



Figura 1 – Hematomas espontâneos em uma paciente de 62 anos, que fez uso de ácido acetil salicílico, rivaroxabana e varfarina para se proteger da gravidade de uma eventual infecção por COVID-19 (entretanto, seu PCR e sorologia vieram negativos). À entrada seu INR era 26 e o R do TTPA de 2. Com a reversão da anticoagulação e observação clínica, a paciente não apresentou outras complicações hemorrágicas. Pág.279.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Alexandre Colafranceschi

Gláucia Moraes

Ieda Jatene

João Cavalcante

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Maurício Scanavacca

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Ruhong Jiang

Tiago Senra

Vitor Guerra

Incertezas e Decisão Compartilhada

Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no SIM e no GBD

Metanálise: adiposidade corporal e apolipoproteínas

Tratamento multidisciplinar da hipertensão

Efeitos da dieta intermitente no coração

Morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica

BDNF na proteção cardiovascular e exercício

Biomarcadores cardíacos em pacientes com COVID-19

Os Riscos da Divulgação de Dados Científicos pela Mídia

Doenças do aparelho circulatório e COVID-19

Sumário - Contents

Editorial

COVID-19 e Incertezas: Lições do Frontline para a Promoção da Decisão Compartilhada

COVID-19 and Uncertainty: Lessons from the Frontline for Promoting Shared Decision Making

José Augusto Soares Barreto-Filho, André Veiga, Luis Claudio Correia

.....página 149

Artigo Original - Original Article

Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017

Cardiovascular Disease Mortality According to the Brazilian Information System on Mortality and the Global Burden of Disease Study Estimates in Brazil, 2000-2017

Deborah Carvalho Malta, Renato Teixeira, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Antonio Luiz Pinho Ribeiro

.....página 152

Minieditorial - Short Editorial

Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares no Brasil: A Verdade Escondida nos Números

Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Brazil: The Truth Hidden in the Numbers

Carisi Anne Polanczyk

.....página 161

Artigo Original - Original Article

Adiposidade Corporal e Apolipoproteínas em Crianças e Adolescentes: Metanálise de Estudos Prospectivos

Body Adiposity and Apolipoproteins in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Prospective Studies

Gabriela dos Santos de Jesus, Priscila Ribas de Farias Costa, Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira, Valterlinda Alves de Oliveira Queiroz, Carla de Magalhães Cunha, Emile Miranda Pereira, Ana Marlúcia de Oliveira

.....página 163

Minieditorial - Short Editorial

Obesidade, Sobrepeso, Adiposidade Corporal e Risco Cardiovascular em Crianças e Adolescentes

Obesity, Overweight, Body Adiposity and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents

Weimar Kunz Sebba Barroso e Ana Luíza Lima Souza

.....página 172

Artigo Original - Original Article

Controle da Pressão Arterial e Fatores Associados em um Serviço Multidisciplinar de Tratamento da Hipertensão

Blood Pressure Control and Associated Factors in a Real-World Team-Based Care Center

Thiago Veiga Jardim, Ana Luiza Lima Souza, Weimar Kunz Sebba Barroso, Paulo Cesar B. Veiga Jardim
..... página 174

Minieditorial - Short Editorial

Controle da Pressão Arterial: O Segredo é... Trabalho em Equipe!

Blood Pressure Control: The secret is... Team Work!

Andrea Pio-Abreu e Luciano F. Drager
..... página 182

Artigo Original - Original Article

Dieta Intermitente Atenua a Remodelação Cardíaca Causada pelo Exercício Físico

Intermittent Fasting Attenuates Exercise Training-Induced Cardiac Remodeling

Priscilla Gois Basilio, Ana Priscila Cayres de Oliveira, Ana Carolini Ferreira de Castro, Marianna Rabelo de Carvalho, Alessandro Moura Zagatto, Paula Felipe Martinez, Marina Politi Okoshi, Katashi Okoshi, Gabriel Elias Ota, Filipe Abdalla dos Reis, Silvio Assis de Oliveira-Junior
..... página 184

Minieditorial - Short Editorial

Dieta Intermitente na Remodelação Cardíaca Induzida pelo Exercício físico

Intermittent Diet in Exercise-Induced Cardiac Remodeling

Francis Lopes Pacagnelli, Andreo Fernando Aguiar, Letícia Estevam Engel, Antônio Cláudio Bongiovani, Mariana Janini Gomes
..... página 194

Artigo Original - Original Article

Discordância entre Diretrizes Internacionais sobre Critérios de Prevenção Primária de Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica

Discrepancy between International Guidelines on the Criteria for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy

Beatriz Piva e Mattos, Fernando Luís Scolari, Henrique Iahnke Garbin
..... página 197

Minieditorial - Short Editorial

Qual Escore de Risco Melhor Avalia os Objetivos Clínicos para meu Paciente com Miocardiopatia Hipertrófica?

Which Risk Score Best Assesses Clinical Objectives in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy?

Eduardo Alberto de Castro Roque
..... página 205

Artigo Original - Original Article

Registro Multicêntrico de Takotsubo (REMUTA) – Aspectos Clínicos, Desfechos Intra-Hospitalares e Mortalidade a Longo Prazo

Takotsubo Multicenter Registry (REMUTA) – Clinical Aspects, In-Hospital Outcomes, and Long-Term Mortality

Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior, João Mansur Filho, Denilson Campos de Albuquerque, Sergio Salles Xavier, Álvaro Pontes, Elias Pimentel Gouvêa, Alexandre Bahia Barreiras Martins, Nágela S. V. Nunes, Lilian Vieira Carestiatto, João Luiz Fernandes Petriz, Armando Márcio Gonçalves Santos, Bruno Santana Bandeira, Bárbara Elaine de Jesus Abufaiad, Luciana da Camara Pacheco, Maurício Sales de Oliveira, Paulo Eduardo Campana Ribeiro Filho, Pedro Paulo Nogueiras Sampaio, Gustavo Salgado Duque, Luiz Felipe Camillis, André Casarsa Marques, Francisco Carlos Lourenço Jr., José Ricardo Palazzo, Cláudio Ramos da Costa, Bibiana Almeida da Silva, Cleverson Neves Zukowski, Romulo Ribeiro Garcia, Fernanda de Carvalho Zonis, Suzana Andressa Moraes de Paula, Carolina Gravano Ferraz Ferrari, Bruno Soares da Silva Rangel, Roberto Muniz Ferreira, Bárbara Ferreira da Silva Mendes, Isabela Ribeiro Carvalho de Castro, Leonardo Giglio Gonçalves de Souza, Luiz Henrique dos Santos Araújo, Alexandre Giani

.....página 207

Minieditorial - Short Editorial

A Síndrome de Takotsubo Existe como uma Doença Específica?

Takotsubo Syndrome, Does it Exist as a Specific Disease?

Bruno Caramelli

.....página 217

Artigo Original - Original Article

Competência Prognóstica Distinta entre Modelo Clínico e Anatômico em Síndromes Coronarianas Agudas: Comparação por Tipo de Desfecho

Prognostic Contrast between Anatomical and Clinical Models Regarding Fatal and Non-Fatal Outcomes in Acute Coronary Syndromes

Mateus S. Viana, Vitor C. A. Correia, Felipe M. Ferreira, Yasmin F. Lacerda, Gabriela O. Bagano, Leticia L. Fonseca, Lara Q. Kertzman, Milton V. Melo, Marcia M. Noya-Rabelo, Luis C L Correia

.....página 219

Minieditorial - Short Editorial

Minieditorial: Competência Prognóstica Distinta entre Modelo Clínico e Anatômico nas Síndromes Coronarianas Agudas: Comparação por Tipo de Desfecho

Short Editorial: Distinct Prognostic Competence between the Clinical and Anatomical Models in Acute Coronary Syndromes: Comparison by Type of Outcome

Roberto Coury Pedrosa

.....página 226

Artigo Original - Original Article

Revascularização Completa Versus Tratamento da Artéria Culpada no Infarto com Supradesnívelamento do Segmento ST: Registro Multicêntrico

Complete Revascularization Versus Treatment of the Culprit Artery Only in ST Elevation Myocardial Infarction: A Multicenter Registry

Julia Cremona Cadore, Mariana Vargas Furtado, Rogério Tumelero, Alexandre Tognon, Ana Maria Krepsky, Denis Cadore, Karen Brasil Ruschel, Julia Caldas Bedin, Thais Conte, Carisi Anne Polanczyk

.....página 229

Minieditorial - Short Editorial

Seria a Revascularização Completa Verdadeiramente Superior à ICP apenas da Lesão Culpada em Pacientes que Apresentam Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST?

Is Complete Revascularization Truly Superior to Culprit-Lesion-Only PCI in Patients Presenting with ST-segment Elevation Myocardial Infarction?

Christina Grüne de Souza e Silva

.....página 238

Artigo Original - Original Article

Solução Custodiol®-HTK versus Cardioplegia Sanguínea Gelada em Cirurgia Coronária Isolada com Tempo de Pinçamento da Aorta Prolongado: Uma Análise de Propensão Pareada

Custodiol®-HTK Solution vs. Cold Blood Cardioplegia for Isolated Coronary Surgery Requiring Prolonged Cross-Clamp Time: A Propensity-Matched Analysis

Giuseppe Gatti, Pierpaolo Taffarello, Gabriella Forti, Carla Gripari, Gianfranco Gustin, Gianluca Castaldi, Ilaria Fiorica, Aniello Pappalardo

.....página 241

Minieditorial - Short Editorial

Proteção Miocárdica na Cirurgia Cardíaca – Qual o Método Ideal?

Myocardial Protection in Cardiac Surgery - What is the Ideal Method?

Ahmad Ali Abdouni

.....página 251

Artigo Original - Original Article

Integral Velocidade-Tempo da Insuficiência Aórtica: Um Novo Marcador Ecocardiográfico na Avaliação da Gravidade da Insuficiência Aórtica

Velocity-Time Integral of Aortic Regurgitation: A Novel Echocardiographic Marker in the Evaluation of Aortic Regurgitation Severity

José Abellán-Huerta, Juan Carlos Bonaque-González, Ramón Rubio-Patón, José García-Gómez, Santiago Egea-Beneyto, Federico Soria-Arcos, Luciano Consuegra-Sánchez, Rosa María Soto-Ruiz, José Luis Ramos-Martín, Juan Antonio Castillo-Moreno

.....página 253

Minieditorial - Short Editorial

Avaliação da Insuficiência Valvar Aórtica por Ecocardiografia: Conceitos Básicos e Novos

Assessment of Aortic Valve Regurgitation by Echocardiography: Basic and New Concepts

Said Alsidawi

.....página 261

Artigo de Revisão - Review Article

Níveis Séricos do BDNF na Proteção Cardiovascular e em Resposta ao Exercício

Serum Levels of BDNF in Cardiovascular Protection and in Response to Exercise

Ivani Credidio Trombetta, José Roberto DeMoura, Cleber Rene Alves, Renato Carbonari-Brito, Felipe Xerez Cepeda, José Ribeiro Lemos Jr.

.....página 263

Ponto de vista - Viewpoint

Tratamento Medicamentoso da Hipertensão: Do Trio de Ouro ao Octeto

Pharmacological Treatment of Hypertension: From the Golden Trio to the Octet

Audes Diógenes Magalhães Feitosa, Marco Mota-Gomes, Oswaldo Passarelli Júnior,³ Weimar Kunz Sebba Barroso, Roberto Dischinger Miranda, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Andrea A. Brandão, Wilson Nadruz

.....página 270

Comunicação Breve - Brief Communication

Biomarcadores de Lesão Miocárdica e Complicações Cardíacas Associadas à Mortalidade em Pacientes com COVID-19

Myocardial Injury Biomarkers and Cardiac Complications Associated with Mortality in Patients with COVID-19

Paulo Ricardo Martins-Filho, José Augusto Soares Soares Barreto-Filho, Victor Santana Santos

.....página 273

Carta ao Editor - Letter to the Editor

O Outro Lado da Moeda: Os Riscos da Discussão de Dados Médico-Científicos pela Mídia Durante a Pandemia de COVID-19

The Other Side of the Coin: Risks of Media Discussions of Scientific Medical Data During the COVID-19 Pandemic

Caio Julio Fernandes, Fernando Ganem, Fabio Gravina Olivieri, Marcelo Fadul Vilibor, Alfredo Salim Helito

.....página 278

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Doenças do Aparelho Circulatório em Indivíduos com COVID-19: Descrição do Perfil Clínico e Epidemiológico de 197 Óbitos

Circulatory System Diseases in Patients with COVID-19: Description of Clinical and Epidemiological Profile of 197 Deaths

Carlos Dornels Freire de Souza, Thiago Cavalcanti Leal, Lucas Gomes Santos

.....página 281

Posicionamentos – Statements

Posicionamento do Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC/SBC) sobre a Atuação Médica em suas Áreas Durante a Pandemia por COVID-19

Position Statement of the Brazilian Society of Cardiology Department of Exercise Testing, Sports Exercise, Nuclear Cardiology, and Cardiovascular Rehabilitation (DERC/SBC) on Activities Within its Scope of Practice During the COVID-19 Pandemic

Gabriel Blacher Grossman, Carlos Alberto Cyrillo Sellera, Carlos Alberto Cordeiro Hossri, Lara Terra F. Carreira, Antônio Carlos Avanza Jr., Pedro Ferreira de Albuquerque, Mauricio Milani, Luiz Eduardo Mastrocola, Luiz Eduardo Fonteles Ritt, Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas, Tales de Carvalho, William Azem Chalela, Nabil Ghorayeb, Romeu Sergio Meneghelo, Mauricio Batista Nunes, Salvador Manoel Serra

.....página 284

Posicionamento sobre Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos Pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (COVID-19) – 2020

Position Statement on the Use of Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients Infected with the New Coronavirus (COVID-19) – 2020

Alexandre de Matos Soeiro, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Marcel de Paula Pereira, Eduardo Gomes Lima, Ana Cristina Baptista da Silva Figueiredo, João Luiz Fernandes Petriz, Dalton Betolim Precoma, Carlos Vicente Serrano Jr.

.....página 292

Errata - Erratum

.....página 302



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Fernando Bacal

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

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

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

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

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

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

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

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

Dalton Bertolim 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 Péricles Esteves – Hospital Português, Salvador, BA – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

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

Sílvia 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

Brivaldo Markman Filho

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 115, Nº 2, Agosto 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

SBC - Internal Design Department

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



COVID-19 e Incertezas: Lições do Frontline para a Promoção da Decisão Compartilhada

COVID-19 and Uncertainty: Lessons from the Frontline for Promoting Shared Decision Making

José Augusto Soares Barreto-Filho,^{1,2,3} André Veiga,² Luis Claudio Correia⁴

Universidade Federal de Sergipe - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,¹ Aracaju, SE - Brasil

Universidade Federal de Sergipe - Departamento de Medicina,² São Cristóvão, SE - Brasil

Emergência Cardiológica do Hospital São Lucas Rede São Luiz D'Or,³ Aracaju, SE - Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,⁴ Salvador, BA - Brasil

A COVID-19 já é a maior e mais mortal epidemia dos últimos cem anos. Profissionais da saúde, na linha de tiro, são cobrados, diuturnamente, a dar respostas e tomar decisões que impactam diretamente a vida dos infectados e os cientistas convocados para a tarefa hercúlea de, em tempo recorde, oferecer “remédios eficazes” para uma virose recém descoberta, e com um potencial mortal devastador. Com uma avalanche de informações nunca vista, o debate de como tratar os pacientes com a COVID-19 transcendeu a arena técnica e se tornou também ideológico e político.

A ciência se lastreia em fatos. E o fato é que não temos disponível tratamento etiológico com eficácia e segurança comprovadas para combater o SARS-CoV-2. Por enquanto, apenas promessas no *pipeline*. Para exemplificar, o caso mais emblemático da falta de racionalidade no pensamento científico é a polêmica acerca da cloroquina/hidroxicloroquina (CQ/HCQ) no tratamento da COVID-19. A CQ/HCQ é uma droga largamente utilizada, com sucesso, em portadores de malária e de lúpus eritematoso sistêmico. Contra a COVID-19, a droga impede a replicação do SARS-CoV-2 *in vitro* e modula a cascata inflamatória desencadeada pelo vírus.¹ Dados *in vitro* trazem plausibilidade biológica, porém plausibilidade não é o mesmo que probabilidade da hipótese ser verdadeira. A CQ/HCQ foi alçada à categoria de bala mágica por uma publicação francesa² cuja metodologia apresenta alto risco de viés e erro aleatório, não podendo ser definida como “evidência científica”. Entretanto, tal publicação foi superestimada, de forma crente ou ideológica, pelos menos fiéis aos preceitos e à liturgia da ciência. Contaminados por essa falácia e sentindo-se na obrigação de solucionar magicamente a pandemia, até presidentes se prestaram ao papel de propagandistas de fármacos, ajudando a virilizar uma pseudociência e ampliar a problemática de informações falsas.

Palavras-chave

COVID-19; Coronavírus; Pandemia; Medicina Baseada em Evidências; Bioética; Tomada e Decisão Clínica; Decisão Compartilhada; Uso Off Label.

Correspondência: José Augusto Soares Barreto-Filho •

Universidade Federal de Sergipe - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Rua Claudio Batista, s/n. Bairro Cidade Nova CEP 49.060-108, Aracaju, SE - Brasil
E-mail: joseaugusto.se@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200582>

Mesmo na comunidade médico-científica, o debate também se tornou pouco racional e ideologizado. Uma das alegações dos entusiastas da CQ/HCQ era que, em um cenário de guerra, dever-se-iam utilizar as armas que estão disponíveis, mesmo sem a comprovação definitiva de eficácia e/ou segurança clínica. Contrariando a máxima “*Primum Non Nocere*”, fazer mal seria perdoado, a inércia jamais. Em outro polo, alguns embarcaram no debate maniqueísta ao valorizar, também de forma irracional, os estudos observacionais para argumentar prova de ineficácia. A ferrenha defesa do uso da CQ/HCQ seduz, pois existem efeitos fisiopatológicos plausíveis, verificados em laboratório, para se acreditar que a droga é eficaz. Porém, sua eficácia clínica não foi comprovada em nenhum modelo patológico de infecção viral aguda em humanos e muito menos na COVID-19.³

O efeito finalístico de uma droga depende da resultante dos seus efeitos positivos e negativos. E tal resultante pode desencadear um efeito finalístico neutro (tratamento fútil), positivo (tratamento eficaz) ou negativo (tratamento maléfico). Antes do escrutínio científico rigoroso, não há como se prever. A função do ensaio clínico randomizado é provar, com precisão probabilística pela estatística, que a droga A causa melhora do paciente portador de uma doença B e não causa efeitos colaterais impeditivos à sua prescrição.

Em um ecossistema científico organizado, conhecimentos prévios embasam os estudos futuros através de uma probabilidade condicional. Hipóteses improváveis, ainda não confirmadas, quando adotadas como política de saúde, ocasionam gastos desnecessários de recursos humanos e econômicos, geram falsas esperanças no inconsciente coletivo e, eventualmente, até significativo malefício.

Para o médico treinado a responder de forma proativa, essa incerteza, em um cenário de comoção coletiva, pode ser extremamente desconfortante e, no desejo inconsciente de resolver o seu drama interno da impotência médica, ser traído por vieses cognitivos. Sendo a premissa contemporânea do nosso ofício crer em uma Medicina alicerçada na boa ciência, precisamos pausar nossas mentes agitadas pelo *tsunami* da pandemia para uma reflexão mais lúcida, lógica e iluminada pelo nosso credo. A história da ciência biomédica já devia ter nos ensinado, enquanto comunidade científica, que o desvio dos caminhos da ciência formal pode nos levar a um “curto caminho longo”. A busca por um atalho, no calor do desespero, poderá até contribuir com mortes que poderiam ser evitáveis, caso o potencial tóxico da CQ/HCQ, neste cenário, venha a ser verificado por ensaios clínicos randomizados.

Ser dogmático, promovendo a prescrição de drogas antes de testes de fase III, deve ser considerado heresia científica contemporânea. Cuidado não embasado em evidências não necessariamente representa um bom cuidado. A suposta “inércia” de não se prescrever uma terapia por carência de lastro na evidência é, na maioria das vezes, uma boa prática médica. Em tese, a probabilidade pré-teste de uma droga A, nunca testada em um determinado cenário, ser eficaz é muito remota. Daí a normatização de se usar o ensaio clínico experimental como palavra final. Não é incomum hipóteses lastreadas por suporte mecanístico ou estudos observacionais não serem confirmadas por ensaios randomizados.

Cláusula pétrea, na ciência, o ônus da prova encontra-se na comprovação da eficácia e não na comprovação da ineficácia e, assim, partimos da premissa inicial do pensamento científico, a hipótese nula deve ser formalmente rejeitada para a comprovação do fenômeno. Apenas o argumento de uma terapia ser segura não justifica o uso de uma droga ineficaz. A comprovação do benefício é condição essencial para se cotejar os resultados positivos com os eventuais riscos de uma determinada droga. No caso da CQ/HCQ, temos a seguinte situação: a maioria dos estudos observacionais aceitáveis não comprovaram o benefício da droga e sua segurança ainda não foi definida.

E qual seria o norte para a tomada de decisão com tantas incertezas, pressão pandêmica e ausência de evidências? Antes, é importante destacarmos que a falta de evidência de efeito não significa evidência de nenhum efeito. Negar, categoricamente, um potencial benefício não parece também ser o melhor caminho. É duvidoso se CQ/HCQ tem uma probabilidade a priori que justifique grandes esforços científicos. Mas, mesmos para casos em que essa probabilidade seja razoável, a primeira opção seria em se comprometer com a tarefa de direcionar pacientes para serem alocados em ensaios clínicos. Um esforço coletivo, solidário e articulado poderia encurtar os tempos das incertezas.

Não sendo possível, é compreensível, em uma situação de “guerra”, a proposta de uso *off-label* de fármacos, situação quando uma determinada droga, já devidamente registrada e aprovada em um cenário A, é liberada para um cenário B, sem estudos específicos; ou até o seu uso por compaixão (ou compassivo), quando uma droga, ainda experimental e sem qualquer registro junto a uma agência regulatória, é prescrita por falta de uma opção melhor e crença de que possa funcionar. Vale salientar que o uso compassivo é mais um ato de piedade que uma aposta no sucesso terapêutico.

No calor e desespero atual, estamos vivenciando um pandemônio caracterizado por uma proliferação, sem precedentes, de informações de péssima qualidade e grande variabilidade na prática prescritiva observada na linha de frente. Entretanto, as diretrizes e os editoriais publicados nas revistas científicas mais conceituadas são categóricos em afirmar que ainda não temos terapias etiológicas efetivas cientificamente comprovadas em reduzir a mortalidade da COVID-19.¹ O tratamento de pneumonia viral continua a ser, basicamente, o de suporte e de intervenção nas diversas complicações clínicas que poderão surgir em uma minoria de pacientes. Reinventar o conhecimento, sobejamente alicerçado, e abandonar a liturgia do que reza a ciência clínica moderna parece ser um grande retrocesso à Idade das Trevas.

E como tomar tal decisão, quando a incerteza é a regra? Assumir uma postura autoritária ou paternalista não é a rota mais prudente. A atual situação na qual nos encontramos talvez seja uma oportunidade única de por em prática o princípio da autonomia do paciente, iluminando a tomada de decisão médica.

Historicamente, os pacientes sempre confiaram a tomada de decisões aos médicos. No entanto, durante as últimas décadas, pacientes tem sido incentivados a se tornarem ativos e participativos nas suas decisões sobre saúde. O documento “Crossing the Quality Chasm”, chancelado pelo Instituto de Medicina Americano, incentiva que uma voz ativa seja dada ao paciente em tudo que impactará sobre a sua vida. Operacionalmente, isso inclui informação transparente das expectativas e incertezas antes da tomada de decisão compartilhada. Embora entendamos a complexidade de se implantar um processo de decisão compartilhada na atual situação, a prescrição compulsória e indiscriminada de fármacos, sem eficácia e/ou segurança comprovadas neste cenário, não se afina com os valores atualmente preconizados. Interessante é que o princípio da autonomia do paciente se constitui em atributo que alicerça as bases do SUS, desde a sua fundação, e se alinha aos preceitos contemporâneos da Bioética.

A autonomia corresponde à capacidade das pessoas decidirem alinhadas aos seus próprios valores. A base da autonomia reside no respeito aos direitos fundamentais do indivíduo, considerando-o um ser biopsicossocial e espiritual, dotado de capacidade para tomar suas próprias decisões. Em momento de pandemia, quando a incerteza se torna ainda mais evidente, o resgate desse princípio fundamental, dando voz aos pacientes na mesa de decisão, pode ser a ponte para que o binômio médico-paciente escolha o melhor caminho customizado às expectativas do maior interessado pelos bons resultados, o paciente. Assumir integralmente o controle de todas as decisões médicas, nos auto-enganando com uma certeza inexistente, pode ser sinal de imaturidade. É urgente transpormos o modelo hipocrático, no qual o médico deveria aplicar “*os regimes para o bem dos doentes, segundo seu saber e razão...*”, sem conceder um lugar à autonomia destes, para um modelo de assistência centrada no paciente e compartilhado.

O momento atual exige um profissional atualizado, seguro, disponível para dialogar e convencer, de forma transparente, quais são as evidências factuais para uma tomada de decisão compartilhada. Separar o que é evidência científica dentro de tanta pseudociência clínica será tarefa cardinal. Ciência não se sustenta na fé, na crença e nem em opinião de autoridade. Pelo contrário, a dúvida e a incerteza são as principais motivações para se fazer a ciência avançar. É imprescindível perceber que as consequências das nossas decisões não são e não podem ser compartilhadas. Portanto, a prática médica para o enfrentamento da COVID-19 exige humildade em reconhecer as fronteiras do conhecimento científico atual. Compartilhar, com transparência, as incertezas e dúvidas, com os pacientes, poderá iluminar a tarefa, por demais pesada, de tomar decisões nesse atual cenário de muita escuridão. Essa parece ser uma grande oportunidade de aprendermos hoje e levarmos para o amanhã lições importantes que pavimentarão a utopia de uma “medicina que serve os doentes”.

Referências

1. Sanders JM, Monogue M, Jodlewski TZ. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36.
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May 20; 105949.
3. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. May 6, 2011 DOI:10.1016/S1473-3099(11)70065-2.



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

Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017

Cardiovascular Disease Mortality According to the Brazilian Information System on Mortality and the Global Burden of Disease Study Estimates in Brazil, 2000-2017

Deborah Carvalho Malta,¹ Renato Teixeira,² Gláucia Maria Moraes de Oliveira,³ Antonio Luiz Pinho Ribeiro⁴

Universidade Federal de Minas Gerais - Escola de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina,² Belo Horizonte, MG - Brasil

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

Universidade Federal de Minas Gerais - Centro de Telessaúde - Hospital das Clínicas/Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina, UFMG,⁴ Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamentos: O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) é de vital importância no monitoramento das tendências das doenças cardiovasculares (DCV), tendo por objetivo apoiar as políticas públicas.

Objetivo: Comparar séries históricas de mortalidade por DCV tendo como fonte de dados o SIM com e sem correção e o estudo Carga Global de Doenças (GBD) 2017 no Brasil no período de 2000 a 2017.

Métodos: Análise da mortalidade por DCV no Brasil entre 2000 e 2017 por meio de comparações de três estimativas de mortalidade por DCV: SIM Bruto, SIM Corrigido e GBD 2017. Foram utilizados os números absolutos e as taxas padronizadas por idade para comparação das estimativas para o Brasil e as unidades da federação.

Resultados: No SIM, o total de óbitos por DCV variou de 261 mil, em 2000, a 359 mil, em 2017, e no GBD 2017, de 292 mil a 388 mil nos mesmos anos, respectivamente. Observou-se alta proporção de códigos *garbage* definidos pelo GBD 2017 nas causas de morte por DCV, chegando a 42% em 2017. As taxas de óbitos por 100 mil habitantes estimadas pelo GBD variaram de 248,8 (1990) a 178,0 (2017). As taxas do SIM Bruto e do SIM Corrigido também mostraram redução para toda a série analisada, sendo que o SIM Bruto apresentou taxas mais baixas, de 204,9 (1990) e 155,1 (2017) óbitos por 100 mil habitantes. Ao analisar por unidade da federação, as tendências do SIM Bruto se invertem, com aumento das taxas de mortalidade nos estados das regiões Norte e Nordeste.

Conclusão: O estudo aponta a diminuição das taxas de mortalidade por DCV no período analisado para o Brasil. Ao contrário, na análise por unidade da federação, a variação porcentual do SIM Bruto foi de aumento para os estados do Norte e Nordeste. O uso dos dados não ajustados do SIM pode resultar em erros na interpretação, indicando aumento das taxas decorrente do aumento na captação de óbitos e da melhoria na definição das causas básicas de morte na última década, em especial nas regiões Norte e Nordeste, o que justifica sempre utilizar dados corrigidos na análise de mortalidade. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):152-160)

Palavras Chave: Doenças Cardiovasculares/mortalidade, Sistema de Informação em Saúde/tendências, Confiabilidade dos Dados/tendências, Epidemiologia

Abstract

Background: The Brazilian Information System on Mortality (SIM) is of vital importance in monitoring the trends of cardiovascular diseases (CVDs) and is aimed at supporting public policies.

Objective: To compare historical series of CVD mortality based on data from the SIM, with and without correction, and from the Brazil Global Burden of Disease (GBD) Study 2017, in the 2000-2017 period.

Methods: Analysis of CVD mortality in Brazil between 2000 and 2017. Three CVD mortality estimates were compared: Crude SIM, Corrected SIM, and GBD 2017. Absolute numbers and age-standardized rates were used to compare the estimates for Brazil, its states and the Federal District.

Correspondência: Deborah Carvalho Carvalho Malta •

Universidade Federal de Minas Gerais - Escola de Enfermagem - Professor Alfredo Balena, 190. CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: dcmalta@uol.com.br

Artigo recebido em 04/12/2019, revisado em 21/02/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190867>

Results: In the SIM, the total of deaths ranged from 261,000, in 2000, to 359,000, in 2017. In the GBD 2017, the total of deaths ranged from 292,000 to 388,000, for the same years, respectively. A high proportion of the causes of death from CVD corresponded to garbage codes, classified according to the GBD 2017, reaching 42% in 2017. The rates estimated by GBD ranged from 248.8 (1990) to 178.0 (2017) deaths per 100,000 inhabitants. The rates of the Crude SIM and Corrected SIM also showed a reduction for the whole series analyzed, the Crude SIM showing lower rates: 204.9 (1990) and 155.1 (2017) deaths per 100 thousand inhabitants. When analyzing by the states and Federal District, the Crude SIM trends reversed, with an increase in mortality rates in the Northern and Northeastern states.

Conclusion: This study shows the decrease in CVD mortality rates in Brazil in the period analyzed. Conversely, when analyzing by the states and Federal District, the Crude SIM showed an increase in those rates for the Northern and Northeastern states. The use of crude data from the SIM can result in interpretation errors, indicating an increase in rates, due to the increase in death data capture and the improvement in the definition of the underlying causes of death in the past decade, especially in the Northern and Northeastern regions, justifying the use of corrected data in mortality analyses. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):152-160)

Keywords: Cardiovascular Diseases/mortality; Data Accuracy/trends; Health Information System/trends; Epidemiology

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

Introdução

Nos últimos anos, o Brasil organizou diferentes fontes de dados que constituem os sistemas de informação de morbimortalidade e os inquéritos de saúde periódicos, que possibilitam monitorar de forma contínua mortalidade, morbidade e fatores de risco por doenças cardiovasculares (DCV), assim como obter informação para o processo de tomada de decisão em políticas de saúde.^{1,2}

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) foi implantado no Brasil em 1975, sendo o primeiro sistema de informação epidemiológica do Ministério da Saúde com abrangência nacional.³ O documento base do SIM é a declaração de óbito (DO), que deve ser preenchida por profissional médico. O médico que assistiu a pessoa que faleceu é o principal responsável pelo documento; na sua ausência ou falta, porém, a DO deve ser preenchida pelo médico substituto, pelo médico do Serviço de Verificação de Óbito – nos casos de morte por causa natural –, ou pelo médico legista do Instituto Médico Legal – para os óbitos por causas externas.^{2,3}

O SIM constitui uma das principais ferramentas para o monitoramento das estatísticas de mortalidade no país, uma vez que todos os municípios do território nacional devem registrar seus óbitos, o que leva a cerca de 1,3 milhão de registros de óbito ao ano. Ocorreu aumento da cobertura do SIM em todas as unidades da federação (UF), passando de 86% em 2000 para 98% em 2017, embora alguns estados do Norte e Nordeste ainda mantenham coberturas menores que 95%.¹⁻³ Houve ainda redução no número das causas mal definidas de óbito, cujas proporções, no entanto, ainda são elevadas em algumas UF. Em função disso, as análises de situação de saúde com base em dados de mortalidade devem ser realizadas com metodologias de correção capazes de minimizar o viés causado pelas causas mal definidas, pelos códigos garbage (CG) e pelo sub-registro de óbitos informados.⁴⁻⁶

Desde 1990, o estudo GBD (*Global Burden of Disease*) vem fazendo grandes avanços e uma mudança de paradigma na análise epidemiológica de dados secundários, ao propor um enfoque integrado das doenças e mortes, com a adoção de metodologia robusta e padronizada de análise, que contempla a correção dos CG, das causas mal definidas e do sub-registro.⁷ Os dados gerados pelo estudo GBD fornecem informações de 249 causas de morte para cerca de 195 locais,

contemplando países e alguns níveis subnacionais, como para o Brasil e suas 27 UF. No estudo GBD, as informações sobre causas de morte foram coletadas de sistemas vitais de registro, sistemas de vigilância de mortalidade, pesquisas, registros hospitalares, registros policiais e autópsias verbais. No Brasil e em suas 27 UF, a fonte de dados de mortalidade é o SIM.^{7,8} No estudo GBD, diversos modelos estatísticos são utilizados com o objetivo de se obter a melhor estimativa para o número de óbitos para cada causa de morte segundo sexo e idade. O estudo GBD permite a comparação entre países, regiões e dados subnacionais, uma vez que faz uma padronização na qualidade dos dados de mortalidade dos locais. Além disso, o estudo GBD possibilita analisar as tendências populacionais, na medida em que os dados das séries temporais são ajustados e padronizados, possibilitando comparabilidade ao longo do tempo.⁷⁻¹⁰

Assim, o estudo atual visa comparar as séries históricas de mortalidade por DCV tendo como fonte os dados do SIM, com e sem correção, e do estudo GBD 2017 para o Brasil.

Métodos

Realizou-se análise da série histórica da mortalidade por DCV no Brasil entre 2000 e 2017. A fonte de dados para o estudo foi o SIM, que contém as principais informações sobre os óbitos ocorridos em todo o país. Inicialmente foram descritas as proporções de causas mal definidas do SIM (Figura 1).

Realizou-se a comparação de três estimativas de mortalidade por DCV: SIM Bruto, SIM Corrigido e GBD 2017. As estimativas do SIM, denominado no presente estudo SIM Corrigido e SIM Bruto, dependendo se houve ou não correção, tiveram como definição de DCV os códigos do capítulo IX (doenças do aparelho circulatório - I00-I99) da 10ª Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). Já a classificação do GBD considera, inicialmente, os seguintes códigos: B33.2, G45-G46.8, I01-I01.9, I02.0, I05-I09.9, I11-I11.9, I20-I25.9, I28-I28.8, I30-I31.1, I31.8-I37.8, I38-I41.9, I42.1-I42.8, I43-I43.9, I47-I48.9, I51.0-I51.4, I60-I63.9, I65-I66.9, I67.0-I67.3, I67.5-I67.6, I68.0-I68.2, I69.0-I69.3, I70.2-I70.8, I71-I73.9, I77-I83.9, I86-I89.0, I89.9, I98 e K75.1.

A Figura 2 mostra os métodos de correção de óbitos e população utilizados para estimar os números absolutos e

Artigo Original

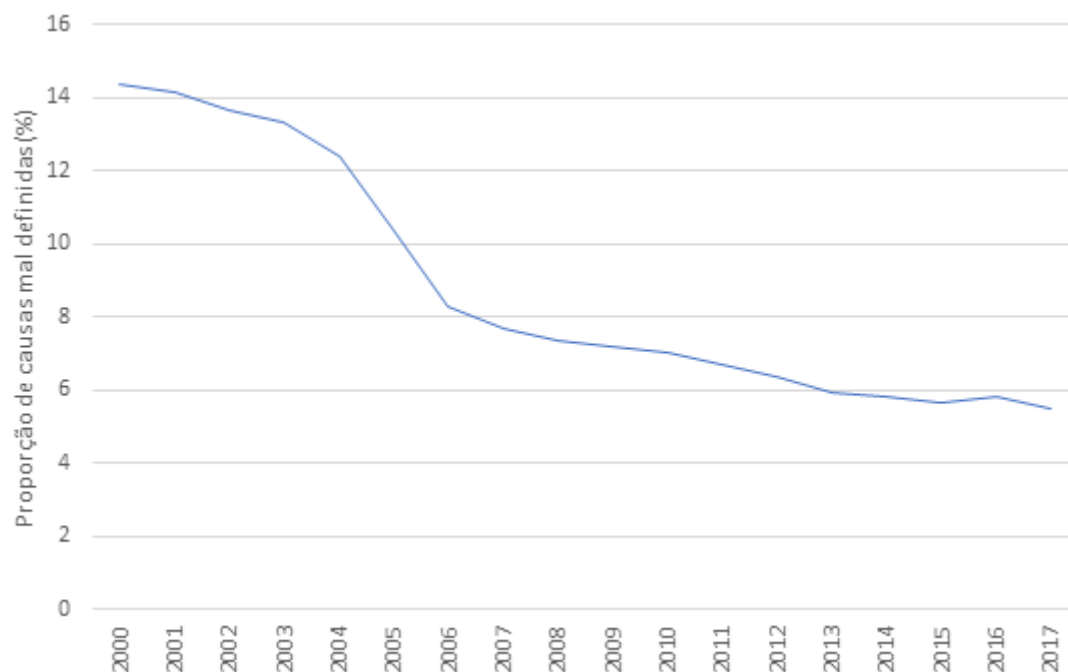


Figura 1 – Proporção de causas mal definidas do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), Brasil, 2000 a 2017. Fonte: SIM.

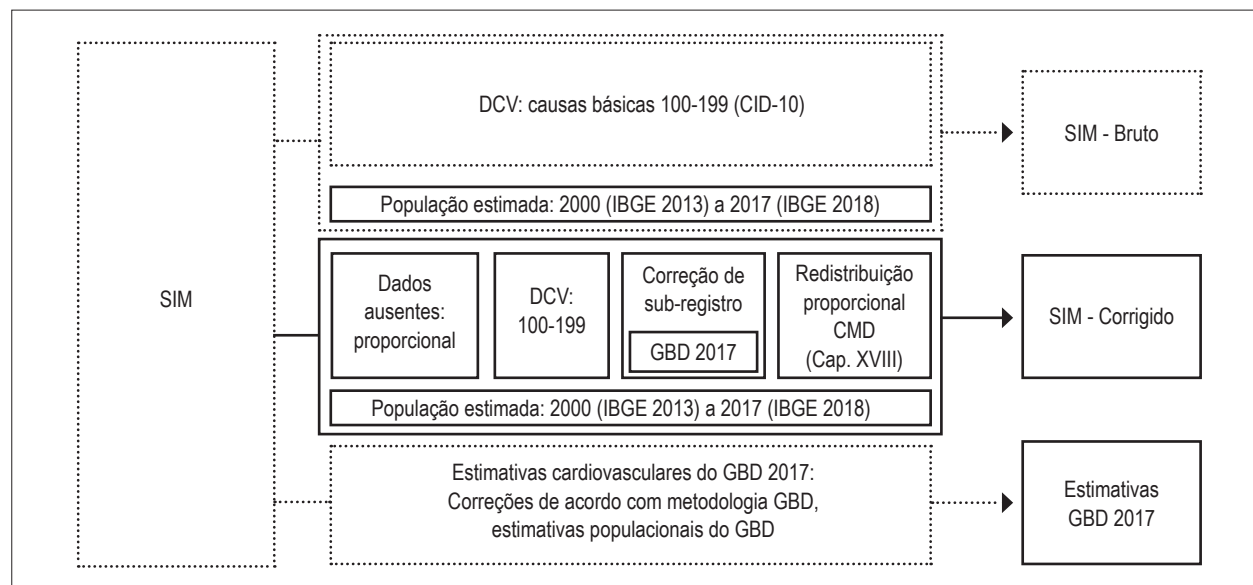


Figura 2 - Fluxograma das estimativas do Sistema de Informação de Mortalidade Bruto e Corrigido e do estudo Carga Global de Doenças, métodos de correção e população utilizada, para números e taxas de mortalidade. DCV – Doença Cardiovascular; IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade; GBD – Estudo Carga Global de Doenças; CMD – Causas Mal Definidas.

taxas de mortalidade para o SIM Bruto e o SIM Corrigido e as estimativas do estudo GBD 2017. O numerador consiste nas DCV (I00-I99) registradas pelo SIM. As estimativas geradas pelo SIM Bruto foram padronizadas por idade, não tendo sido aplicadas outras correções. As estimativas geradas pelo SIM

Corrigido foram padronizadas por idade e corrigidas: quanto ao sub-registro, utilizando-se a metodologia do GBD; quanto aos óbitos sem informação de idade e sexo, utilizando-se a redistribuição proporcional desses óbitos; e quanto às causas mal definidas, utilizando-se a redistribuição proporcional

dessas causas entre os grupos de causas cardiovasculares e os demais capítulos.⁴ As estimativas do GBD 2017 foram extraídas da base de dados do *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) e submetidas às correções previamente descritas e detalhadas em publicações anteriores, entre as quais as correções para sub-registro, para CG e para causas mal definidas.^{7,8,10}

Os dados do SIM, brutos e corrigidos, foram comparados com as estimativas geradas pelo estudo GBD, que também tem como fonte os dados do SIM, tanto pela série histórica no período 2000 a 2017, segundo os óbitos totais e em números absolutos do capítulo de DCV, quanto pelas taxas padronizadas por idade das três estimativas. Tanto no SIM Bruto quanto no SIM Corrigido, as taxas foram calculadas tendo como denominador as estimativas populacionais mais atualizadas geradas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹¹ Porém, como essa estimativa do IBGE só apresenta dados a partir de 2010, aplicaram-se duas interpolações: uma com os dados do ano de 2000 da versão 2013 disponibilizada pelo IBGE¹² e outra com os dados do ano de 2010 da atual versão disponibilizada em 2018.¹¹ A população padrão utilizada para o ajuste das taxas padronizadas por idade, por uso do método direto, foi a população mundial do estudo GBD.⁷ Para o cálculo

das taxas, o estudo GBD considera suas próprias estimativas populacionais (GBD Fonte). Todas as três estimativas foram analisadas para os códigos do conjunto das causas de morte cardiovasculares (I00-I99) nos anos de 2000 a 2017. A Figura 2 apresenta o fluxograma utilizado para comparação das três estimativas, segundo os números absolutos de óbitos e as taxas de mortalidade para o Brasil e as UF.

As análises foram realizadas empregando-se o *Stata Statistical Software*, versão 14 (*College Station, TX: StataCorp LP*).

Resultados

A Figura 1 mostra a proporção das causas mal definidas em relação ao total de óbitos no Brasil de 2000 a 2017. Essa proporção foi de 14,3% em 2000, observando-se uma diminuição mais acentuada a partir de 2005, atingindo 5,5% em 2017.

A Tabela 1 mostra que grande parte dos óbitos com causas básicas definidas pelos códigos do capítulo IX da CID-10 constitui CG, usando-se a definição de CG do estudo GBD 2017, sendo a proporção de CG de 42,1% em 2017. Observa-se ainda que, com o passar dos anos, o número de CG diminuiu lentamente, indicando uma melhora na qualidade das definições das causas de morte do capítulo IX da CID-10. O estudo GBD redistribui os CG nas suas estimativas.

Tabela 1 – Número total de óbitos, números absolutos e porcentagens de óbitos por doenças cardiovasculares de acordo com o capítulo IX da CID-10 (I00-I99) e com as definições do GBD para doenças cardiovasculares, e ainda números absolutos e porcentagens de códigos garbage, no Brasil, de 2000 a 2017.

Ano	Total	I00-I99		Cardiovascular GBD		Códigos garbage	
		n	%	n	%	n	%
2000	946.685	260.603	27,5	129.883	49,8	126.803	48,7
2001	961.492	263.417	27,4	130.774	49,6	128.637	48,8
2002	982.807	267.496	27,2	133.160	49,8	130.362	48,7
2003	1.002.340	274.068	27,3	137.413	50,1	132.245	48,3
2004	1.024.073	285.543	27,9	143.811	50,4	137.096	48,0
2005	1.006.827	283.927	28,2	142.656	50,2	136.545	48,1
2006	1.031.691	302.817	29,4	152.017	50,2	145.977	48,2
2007	1.047.824	308.466	29,4	156.253	50,7	147.076	47,7
2008	1.077.007	317.797	29,5	163.255	51,4	149.058	46,9
2009	1.103.088	320.074	29,0	164.036	51,2	150.082	46,9
2010	1.136.947	326.371	28,7	167.974	51,5	152.326	46,7
2011	1.170.498	335.213	28,6	173.397	51,7	155.363	46,3
2012	1.181.166	333.295	28,2	174.750	52,4	152.276	45,7
2013	1.210.474	339.672	28,1	179.200	52,8	153.822	45,3
2014	1.227.039	340.284	27,7	181.223	53,3	152.421	44,8
2015	1.264.175	349.642	27,7	186.570	53,4	156.278	44,7
2016	1.309.774	362.091	27,6	194.987	53,9	159.779	44,1
2017	1.312.664	358.882	27,3	199.872	55,7	150.967	42,1

*Óbitos do capítulo de cardiovasculares não classificados como doenças cardiovasculares e códigos garbage não apresentados na tabela, média de 1,8%.

Artigo Original

Foram analisados os números absolutos de óbitos e as taxas de mortalidade padronizadas para o SIM, Bruto e Corrigido, e para as estimativas do GBD 2017. A Figura 3 mostra os óbitos para as três estimativas em números absolutos, com aumento similar para todos os três métodos utilizados. Foram registrados aproximadamente 261 mil óbitos em 2000 no SIM, chegando a 359 mil óbitos no ano de 2017. Após as correções,

os óbitos registrados no SIM Corrigido foram 324 mil e 397 mil, em 2000 e 2017, respectivamente. As estimativas GBD apresentaram crescimento de 292 mil óbitos para 388 mil óbitos nos mesmos anos analisados.

As taxas de mortalidade por DCV mostraram redução no período analisado (Figura 4). As do SIM Bruto variaram de 211,7 a 155,1 óbitos por 100 mil habitantes, enquanto, após a

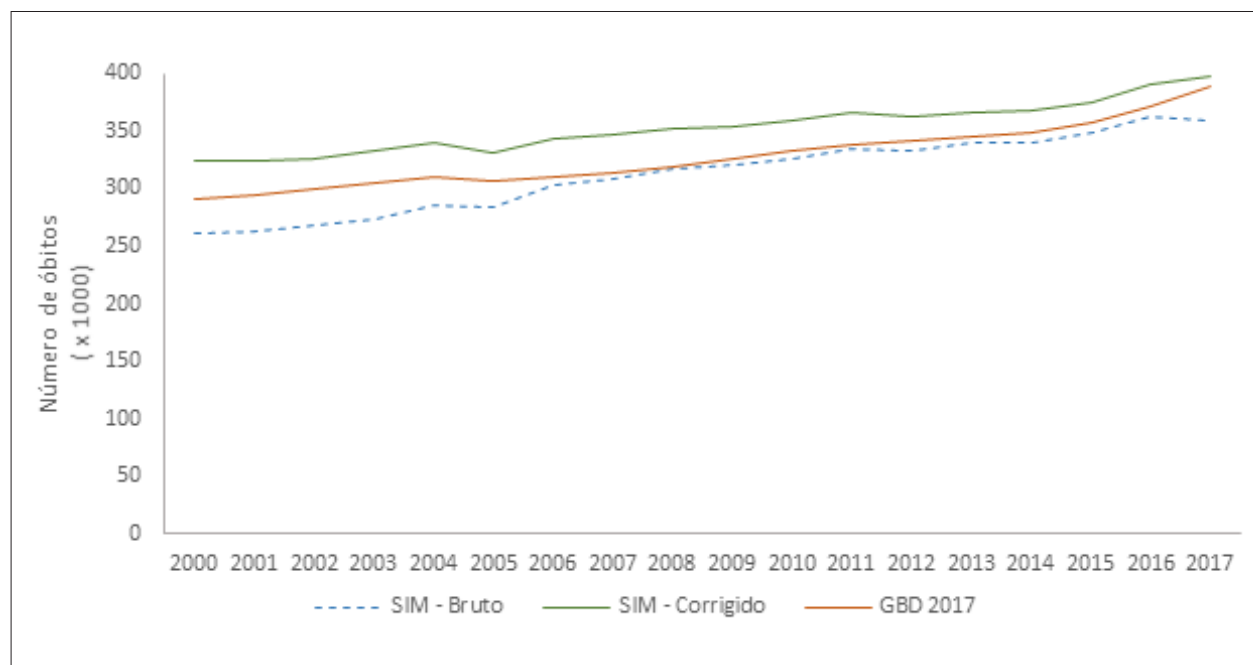


Figura 3 – Números absolutos de óbitos por doenças cardiovasculares no SIM, bruto e corrigido, e no GBD 2017. Brasil, 2000 a 2017. Fonte: SIM e GBD 2017

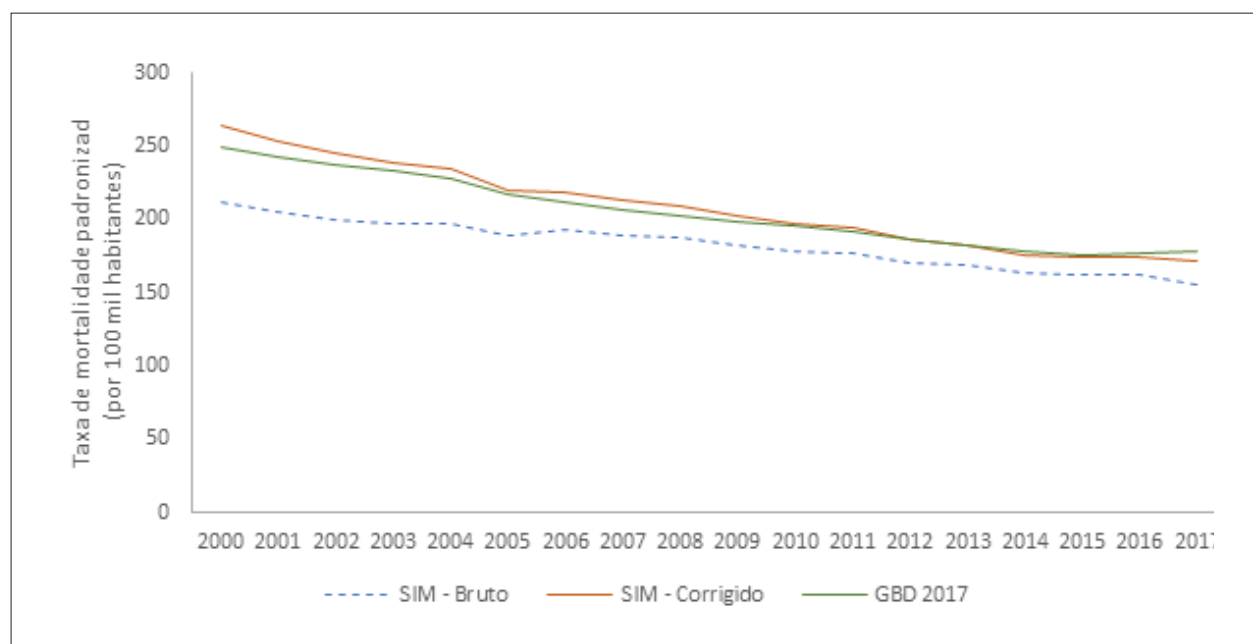


Figura 4 – Taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares padronizada para o SIM, bruto e corrigido, e para o GBD 2017. Brasil, 2000 a 2017. Fonte: SIM e GBD 2017

correção, as do SIM Corrigido foram de 263,9 a 172,0 óbitos por 100 mil habitantes. As taxas de mortalidade por DCV estimadas pelo GBD 2017 variaram entre 248,8 e 178,0 óbitos por 100 mil habitantes. É importante destacar que, de 2015 para 2017, observou-se, nas estimativas GBD, um aumento naquelas taxas, também observado no SIM Corrigido de 2015 a 2016.

Ao analisar as variações percentuais entre as taxas de mortalidade padronizadas por DCV entre os anos de 2000 e 2017 por UF, observou-se uma diferença que se destaca nos dados brutos do SIM, com estabilização das taxas ou aumento de até 115% na maioria dos estados das regiões Norte e Nordeste do país. Esse padrão não ocorre no SIM Corrigido nem no GBD, que, ao contrário, apresentaram redução nas taxas em todas as UF (Figura 5, Tabela 2).

Discussão

O estudo compara três diferentes métodos para estimar as séries históricas de mortalidade por DCV no Brasil entre 2000 e 2017. Em todo o período, ocorreu declínio das taxas de mortalidade por DCV, exceto após 2015, quando houve aumento nas estimativas das taxas no GBD e estabilidade delas no SIM Corrigido. As estimativas do SIM Corrigido e do GBD mostram-se semelhantes, em especial após 2006, quando houve melhora na qualidade do SIM. As taxas brutas, não corrigidas, apresentaram aumento para estados das regiões Norte e Nordeste, enquanto, nos demais métodos, todas as UF apontaram redução no período.

As DCV constituem a primeira causa de morte no mundo¹³ e no Brasil,^{5,14} correspondendo a um terço do total de óbitos. Todas as regiões apresentaram declínio da mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). As DCV e suas complicações têm impacto elevado na perda de produtividade no trabalho e na redução da renda familiar, resultando em um déficit de US\$ 4,18 bilhões na economia brasileira entre 2006 e 2015.¹⁵ Estudos realizados em vários países têm apontado redução na incidência e na mortalidade por DCV desde a década de 1960.^{16,17} No Brasil, esse declínio ocorreu mais tardiamente, na década de 1990.^{5,14}

Ao longo dos anos, o SIM foi sendo aprimorado com vistas ao aumento da cobertura e à melhoria da qualidade do registro das causas básicas de morte na DO. Esses avanços resultaram de esforços do Ministério da Saúde em parcerias com as UF e os municípios para melhorar a captação dos óbitos pelo SIM, como o Projeto de Redução das Causas Mal Definidas no ano de 2005 e os Projeto de Redução das Desigualdades Regionais e de Redução da Mortalidade Infantil nos estados da região Nordeste e Amazônia Legal.¹⁸ Destaca-se ainda o Projeto de Busca Ativa do Óbito, que possibilitou definir metodologias para redistribuição de óbitos sub-registrados.^{19,20} Essas correções são essenciais para a correta interpretação e a comparabilidade das séries históricas nas diferentes regiões do país.

Destaca-se a redução importante do percentual de causas mal definidas do SIM, refletindo a melhoria da qualidade dos serviços de assistência à saúde e o aumento da cobertura assistencial, em especial a expansão das equipes de saúde da família no interior do país.⁵

As diferenças entre o SIM corrigido e o GBD 2017 são também explicadas pelo percentual de códigos de causas

pouco úteis ou causas inespecíficas, também denominados na literatura internacional de CG.⁸ Enquanto as taxas apresentadas pelo SIM Corrigido não foram corrigidas pela redistribuição dos CG, ao contrário, o GBD utilizou em todas as estimativas a correção do sub-registro e a redistribuição de causas mal definidas e de CG ou causas inespecíficas. Assim, as estimativas do GBD apresentam taxas diferentes daquelas dos demais métodos que não usam a redistribuição dos CG. São exemplos de CG causas como septicemia, parada cardíaca, desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, que fazem parte da cadeia de eventos que levaram ao óbito, mas não consistem na causa básica de morte.⁸ Para a redistribuição dos CG, o GBD utiliza algoritmos que se baseiam em evidências da literatura médica, múltiplas fontes, opiniões de especialistas, análise de causas múltiplas e, principalmente, em técnicas de modelagem estatística para definir o peso de designação de cada CG para as causas básicas mais prováveis de morte, chamadas de *target*.^{6,8}

O SIM é um sistema consolidado, para o qual o Ministério da Saúde vem buscando aperfeiçoamento ao longo dos anos, como, por exemplo, processos de validação de inconsistências internas e melhoria na notificação de óbitos. Entretanto, há que se avançar no refinamento da classificação, em especial na redução dos CG. Ao se comparar as estimativas de mortalidade do GBD com os dados do SIM Bruto, as diferenças observadas devem-se às inconsistências de idade e sexo relacionadas a causas de óbito, sub-registro e redistribuição dos CG. Essa última consiste na etapa que mais tem influência na alteração das estimativas corrigidas em relação às brutas. Os CG de nível 1 e 2, aqueles com pouca especificação da real causa de morte, correspondem a cerca de 12% dos registros do SIM. Quando se consideram os níveis 3 e 4 a serem redistribuídos dentro do mesmo grupo de causas, ou seja, com melhor especificação da causa de morte, os CG podem somar até 40%, o que pode resultar em diferenças nas estimativas entre SIM e GBD.^{6,8}

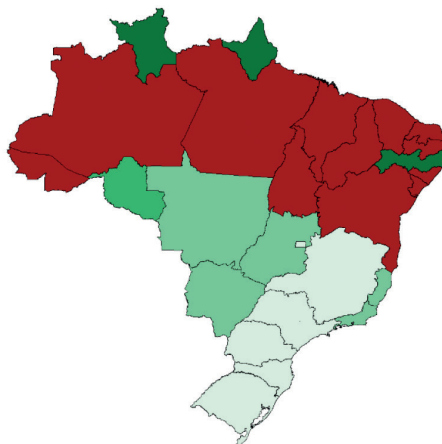
O estudo aponta que as análises do SIM Bruto têm vieses, principalmente para estados das regiões Norte e Nordeste, não sendo recomendada sua adoção, em especial para a definição de políticas regionais, pois as taxas estão sujeitas a erros de estimativas, como sub-registro e alta proporção de causas mal definidas. São necessários ajustes metodológicos para cobertura e redistribuição de causas mal definidas, ainda mais em se tratando de análises das séries históricas em época em que a qualidade do SIM era mais comprometida.

Em 2015, a Assembleia das Nações Unidas aprovou os 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, dentre os quais figuram assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades. Foi incluído o indicador “redução da probabilidade de morte prematura por DCNT em 30% até 2030”, que envolve no seu cálculo a redução das DCV. Cumprir as metas de redução de DCNT e DCV é um desafio global.²¹⁻²³

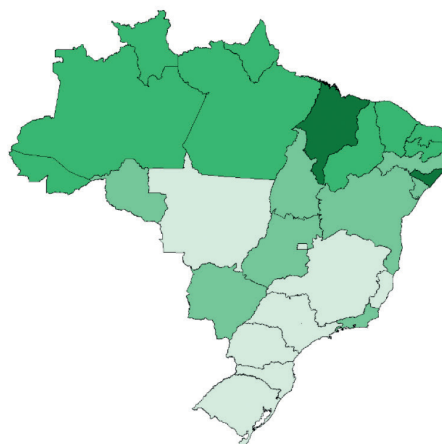
Para atingir as metas de redução de DCNT, a Organização Mundial da Saúde divulgou um conjunto de evidências que aponta a importância das ações de promoção à saúde, implementando políticas públicas intra- e intersetoriais que facilitem práticas saudáveis, como alimentação adequada, redução do sal nos alimentos, disponibilização de espaços públicos para apoiar a atividade física, ambientes livres de fumo,

Artigo Original

(A) SIM Bruto



(B) SIM Corrigido



(C) GBD 2017

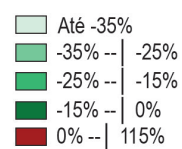
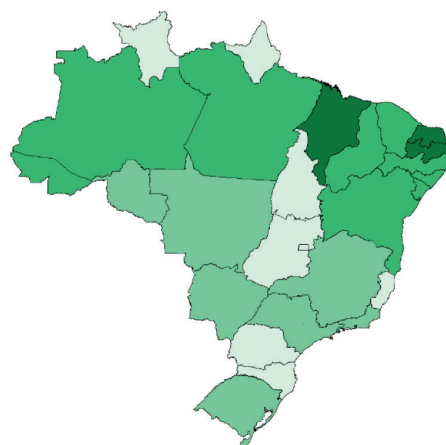


Figura 5 – Variação percentual entre 2000 e 2017 das taxas de mortalidade padronizadas por doenças cardiovasculares. Fonte: SIM e GBD 2017

Tabela 2 – Taxas de mortalidade padronizadas por doenças cardiovasculares para o Brasil e suas unidades da federação nos anos 2000 e 2017, assim como suas variações percentuais no período.

Local	SIM Bruto			SIM Corrigido			GBD 2017		
	2000	2017	Variação (%)	2000	2017	Variação (%)	2000	2017	Variação (%)
Acre	122,4	155,4	26,9	199,1	167,6	-15,8	203,9	158,5	-22,3
Alagoas	159,5	210,7	32,1	261,7	225,7	-13,8	253,6	211,9	-16,4
Amapá	149,7	136,1	-9,0	200,9	160,8	-20,0	242,7	157,2	-35,2
Amazonas	124,2	128,6	3,5	188,4	156,0	-17,2	177,5	147,0	-17,1
Bahia	134,8	137,6	2,1	235,6	173,8	-26,2	210,0	162,9	-22,4
Ceará	139,6	158,5	13,6	219,7	165,6	-24,6	194,1	152,4	-21,5
Distrito Federal	233,1	135,6	-41,8	251,2	142,1	-43,4	301,5	175,4	-41,8
Espírito Santo	220,4	156,0	-29,2	278,6	158,6	-43,1	275,8	165,8	-39,9
Goiás	215,5	161,4	-25,1	247,3	166,6	-32,6	252,3	163,9	-35,1
Maranhão	83,5	179,3	114,8	225,5	211,1	-6,4	190,3	184,6	-3,0
Mato Grosso	228,4	152,1	-33,4	258,1	163,7	-36,6	240,2	162,8	-32,2
Mato Grosso do Sul	240,1	165,1	-31,2	270,5	177,0	-34,6	274,6	198,6	-27,7
Minas Gerais	204,6	132,9	-35,1	242,6	146,3	-39,7	228,4	154,5	-32,4
Pará	132,1	156,0	18,1	223,9	182,4	-18,5	200,9	168,6	-16,1
Paraíba	98,2	168,7	71,7	233,3	188,3	-19,3	213,0	190,9	-10,4
Paraná	287,4	152,8	-46,8	306,6	167,8	-45,3	297,0	188,3	-36,6
Pernambuco	206,0	183,2	-11,1	282,0	205,6	-27,1	263,2	214,6	-18,5
Piauí	136,5	190,6	39,6	269,0	201,9	-24,9	227,8	175,1	-23,1
Rio de Janeiro	252,1	168,1	-33,3	292,7	194,9	-33,4	296,0	207,7	-29,8
Rio Grande do Norte	121,9	145,7	19,6	196,6	156,0	-20,7	185,9	159,2	-14,3
Rio Grande do Sul	263,4	138,6	-47,4	277,1	154,6	-44,2	266,2	177,2	-33,4
Rondônia	191,7	157,3	-17,9	251,2	180,3	-28,2	253,0	184,8	-26,9
Roraima	190,5	177,5	-6,8	221,3	187,6	-15,2	305,9	196,3	-35,8
Santa Catarina	237,3	138,6	-41,6	279,9	150,0	-46,4	277,6	170,2	-38,7
São Paulo	264,3	160,3	-39,3	285,6	172,7	-39,5	283,3	185,6	-34,5
Sergipe	141,7	154,0	8,7	234,8	170,2	-27,5	218,6	171,6	-21,5
Tocantins	155,5	186,2	19,8	259,4	193,2	-25,5	294,6	173,9	-41,0
Brasil	211,7	155,1	-26,7	263,9	172,0	-34,8	248,8	178,0	-28,5

regulamentação da propaganda de álcool e outras.²⁴ Além disso, cabe o investimento na atenção básica e no acesso às tecnologias de média e alta complexidade, quando necessário, visando ao cuidado integral dos portadores de DCNT.^{25,23}

O estudo aponta que, nos anos posteriores a 2015, ocorreu aumento das taxas de mortalidade por DCV (GBD 2017) ou sua estabilidade (SIM Corrigido). Esses dados devem ser revistos frente ao pequeno número de anos analisados. Entretanto, outros estudos já apontaram a piora dos indicadores em saúde no país, o que tem sido atribuído à crise econômica, ao aumento da pobreza, aos cortes em saúde e políticas sociais produzidos pela Emenda Constitucional nº 95 e pelo congelamento dos recursos da saúde por 20 anos.²²⁻²⁵

Dentre as limitações do estudo, o uso de bases secundárias pode agregar vieses como o sub-registro e as inconsistências no preenchimento das causas de morte. As estimativas populacionais no país também podem estar sujeitas a erros, dado que o último censo no Brasil data de 2010. As estimativas do GBD também podem apresentar limitações devido às suas fontes, aos ajustes e aos algoritmos empregados.

Conclusão

Este estudo aponta a diminuição das taxas de mortalidade por DCV no período analisado, exceto nos dois últimos anos. As estimativas comparadas apontam semelhanças entre o SIM Corrigido e o GBD 2017. Não se recomenda

Artigo Original

o uso dos dados brutos do SIM, em especial para análises subnacionais, pois pode resultar em erros na interpretação, com o aumento das taxas podendo decorrer não apenas do aumento na captação de óbitos como também da melhoria na definição das causas básicas de morte na última década, em especial nas regiões Norte e Nordeste. Isso justifica que sempre se utilizem dados corrigidos na análise de mortalidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM, Ribeiro AL; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Malta DC, Teixeira R; Análise estatística: Teixeira R; Obtenção de financiamento: Malta DC, Ribeiro AL.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: banco de dados. [Acesso em 12 fev 2018]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0501>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2018 uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasília; 2019.
3. Mello Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SL. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. Ciênc Saúde Coletiva. 2007;12(3):643-54.
4. Saltarelli RMF, Prado RR, Monteiro RA, Malta DC. Tendência da mortalidade por causas evitáveis na infância: contribuições para a avaliação de desempenho dos serviços públicos de saúde da Região Sudeste do Brasil. Rev Bras Epidemiol. 2019;22:e190020.
5. Marinho FM, Passos V, Malta DC, Barbosa FE, Abreu DMX. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2018 Sep 1;392(10149):760-75.
6. Ishitani LH, Teixeira RA, Abreu DMX, Paixão LMMM, França EB. Qualidade da informação das estatísticas de mortalidade: códigos garbage declarados como causas de morte em Belo Horizonte, 2011-2013. Rev Bras Epidemiol. 2017;20(Suppl 1):34-45. 20(Suppl 1):34-45.
7. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. Lancet. 2012;380(9859):2063-6.
8. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1151-210.
9. Foreman KJ, Naghavi M, Ezzati M. Improving the usefulness of us mortality data: New methods for reclassification of underlying cause of death. Popul Health Metr. 2016;14:14.
10. Global Burden Diseases. (GBD). Estudo de carga global de doença 2015: resumo dos métodos utilizados. Rev Bras Epidemiol. 2017;20(supl 1):4-20.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Projeção da População Brasil e Unidades da Federação. Revisão 2018. Rio de Janeiro; 2018.
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Projeção da População Brasil e Unidades da Federação.; Rio de Janeiro; 2013.
13. World Health Organization.(WHO). Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. Geneva; 2013.
14. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, et al. Chronic noncommunicable diseases in Brazil: burden and current challenges. Lancet 2011; 377(9781):1949-61.
15. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. Lancet 2007;370(9603):1929-38.
16. World Health Organization. (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva; 2011. 176p.
17. Kochanek KD, Murphy SL, Tejada-Vera B. Deaths: Final Data for 2007: National Vital Statistics Reports Hyattsville. Natl Vital Stat Rep. 2010;58(19):1-19.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2015/2016 : uma análise da situação de saúde. Brasília; 2017. 386p.
19. Frias, PG, Szwarcwald, C L, Moraes Neto OL, Leal MC, Cortez-Escalante JJ, Souza Jr PR, et al. Utilização das informações vitais para a estimação de indicadores de mortalidade no Brasil: da busca ativa de eventos ao desenvolvimento de métodos. Cad Saúde Pública, 2017; 33(3):e00206015..
20. Almeida WS, Szwarcwald, CL. Adequação das informações de mortalidade e correção dos óbitos informados a partir da Pesquisa de Busca Ativa. Ciênc. Saúde Coletiva. 2017;22(10):3193-203.
21. United Nations (UN). Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. New York; 2015.
22. Malta DC, Duncan BB, Barros MBA, Katikireddi SV, Souza FM, Silva AG. et al. Medidas de austeridade fiscal comprometem metas de controle de doenças não transmissíveis no Brasil. Ciênc. saúde coletiva. 2018;23(10):3115-22.
23. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Ezzati NB, Bhala N, Amuyunzu-Nyamongo M, et al. Measuring progress on NCDs: one goal and five targets. Lancet. 2012; 380(9850):1283-5.
24. World Health Organization. (WHO). Best Buys and Other Recommended Interventions for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases Updated. 2017. Geneva; 2017.
25. Rasella D, Basu S, Hone T, Paes-Sousa R, Ocke-Reis CO, Millett C. Child morbidity and mortality associated with alternative policy responses to the economic crisis in Brazil: A nationwide microsimulation study. PLoS Med. 2018; 15(5):e1002570.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

Ministério da Saúde - Fundo Nacional de Saúde - TED 148/2018. O Dr. Ribeiro foi parcialmente financiado pelo CNPq (Bolsa de pesquisa em pesquisa, 310679/2016-8 e IATS, projeto: 465518 / 2014-1) e pela FAPEMIG (Programa Pesquisador Mineiro, PPM-00428-17). Dr. Malta DC foi parcialmente financiado pelo CNPq (Bolsa de Pesquisa em Pesquisa) e pela FAPEMIG (Programa Pesquisador Mineiro).

Vinculação acadêmica

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



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

Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares no Brasil: A Verdade Escondida nos Números

Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Brazil: The Truth Hidden in the Numbers

Carisi Anne Polanczyk^{1,2,3} 

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

Hospital Moinhos de Vento,² Porto Alegre, RS - Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,³ Porto Alegre, RS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017

Segundo a Agenda 2030 da Organização Mundial de Saúde para o Desenvolvimento Sustentável, existe um comprometimento dos países-membros para uma redução de 30% na mortalidade prematura por doenças não transmissíveis, particularmente as doenças cardiovasculares (DCV) (cardiopatia isquêmica e acidente vascular cerebral — AVC), câncer, doença respiratória e diabetes.¹ Essas condições são responsáveis por aproximadamente 41 milhões de mortes por ano, equivalente a 71% das mortes no mundo.² Para direcionar estratégias de enfrentamento dessas doenças, informações provenientes de sistemas confiáveis, transparentes e reproduzíveis são essenciais. A análise de tendências de mortalidade é crucial para o desenvolvimento efetivo de políticas de saúde, seguridade social, investimentos, entre outras.

A iniciativa dos estudos do *Global Burden of Disease* (GBD) vem ao encontro dessa agenda, tendo como objetivo aprimorar o entendimento das doenças através da análise de dados disponíveis sobre a incidência, prevalência e mortalidade de modo consistente, atualizado, global, em âmbito regional e nacional.³ Ao longo dos últimos anos, esta proposta metodológica trouxe informações práticas para o enfrentamento das doenças ao redor do mundo, vencendo desafios inerentes à metodologia, particularmente a heterogeneidade dos registros e dados oriundos dos diversos países.^{4,5} Através de dados provenientes de múltiplas fontes (registros de saúde, coortes e ensaios prospectivos, dados administrativos, análise verbal, entre outros) e aplicando modelos estatísticos complexos, a iniciativa tem fornecido dados por sexo, idade e país, de mais de 310 doenças e agravos, com aprimoramento metodológico constante.⁶

A importância dessas novas métricas são apontadas no artigo de Malta et al.⁷ Os autores compararam séries

históricas de mortalidade por DCV entre 2000 e 2017, provenientes de três estimativas: dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) brutos, corrigidos para causas mal definidas e sub-registros e aquelas aplicadas pelo GBD. Ao longo desse período, em todas as bases, houve uma redução da mortalidade por DCV no Brasil, de 27% no SIM bruto e 28% pelo GBD. Entretanto, subanálises por unidades da federação mostraram como os dados do SIM bruto podem ser equivocados. Segundo registro do SIM, em 12 estados, houve aumento do número de mortes atribuídas às DCV, enquanto pelas estimativas do GBD, em todos estados, houve redução da mortalidade por essas doenças. Fato este relevante para o monitoramento das ações de prevenção e controle pelos gestores e pela sociedade. Entretanto, o ponto a ser destacado é ainda o percentual elevado em alguns estados de preenchimento inadequado de registros de óbitos, causas mal definidas, sendo, em 2017, 42% ainda classificados como códigos errados (*garbage code*).

A metodologia empregada pelo GBD visa padronizar internacionalmente as causas de morte, que na sua origem são estabelecidas em um registro único de um médico. Devido à ampla variabilidade nesses aspectos, tratamento com algoritmos e modelagem permitem que uma proporção de causas de morte mal definidas ou classificadas como outras sejam realocadas para causas mais prováveis.⁸ Ponto sensível da metodologia é a inferência para alguns códigos, denominados “*garbage codes*”. Alguns são intuitivos, como causas mal definidas ou sintomas; outros são sujeitos a interpretação e arbitrariedade. Por exemplo, insuficiência cardíaca é compreendida como causa intermediária de morte, e as mortes atribuídas a esse código são reclassificadas através de modelo de regressão considerando idade, sexo e localização. A precisão e acurácia desses ajustes a cada realidade é algo a ser explorado. Certamente, a metodologia do GBD nos traz luz para desvendar os casos obscuros de registro. Entretanto, o lado obscuro existe e precisa ser continuamente trabalhado. Para confiarmos mais nessas estimativas, devemos buscar melhor qualidade no registro de base original.^{4,8}

O Brasil é um país de dimensões continentais, com uma das maiores desigualdades socioeconômicas, uma situação que inevitavelmente está relacionada com maior mortalidade por doenças não transmissíveis,

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Confiabilidade de Dados/tendências; Sistemas de Informação em Saúde/tendências; Formulação de Políticas; Epidemiologia.

Correspondência: Carisi Anne Polanczyk •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Ramiro Barcelos, 2350 sala 260. CEP 90035-900, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: carisi.anne@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200793>

especialmente DCV.⁹ O envelhecimento da população, globalização, urbanização com aumento da obesidade e inatividade física são fatores determinantes desses números. Nas últimas décadas, felizmente muito foi alcançado e reduzimos de modo expressivo a mortalidade por essas condições em todos os estados. Entretanto, sabemos que há muito a ser feito; existem desigualdades imensas nesses números, parte expressiva relacionada a fatores como baixo nível de estrutura e recursos na saúde, baixo nível socioeconômico e cultural da população. O mais preocupante é saber que em condições de recursos escassos, os custos com tratamento das DCV acabam drenando mais ainda os recursos existentes, gerando um círculo vicioso de mais pobreza e atraso para o crescimento.

Nosso desafio é como levar esses dados para além da academia e dos cientistas. Como fazer que as estimativas de prevalência, incidência e fatores de risco das doenças cardiovasculares sejam empregadas por gestores e políticos para tomada de decisão?^{4,7} O primeiro passo, dado por Malta et al.,⁷ é transformar registros existentes em informações relevantes e válidas que possam nortear ações objetivas de controle das DCV. A aceitação de que registros brutos locais são insuficientes para este propósito é extremamente relevante. Por outro lado, é fundamental que estes dados sejam empregados por gestores, tomadores de decisão, organismos não governamentais e certamente pela comunidade médica, para entender melhor as doenças da nossa população e reavaliar esforços, identificar ações prioritárias para combate e melhorias para a saúde cardiovascular no Brasil.

Referências

1. NCD Countdown 2030 Collaborators. NCD countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet* 2018;392(10152):1072-88.
2. World Health Organization. (WHO). Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. World Health Organization. Geneva; 2018. [Internet] [Cited in 2020 Apr 12] Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
3. Reddy K.S. Global Burden of Disease Study 2015 provides GPS for global health 2030. *Lancet*. 2016;388:1448-9.
4. Sridhar D. Making the SDGs useful: a Herculean task. *Lancet* 2016; 388(10053): 1453-4.
5. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(1): 1-25.
6. The Lancet. GBD 2015: from big data to meaningful change. *Lancet* 2016; 388(10053): 1447.
7. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM, Ribeiro AL. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(2):152-160.
8. Brantl LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, IJM Bensenor, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol*. 2017; 20 (Suppl 1): 116-28.
9. Malta DC C, França E, Abreu DMX, Perillo RD, Salmen M C, Teixeira R A, et al. Mortality due to noncommunicable diseases in Brazil, 1990 to 2015, according to estimates from the Global Burden of Disease study. *Sao Paulo Med. J.* 2017;135(3):213-21.



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

Adiposidade Corporal e Apolipoproteínas em Crianças e Adolescentes: Metanálise de Estudos Prospectivos

Body Adiposity and Apolipoproteins in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Prospective Studies

Gabriela dos Santos de Jesus,¹ Priscila Ribas de Farias Costa,¹ Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira,¹ Valterlinda Alves de Oliveira Queiroz,¹ Carla de Magalhães Cunha,¹ Emile Miranda Pereira,¹ Ana Marlúcia de Oliveira¹

Universidade Federal da Bahia, 1 Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Excesso de adiposidade corporal e doenças cardiovasculares são problemas mundiais com crescente prevalência em crianças e adolescentes, sendo necessário investigar a relação destes, afim de construir estratégias de enfrentamento.

Objetivo: Investigar influência do excesso de adiposidade corporal sobre os níveis séricos de apolipoproteínas B e A1 (ApoB e ApoA1) em crianças e adolescentes.

Métodos: Busca sistemática nas bases de dados Medline/PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, Ovid e Science Direct de coortes consideradas elegíveis, avaliando-se qualidade metodológica e risco de viés; estudos combináveis, com boa qualidade e baixo risco de viés foram analisados com metanálise; a medida sumária utilizada foi a diferença de média ponderada e seu respectivo intervalo de confiança a 95%.

Resultados: 8 artigos preencheram os critérios de elegibilidade, incluindo indivíduos com média de idade variando de 9 a 15,7 anos. Para a metanálise, incluíram-se 4 artigos, com total de 7.974 crianças e adolescentes. Observou-se aumento médio de 4,94 mg/dL (IC 95%: 4,22 a 5,67 mg/dL) nos níveis de ApoB naqueles com excesso de adiposidade. Para a ApoA1, identificou-se redução média de -8,13 mg/dL (IC 95%: - 9,09 a -7,17 mg/dL) nos níveis séricos desse marcador em indivíduos com maior adiposidade corporal. Além disso, a influência do excesso de adiposidade corporal sobre os níveis de ApoA1 e ApoB foi maior entre adolescentes do que entre crianças.

Conclusões: O excesso de adiposidade corporal influenciou tanto na redução dos valores de ApoA1 quanto no aumento dos níveis de ApoB em crianças e adolescentes, e tais alterações foram mais relevantes entre adolescentes. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):163-171)

Palavras-chave: Criança; Adolescente; Obesidade; Adiposidade; Circunferência da Cintura; Apolipoproteínas; Metanálise.

Abstract

Background: Excess Weight and Cardiovascular Diseases are health problems with increasing prevalence among children and adolescents, hence the need to investigate the issues related to them to better deal with the problem.

Objective: To investigate the influence of excess adiposity on the levels of apolipoprotein B and A1 in children and adolescents

Methods: A systematic search was conducted in the PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, Ovid and Science direct databases, searching for cohort eligible studies and evaluating their results, methodological quality and risk of bias; combinable studies with good quality and low risk of bias were evaluated by meta-analysis. The summary measure used was the weighted mean difference (WMD) with its respective 95% confidence interval.

Results: 8 articles attended the eligibility criteria including individuals with age mean varying from 9 to 15.7 years of age. The meta-analysis included 4 articles with a total of 7,974 children and adolescents. It was observed a mean increase of 4,94mg/dL (95%CI: 4,22 to 5,67) in the ApoB levels in individuals with excess of body adiposity. For the ApoA1, we identified a mean reduction of -8,13mg/dL (95%CI: -9,09 to -7,17 mg/dL) in its levels in children and adolescents with higher body adiposity. Beside this, the influence of excess adiposity on the ApoB and ApoA1 levels was higher between adolescents than children.

Conclusion: The excess of body adiposity influenced both the reduction of ApoA1 values and the increase of ApoB levels, being these changes more relevant among adolescents. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):163-171)

Keywords: Child; Adolescent; Obesity; Overweight; Waist Circumference; Apolipoproteins; Meta-Analysis

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

Correspondência: Gabriela dos Santos de Jesus •

Universidade Federal da Bahia - Rua Araújo Pinho, Canela, nº 32. CEP 40110-150, Salvador, BA – Brasil

E-mail: gabriela.nutsantos@gmail.com

Artigo recebido em 17/10/2018, revisado em 21/05/2019, aceito em 14/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190331>

Introdução

A prevalência crescente de excesso de adiposidade corporal em crianças e adolescentes é um problema de saúde em todo o mundo.^{1,2} Segundo um editorial da revista *The Lancet*,³ crianças e adolescentes obesos têm maior risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) na vida adulta, como obesidade, doença cardíaca, diabetes tipo 2, acidente vascular cerebral; além de problemas sociais e psicológicos, como falta de autoestima e estigmatização. Assim, esforços para o enfrentamento da elevada ocorrência do excesso de adiposidade corporal se justificam pela relação com desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV), uma das DCNT responsáveis pela alta carga de morbidade em todo o mundo. Os fatores que contribuem para o desenvolvimento de DCV são nomeados fatores de risco cardiometabólicos,⁴ sendo eles excesso de adiposidade, glicemia alta, alterações lipídicas (colesterol LDL e triglicerídeos altos, colesterol HDL baixo), pressão arterial elevada, tabagismo e inatividade física.

O excesso de adipócitos estimula células, citocinas e proteínas pró-inflamatórias a produzirem outras células inflamatórias, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, que provocam inflamação e promovem disfunção endotelial. Além desta via, há ação das Apolipoproteínas B (ApoB), que se aderem às células endoteliais, favorecendo maior expressão de moléculas de adesão ao endotélio, e tais efeitos têm resposta sobre formação de placas ateroscleróticas e outros eventos cardiovasculares.⁵⁻⁹

Evidências indicam que o excesso de adiposidade se correlaciona fortemente com distúrbio lipídicas, como elevação dos níveis plasmáticos de ApoB e redução dos níveis de apolipoproteína A1 (ApoA1).^{10,11} Apesar destas evidências bem estabelecidas em adultos, ainda é incipiente tal conhecimento quanto a crianças e adolescentes. Portanto, este estudo teve como objetivo investigar estudos longitudinais que avaliaram a influência do excesso de adiposidade corporal sobre os níveis séricos de ApoB e ApoA1 em crianças e adolescentes.

Método

Identificação e Seleção dos Artigos

Trata-se de um estudo de revisão sistemática com metanálise, realizado segundo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.¹²

Estratégias de Pesquisa e Critérios de Elegibilidade

Dois investigadores independentes identificaram os artigos nas bases de dados PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, Ovid e Science Direct no período de 16 de dezembro de 2016 a 20 de julho de 2017 utilizando descritores segundo o proposto no Medical Subject Headings (MESH): exposição (adiposidade corporal e termos correlatos: “obesity” OR “overweight” OR “Abdominal obesity” OR “Central obesity” OR “Waist circumference”), e o desfecho (níveis de apoB e ApoA1 e termos correlatos: Apolipoprotein OR ApoB OR “Apo B” OR “Apoprotein B”; ApoA OR “Apo A” OR “Apoprotein A”). Os descritores foram combinados com operadores booleanos “or” e “and” em todas as bases de

dados. A definição da estratégia de busca considerou a questão da investigação, estruturada pelo acrônimo População, Exposição, Comparação e “Outcome/Desfecho” (PECO). Somente os termos para os componentes Exposição (E) e Desfecho (O) foram definidos, com a finalidade de evitar especificidade indesejada, restringindo a seleção de estudos.

Os critérios de elegibilidade para a inclusão do artigo no estudo foram: estudos originais conduzidos em humanos, com delineamento observacional prospectivo que envolvessem crianças e adolescentes com idades entre 5 e 19 anos e que analisassem a relação entre adiposidade e níveis de ApoB e ApoA1.

Os estudos deveriam fornecer informações sobre exposição e desfecho, com adoção da média como medida de ocorrência e seu respectivo desvio-padrão. Não foram estabelecidas restrições quanto ao ano, local e idioma de publicação. A seleção dos artigos foi realizada com base nas informações contidas no título e no resumo, adotando-se os critérios de elegibilidade disponíveis em ficha padronizada. Artigos duplicados foram removidos manualmente. Na etapa seguinte, os artigos remanescentes foram lidos na íntegra.

Em caso de discordâncias, um terceiro revisor foi chamado para reunião de consenso. Houve busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados com o intuito de identificar possíveis estudos não incluídos na busca eletrônica.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos artigos conduzidos com gestantes, lactantes, indivíduos com DCV, diabetes mellitus, hipertensão arterial e que tivessem se submetido a cirurgia bariátrica. A literatura cinzenta — definida principalmente como resumos de congressos e conferências e *reports* acadêmicos, governamentais e da indústria¹⁴ — foi incluída apenas pela busca no Ovid. Os autores dos artigos que não informaram a média das concentrações de ApoB e ApoA1 sérica e o desvio-padrão de acordo com a adiposidade foram contatados via endereço eletrônico e, não havendo resposta, foram mantidos na revisão sistemática e excluídos da metanálise.

Extração de Dados

Dois revisores independentes leram todos os artigos elegíveis na íntegra e registraram em planilha padronizada aqueles que atenderam aos critérios, levando em conta sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, tamanho da amostra, média de idade dos participantes, sexo e medida de adiposidade corporal, dados sobre condição de presença ou ausência de excesso de adiposidade ao final do seguimento, média e desvio-padrão de ApoB e ApoA1 séricas dos participantes com e sem excesso de adiposidade ao final do seguimento da coorte.

Avaliação do Risco de Viés

Dois revisores independentes avaliaram o risco de viés de acordo com a ferramenta *Research Triangle Institute Item Bank* (RTI – Item bank).¹⁵ Essa ferramenta se organiza em 29 itens, destinados a avaliação de viés em estudos observacionais, dos quais seis deles foram aplicados neste estudo: Q1 – desenho

do estudo; Q2 – critérios de inclusão e exclusão explícitos; Q3 – critérios de inclusão e exclusão com medidas válidas e confiáveis; Q5 – igualdade da estratégia para o recrutamento; Q6 – tamanho da amostra; Q7 – nível de detalhe na descrição da exposição; e Q14 – exposições avaliadas usando medidas válidas e confiáveis. Para todas as questões, foram consideradas as respostas 1) sim, 2) não ou 3) não aplicável. Considerou-se alto risco de viés quando o estudo teve dois ou mais pontos negativos ou não aplicáveis; e baixo risco de viés quando apresentou menos de dois pontos negativos ou não aplicáveis.

Avaliação da Qualidade Metodológica

A qualidade metodológica foi avaliada pelos critérios propostos na escala *Newcastle-Ottawa*,¹⁶ que consta de três domínios: 1. Seleção: neste domínio, é identificada a representatividade da amostra, determinação da exposição e ausência de viés de seleção (artigo pode ser pontuado com até quatro estrelas); 2. Comparabilidade entre os grupos: artigo pode ser pontuado com até duas estrelas; 3. Desfecho: análise dos desfechos, comprovação da exposição, avaliação das perdas e adequação do tempo do seguimento (artigo pode ser pontuado com até três estrelas), totalizando nove estrelas. Para este trabalho, foi adotado mínimo de seis estrelas para classificar um artigo com boa qualidade metodológica.¹⁷

Análise Estatística

Para a realização da metanálise, foram incluídos quatro estudos. Segundo Higgins & Green,¹⁴ a metanálise pode ser realizada a partir da combinação de dois ou mais estudos diferentes. Assim, os dados descritivos das variáveis de desfecho segundo a adiposidade corporal ao final do seguimento foram coletadas por dois autores independentes e digitadas em planilha do Excel®.

A medida sumária utilizada na metanálise foi a diferença da média ponderada (*Weighted Mean Difference-WMD*) da ApoB e da ApoA1 entre indivíduos com e sem excesso de adiposidade corporal, e seus respectivos intervalos de confiança (IC), apresentados em gráfico *forest plot*. Essa medida pode ser usada como estatística sumária em metanálises quando a medida do desfecho em todos os estudos está na mesma escala.¹⁴

Para calcular a WMD global, utilizaram-se modelos de efeitos aleatórios, apropriados para os estudos com elevada heterogeneidade; tal modelo assume que os estudos tiveram condução diferente, formando amostra aleatória de população hipotética, portanto não há somente um valor que estime a medida de associação, mas uma distribuição de valores.^{18,19}

Sabe-se que é comum haver heterogeneidade em estudos observacionais e isso influencia a medida de associação. Assim, o pressuposto da homogeneidade foi testado pelo teste Q-Cochran e a magnitude da heterogeneidade foi interpretada pelo percentual de variação entre os estudos considerados, medido com a estatística do I^2 (teste de inconsistência de Higgins). Um I^2 menor que 50% foi considerado indicativo de heterogeneidade moderada.²⁰ Em caso de alta heterogeneidade (I^2 maior do que 50%), utilizou-se a metarregressão.

Considerando que foram incluídos menos de dez estudos na metanálise, não foi possível analisar viés de publicação por meio do teste de Egger e pelo *Funnel plot*. No entanto, a busca abrangente, sensível e sem restrição de idioma e ano contribuiu para diminuir o viés de publicação.

Para todas as análises, adotou-se valor de p menor que 5% como estatisticamente significativo. As análises foram realizadas no pacote estatístico Stata for Mac versão 12 (Stata Corp, College Station, TX, USA), usando o comando *metan* para obter a WMD.

Resultados

Resultados da Revisão Sistemática

Seleção de Estudos

Na busca sistemática, foram identificados 7.116 artigos, dos quais 3.978 eram duplicados. Após leitura do título, resumo e verificação de elegibilidade, foram excluídos 3.118 artigos. Assim, 20 artigos foram selecionados para leitura integral; destes, 12 foram excluídos pelas seguintes razões: não apresentaram dados de ApoB, ApoA1 segundo excesso de adiposidade (três estudos); amostra composta por indivíduos com DCNT (hipertensão, diabetes, síndrome metabólica ou dislipidemia – nove estudos). No total, oito artigos foram eleitos para a revisão sistemática e quatro apresentaram todas as informações sobre a exposição e os desfechos, sendo, portanto, incluídos na metanálise (Figura 1).

Características dos Estudos

As principais características dos oito estudos incluídos na revisão sistemática estão descritas na Tabela 1. Quanto à origem, um estudo foi realizado no Japão, dois na Austrália, um nos Estados Unidos da América, dois na Inglaterra, um na Suécia e um no Canadá, tendo sido publicados entre 2001 e 2016. O tamanho da amostra variou de 59 a 7.589 indivíduos de ambos os sexos, totalizando 15.835 indivíduos, com média de idade de 9 a 15,7 anos. O tempo mínimo de seguimento foi de 12 meses e o máximo de 144 meses, períodos suficientes para a ocorrência do fenômeno.

Risco de Viés

Os artigos foram avaliados utilizando-se seis questões do RTI, sendo todos os oito artigos considerados de baixo risco de viés. Todos adotaram desenho prospectivo (Q1), apresentaram parcialmente os critérios de inclusão e exclusão (Q2), aferidos com medidas válidas e confiáveis (Q3), com alto nível de detalhe na descrição da exposição (Q7), usando indicadores apropriados e medidas válidas e confiáveis para medi-la (Q14). Dois dos artigos utilizaram a estratégia de recrutamento de participantes entre os grupos (Q5) e, em outros seis artigos, este item não se aplicou por não haver separação por grupos. Somente um artigo²¹ não declarou os critérios de exclusão (Q2).

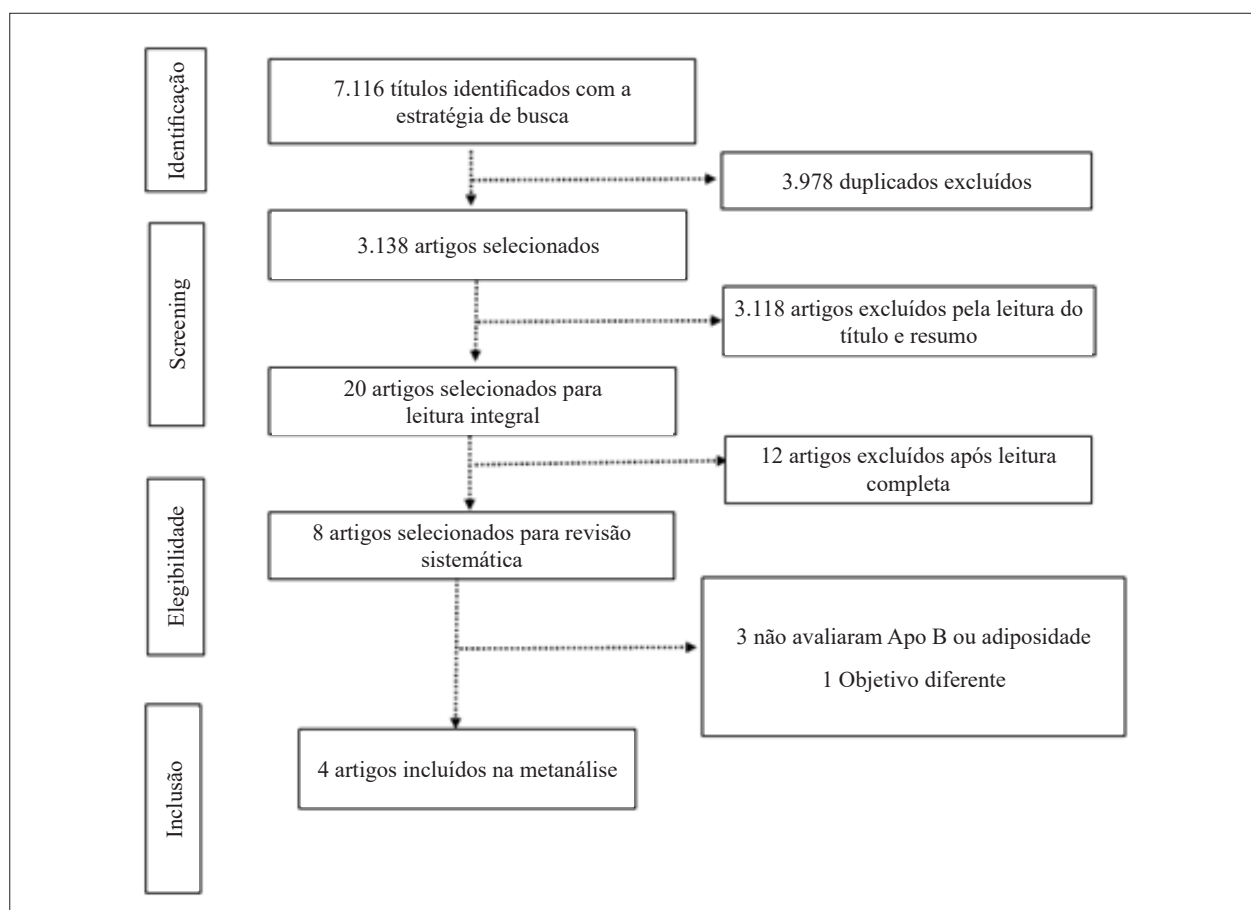


Figura 1 – Fluxograma revisão sistemática.

Tabela 1 – Principais características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática *Índice de Massa Corporal (IMC); †Densitometria óssea de dupla absorção de raio-X (DXA)

Autor e Ano	Local	Média de idade	Amostra por grupo de exposição		Amostra geral	Seguimento	Medida de adiposidade
			Com excesso de adiposidade	Sem excesso de adiposidade			
Falaschetti et al. 2001	Inglaterra	9,9 anos	1.602	5.987	7.589	120	*IMC
Larsson et al. 2010	Suécia	10 anos	29	115	144	120	IMC
Benson et al. 2012	EUA	12 anos	87	75	162	12	IMC
Wilke et al. 2016	Canadá	11,7 anos	218	412	630	48	IMC e †DXA
Yamazaki 2008	Japão	12 anos	19	60	79	144	Adiposidade Rebote
Bogaert et al. 2003	Austrália	8,6 anos	-	-	59	12	IMC
Howe et al. 2010	Inglaterra	9,9 anos	-	-	7.033	120	DXA
Mehta et al. 2002	Austrália	15,7 anos	-	-	139	120	IMC

Fonte: próprio autor.

Avaliação da Qualidade Metodológica

Dentre os oito estudos incluídos na revisão sistemática, todos apresentaram boa qualidade metodológica, alcançando oito²¹⁻²³ e sete estrelas.²⁴⁻²⁸ A principal limitação observada nos estudos com pontuação sete foi a ausência na descrição dos fatores de controle do estudo no quesito comparabilidade das coortes. Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Resultados da Metanálise

Esta metanálise incluiu dados de 7.974 indivíduos, cujos resultados estão apresentados nas Figuras 2 a 5. Ao avaliar a influência do excesso de adiposidade corporal sobre os valores séricos de ApoB, observou-se aumento médio de 4,94 mg/dL (IC 95%: 4,22 a 5,67 mg/dL) nos níveis deste marcador bioquímico em indivíduos com excesso de adiposidade corporal. Identificou-se redução média de -8,13 mg/dL (IC 95%: -9,09 a -7,17 mg/dL) nos níveis séricos de ApoA1 em crianças e adolescentes com excesso de adiposidade corporal (Figuras 2 e 3).

Considerando a idade dos indivíduos acompanhados nos estudos originais, foi possível realizar uma análise de subgrupo. Os resultados, descritos na Figura 4, indicam que o aumento médio nos valores séricos de ApoB em indivíduos com excesso de adiposidade corporal foi maior na população com idade maior ou igual a dez anos (adolescentes), quando comparados com os menores de dez anos (WMD 10,60mg/dL [IC 95%: 7,47 a 13,73] e 4,62mg/dL [IC 95%: 3,88 a 5,37], respectivamente).

Também para a ApoA1, observou-se que o excesso de adiposidade corporal esteve associado à redução média à maior redução média dos valores séricos deste marcador em adolescentes com idade maior ou igual a dez anos (WMD

igual a -10,43mg/dL [IC 95%: -14,35 a -6,51]), comparando-se com menores de dez anos (WMD igual a -7,99mg/dL [IC 95%: -8,98 a -6,99]) (Figura 5).

Heterogeneidade e Metarregressão

Os estudos apresentaram alta heterogeneidade, com I² maior que 50%. As possíveis fontes de heterogeneidade foram investigadas por meio de metarregressão, incluindo as variáveis: sexo (IC 95% -0,76 a 0,71), média de idade (IC 95% -2,06 a 1,71), IMC médio (IC 95% -0,17 a 0,33) e tamanho amostral (IC 95%: 0,12 a 0,36). Nenhuma dessas covariáveis explicou a grade heterogeneidade entre os estudos (dados não apresentados em tabela).

Discussão

Os resultados indicaram que crianças e adolescentes com excesso de adiposidade têm perfil inadequado dos marcadores ApoB e ApoA1. Identificou-se, ainda, que essas alterações são mais acentuadas em adolescentes do que em crianças. Estas variações nos valores séricos das apolipoproteínas são clinicamente importantes e indicam que crianças e adolescentes com excesso de adiposidade corporal tendem a apresentar perfil inadequado desses marcadores, o que pode predizer maior risco cardiovascular e comorbidades em ciclos mais avançados da vida.

Assim, com base nas evidências disponíveis sobre o assunto e com os resultados desta metanálise, deve-se considerar, para este grupo populacional, a probabilidade de maior risco cardiometabólico em ciclos posteriores da vida. Resultados de alguns estudos têm indicado associação entre excesso de adiposidade corporal e aumento de partículas aterogênicas e diminuição das não aterogênicas em crianças e adolescentes.^{29,30} Tem sido registrada, também, média de ApoB mais alta em crianças com sobrepeso e obesidade em comparação a crianças eutróficas.²⁹ Neste mesmo estudo,²⁹ foi observada correlação positiva entre ApoB, espessura do tecido adiposo epicárdico e triglicerídeos séricos, colocando a ApoB como marcador cardiometabólico com forte correlação com perfil de gordura corporal.

A persistência e agravamento do risco da ApoB com o tempo tem sido observada em adultos jovens identificados com relação IMC/Idade mais acentuada e maior volume de gordura epicárdica. Os autores observaram que esta associação se tornou mais pronunciada 12 anos após a exposição, sugerindo que o risco do excesso de adiposidade tende a permanecer ao longo da vida.³¹

As apoA1 e ApoB são importantes proteínas estruturais e funcionais das partículas de lipoproteínas HDL e VLDL/LDL, respectivamente. Essas proteínas são essenciais para a integridade dessas partículas durante o processamento e para conduzi-las ao seu destino metabólico. Quando há alteração da rota fisiológica, as partículas aterogênicas são direcionadas a órgãos e sistemas, comprometendo suas funções fisiológicas, a exemplo do encaminhamento do colesterol VLDL/LDL para a parede da artéria, levando a comprometimento patológico, como ocorre com a etiologia da aterosclerose. O excesso de adiposidade corporal relaciona-se com elevada concentração

Tabela 2 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos da revisão sistemática segundo a Newcastle-Ottawa Scale

Estudo	Seleção	Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise	Desfecho de cada estudo	Total de estrelas
Benson et al. (2012)	4 estrelas	SP	3 estrelas	7
Bogaert et al. (2003)	4 estrelas	1 estrela	3 estrelas	8
Falascetti et al. (2001)	4 estrelas	SP	3 estrelas	7
Howe et al. (2010)	4 estrelas	1 estrela	3 estrelas	8
Larsson et al. (2010)	4 estrelas	SP	3 estrelas	7
Mehta et al. (2002)	4 estrelas	1 estrela	3 estrelas	7
Wilke et al. (2016)	4 estrelas	SP	3 estrelas	7
Yamazaki (2008)	4	SP	3 estrelas	7

Artigo Original

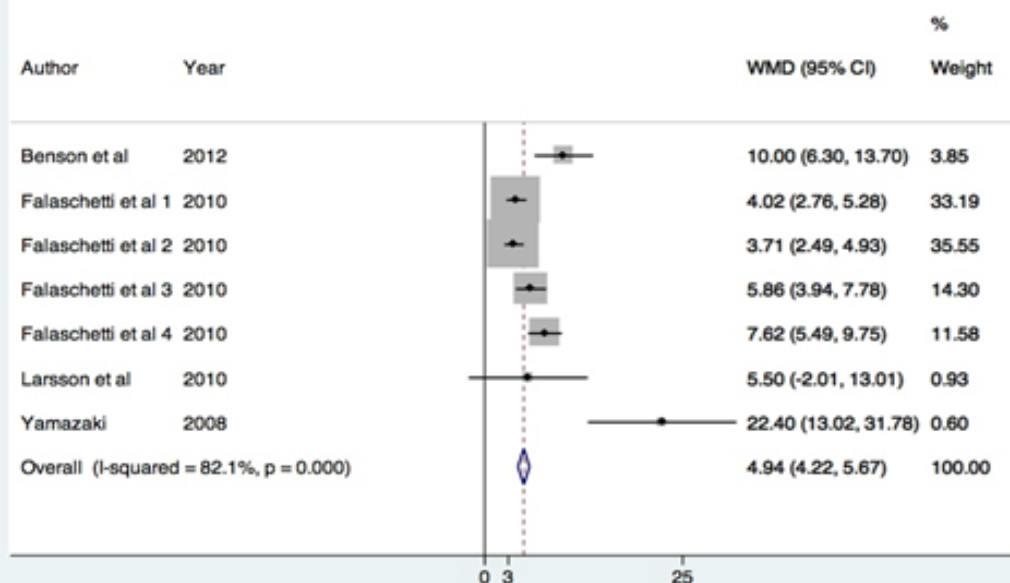


Figura 2 – Forest plot da influência do excesso de adiposidade corporal sobre a diferença da média ponderada da ApoB em crianças e adolescentes. Falaschetti et al. 1 e 3: correspondem a meninos com sobrepeso e obesidade, respectivamente. Falaschetti et al. 2 e 4: correspondem a meninas com sobrepeso e obesidade, respectivamente.

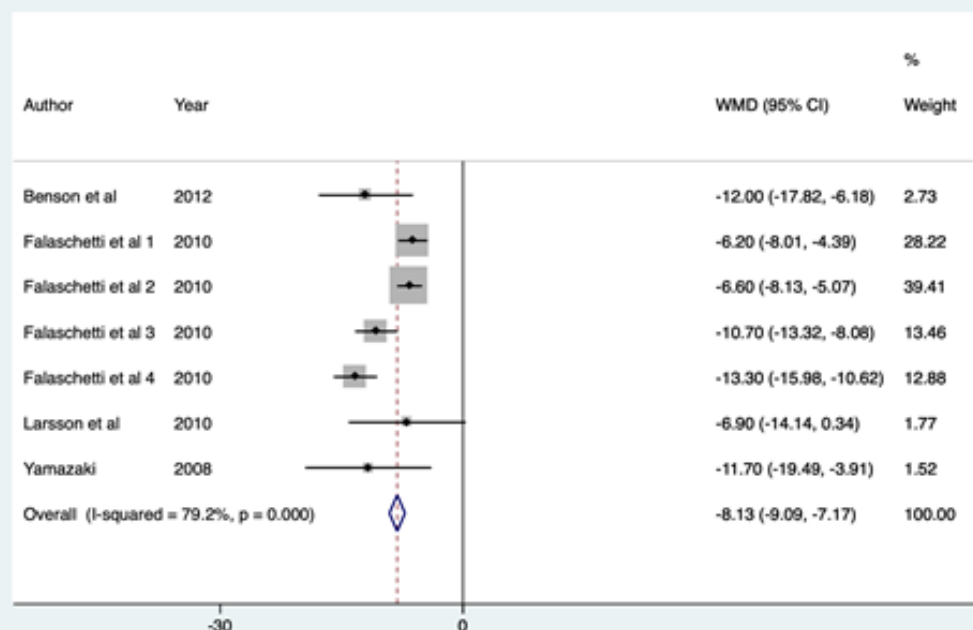


Figura 3 – Forest plot da influência do excesso de adiposidade corporal sobre a diferença da média ponderada da ApoA1 em crianças e adolescentes. Falaschetti et al. 1 e 3: correspondem a meninos com sobrepeso e obesidade, respectivamente. Falaschetti et al. 2 e 4: correspondem a meninas com sobrepeso e obesidade, respectivamente.

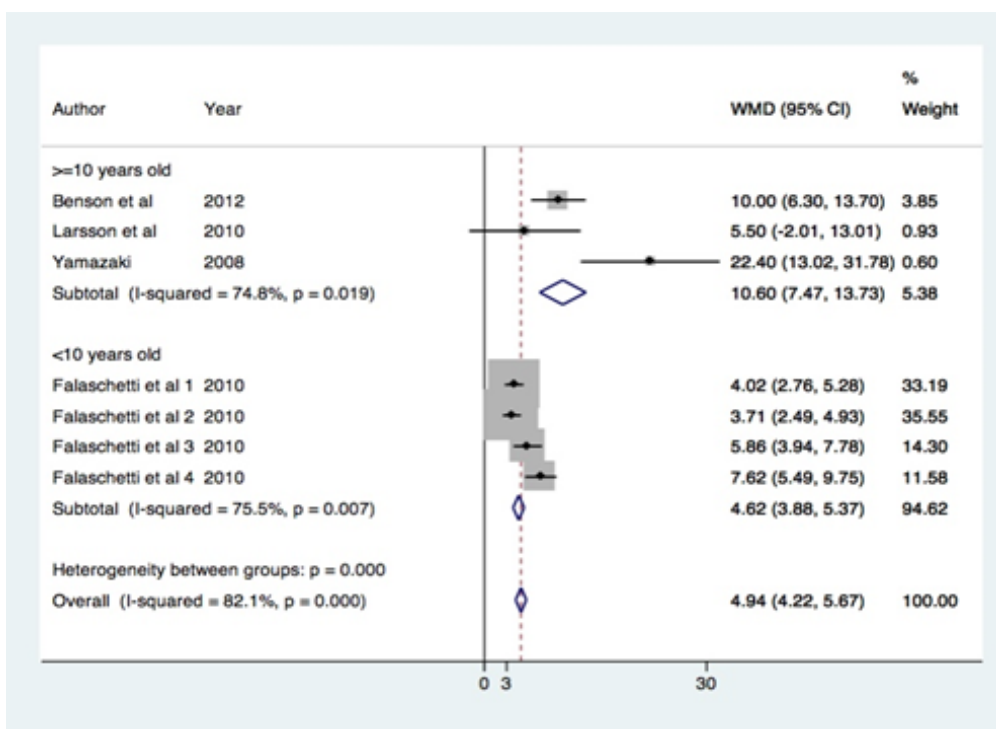


Figura 4 – Forest plot da influência do excesso de adiposidade corporal sobre a diferença da média ponderada da ApoB, segundo idade de crianças e adolescentes. Falaschetti et al. 1 e 3: correspondem a meninos com sobrepeso e obesidade, respectivamente. Falaschetti et al. 2 e 4: correspondem a meninas com sobrepeso e obesidade, respectivamente.

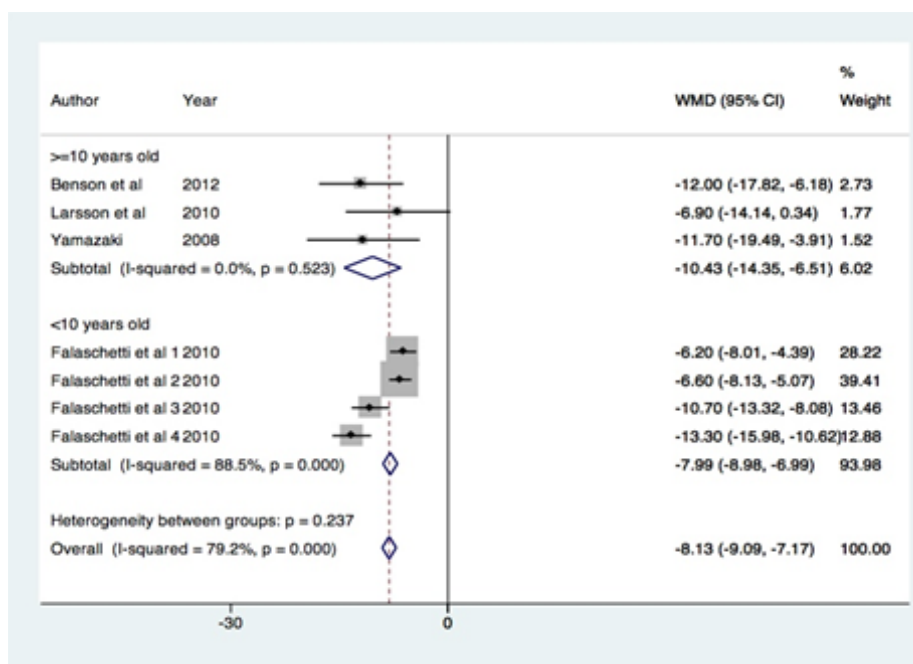


Figura 5 – Forest plot da influência do excesso de adiposidade corporal sobre a diferença da média ponderada da ApoA1 segundo idade de crianças e adolescentes. Falaschetti et al. 1 e 3: correspondem a meninos com sobrepeso e obesidade, respectivamente. Falaschetti et al. 2 e 4: correspondem a meninas com sobrepeso e obesidade, respectivamente.

sérica de ApoB. Esta partícula é oxidada na parede do vaso, iniciando processo inflamatório com acúmulo local de macrófagos, envolvendo resíduos de LDL e ApoB no espaço subendotelial do vaso, e culminando em disfunção endotelial, formação de ateromas e espessamento da parede vascular.^{32,33}

Concentrações elevadas de ApoB e LDL estão associadas a aterosclerose e acidente vascular encefálico em adultos.³⁴ Evidências recentes indicam que crianças e adolescentes com concentrações elevadas de ApoB e baixas de ApoA1 podem apresentar sinais de aterosclerose em idades mais precoces do que aqueles da mesma idade com concentrações normais desses parâmetros bioquímicos.³⁵

Evidências científicas destacam que a exposição a esses fatores de risco nos primeiros ciclos da vida pode contribuir para o desenvolvimento de alterações cardiovasculares em períodos posteriores da vida.^{31,36}

Aplicabilidade da Evidência

Sabe-se que as DCV têm grande impacto na morbimortalidade da população, sendo, portanto, eventos que demandam substancial investimento público em assistência à saúde. Ao determinar a relação robusta entre excesso de adiposidade e apolipoproteínas, investigada neste estudo, os resultados podem ter implicações importantes do ponto de vista da formulação de políticas para a prevenção, rastreamento e detecção precoce de sujeitos em risco, favorecendo a construção de medidas de enfrentamento deste problema de saúde.

Potenciais Vieses no Processo de Revisão

Esta investigação, embora bem desenhada e conduzida, apresenta limitações inerentes aos estudos de metanálise, principalmente no que se refere à ausência de informações, nos estudos primários, sobre as variáveis que permitissem investigar elevada heterogeneidade entre os estudos. Neste estudo, foi investigada a influência das variáveis idade, sexo, IMC médio e tamanho da amostra na metarregressão, uma vez que somente para estas haviam informações disponíveis em todos os estudos. No entanto, sabe-se que a presença de hipotireoidismo pode elevar os níveis de ApoB,^{37,38} sendo esta uma variável importante para avaliar possíveis causas da heterogeneidade, porém nenhum dos estudos identificados referiu sobre a presença ou ausência desse distúrbio nos indivíduos avaliados.

O número reduzido de estudos que abordassem este objeto limitou a possibilidade de análise de risco de viés de publicação pelo *funnel plot*. No entanto, alguns autores questionam a real utilidade deste instrumento para esta finalidade, considerando que a interpretação da sua assimetria é subjetiva, podendo haver erros de interpretação sobre o risco de viés de publicação. Soma-se a isso que algumas estimativas de efeito (OR ou diferenças de média) produzidas com o uso do *funnel plot* são naturalmente correlacionadas com seus erros-padrões, podendo produzir assimetria espúria e confusão com viés de publicação.³⁹

Muitos estudos identificados tinham desenho transversal, o que não permitiu avaliar o fenômeno de interesse, que é naturalmente longitudinal. Estudos com desenho

prospectivo, mas que dosaram ApoB e ApoA1 em um único momento foram incluídos, como justificativa de que, em crianças menores de nove anos, essas alterações não eram clinicamente importantes,²⁵ situação que pode levar a viés de seleção e subnotificação.

Qualidade da Evidência

Foram incluídas na metanálise evidências de 4 estudos com 7.974 indivíduos acompanhados por 12 a 144 meses, tempo suficiente para ocorrência do fenômeno. Apesar das limitações, esta metanálise foi bem delineada, apoiando-se no uso de ferramentas adequadas para avaliação de risco de viés, análise da qualidade metodológica e realização de análises estatísticas que permitiram investigar possíveis fontes de heterogeneidade.

Conclusão

Nossos achados sugerem que o excesso de adiposidade corporal influencia na redução dos valores de ApoA1 e aumento dos níveis de ApoB em crianças e adolescentes, sendo estas alterações ainda mais relevantes entre os adolescentes. No entanto, considerando o baixo número de estudos longitudinais identificados nesta metanálise, sugere-se realização de estudos prospectivos que sejam capazes de identificar a influência da adiposidade corporal sobre esses importantes marcadores de risco cardiovascular em adolescentes, considerando seus efeitos negativos ao longo da vida.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jesus GS, Costa PRF, Oliveira LPM, Queiroz VAO, Cunha CM, Pereira EM, Oliveira, AM; Obtenção de dados: Jesus GS, Oliveira LPM, Queiroz VAO, Cunha CM, Pereira EM, Oliveira, AM; Análise e interpretação dos dados: Jesus GS, Costa PRF, Pereira EM, Oliveira, AM; Análise estatística: Jesus GS, Costa PRF, Oliveira, AM; Obtenção de financiamento: Jesus GS; Redação do manuscrito: Jesus GS, Costa PRF, Oliveira LPM, Queiroz VAO, Cunha CM, Oliveira, AM.

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 Gabriela dos Santos de Jesus pela Universidade Federal da Bahia.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

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

Referências

- Ruiter I, Olmedo-Requena R, Sánchez-Cruz J, Jiménez-Moleón J. Tendencia de la obesidad infantil y el bajo peso por año de nacimiento y edad en España, 1983-2011. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(8):646-55.
- Corvalán C, Uauy R, Kain J, Martorell R. Obesity indicators and cardiometabolic status in 4-y-old children. *Am J Clin Nutr*. 2009;91(1):166-74.
- Managing the tide of childhood obesity [Editorial]. *Lancet*. 2015; 385(9986):2434.
- American Diabetes Association – ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 30(Suppl 1):S4-S41.
- Carvalho M, Colaço A, Fortes Z. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):304-12.
- Steinberger J, Daniels S, Eckel R, Hayman L, Lustig R, McCrindle B et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Circulation*. 2009;119(4):628-47.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha V, Folco E. Inflammation in Atherosclerosis: *Circulation*. 2010;74(2):213-20.
- Teixeira B, Lopes A, Macedo R, Correa C, Ramis T, Ribeiro J et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras*. 2014;13(2):108-115.
- Vries M, Klop B, van der Meulen N, van de Geijn G, Prinzen L, van der Zwan E, et al. Leucocyte-bound apolipoprotein B in the circulation is inversely associated with the presence of clinical and subclinical atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(8):690-7.
- Silva M, Rivera I, Ferraz M, Pinheiro A, Alves S, Moura A, et al. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da cidade de Maceió. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):2573-81.
- Conceição-Machado M, Silva L, Santana M, Pinto E, Silva R, Moraes L, et al. Hypertriglyceridemic Waist Phenotype: Association with Metabolic Abnormalities in Adolescents. *J Pediatr*. 2013;89(1):56-63.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. Jan 02 2015;350:g7647
- World Health Organization (WHO). Young people's health - a challenge for society. 1986. [Cited in 2019 Mar 20] Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41720/WHO_TRS_731.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0, The Cochrane Collaboration. 2011. [Cited on 2016 Apr 26] Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/
- Viswanathan M, Berkman N. Development of the RTI item bank on risk of bias and precision of observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(2):163-78.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [internet], [Cited in 2018 Feb 12] Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Bernardo W, Nobre M, Jatene F. A prática clínica baseada em evidências: parte II - buscando as evidências em fontes de informação. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(1):104-8.
- Rodrigues CL, Ziegelmann PK. Metanálise: um guia prático. Trabalho Conclusão Curso. Porto Alegre: UFRS; 2010. [Citado em 2018 fev 12]. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24862/000749617.pdf?sequence=1>>.
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco prognóstico. Departamento de Ciência e Tecnologia – Brasília. 2014. 132p.
- Higgins J. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
- Bogaert N, Steinbeck KS, Baur LA, Bermingham MA. Food, activity and family – environmental vs. biochemical predictors of weight gain in children. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:1242–9.
- Howe L, Galobardes B, Sattar N, Hingorani A, Deanfield J, Ness A et al. Are there socioeconomic inequalities in cardiovascular risk factors in childhood and are they mediated by adiposity? Findings from a prospective cohort study. *Int J Obes*. 2010;34(7):1149-59.
- Mehta S, Mahajan D, Steinbeck K, Bermingham M. Relationship between Measures of Fatness, Lipids and Ethnicity in a Cohort of Adolescent Boys. *Ann Nutr Metabol*. 2002;46(5):192-9.
- Falascetti E, Hingorani A, Jones A, Charakida M, Finan N, Whincup P, et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. *Eur Heart J*. 2010; 31(24):3063-72.
- Larsson C, Hernell O, Lind T. (2010). Moderately elevated body mass index is associated with metabolic variables and cardiovascular risk factors in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2010;100(1):102-8.
- Benson M, Hossain J, Caulfield M, Damaso L, Gidding S, Mauras N.. Lipoprotein Subfractions by Ion Mobility in Lean and Obese Children. *J Pediatr*. 2012;161(6):997-100.
- Wilke M, Maximova K, Henderson M, Levy E, Paradis G, O'Loughlin J, et al. Adiposity in Children and CVD Risk: ApoB48 Has a Stronger Association With Central Fat Than Classic Lipid Markers. *J Clin Endocrinol. Metab*. 2016; 101(7):2915-22.
- Yamazaki Y. Relation of Adiposity Rebound age to Serum Small Dense Low-density Lipoprotein in Young Childhood. *Dokkyo Journal of Medical Sciences*. 2008; 35(1):7-12.
- Schusterova I, Leenen F, Jurko A, Sabol F, Takacova J. Epicardial adipose tissue and cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2013; 9(1):63-70.
- White J, Jago R. Fat distribution, physical activity and cardiovascular risk among adolescent girls. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(3):189-95.
- Hartiala O, Magnussen C, Bucci M, Kajander S, Knuuti J, Ukkonen H, et al. (2015). Coronary heart disease risk factors, coronary artery calcification and epicardial fat volume in the Young Finns Study. *Eur Heart J*. 2015;16(11):256-63.
- Marcovina S, Packard C. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med*. 2006;259(5):437-46.
- Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers V, Lopez-Jimenez F, Walldius G, Hamsten A, et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *Eur Heart J*. 2007;28(1):2637-43.
- Flauzino T, Alfieri D, Kallaur A, Almeida E, Reiche E. (2014). Polimorfismos genéticos associados ao metabolismo lipídico envolvidos na fisiopatologia do acidente vascular encefálico isquêmico. *Semin: Ciênc Biol saúde*. 2014; 35(2):163-80.
- Palmeira AC, Leal AA, Ramos N, Neto J, Simões MO, Medeiros CC. (2013). Lipoprotein (a) and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Rev Paul Ped*. 31(4):531-7.
- Ferreira I, van-de-Laar R, Prins M, Twisk J, Stehouwer C. (2012). Carotid Stiffness in Young Adults: A Life-Course Analysis of its Early Determinants. *Hypertension*. 2012; 59(1):54-61.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012; 1 Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99 (2 supl 2):2-44.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia –Folha da SBEM. Tireoide em foco. Departamento de Tireoide da SBEM. Folha da SBEM. 2012; 1(3):2-14.
- Sterne JAC, Harbord RM. (2004). Funnel plots in meta-analysis. *The Stata J*. 2004;4(2):127–41.



Obesidade, Sobrepeso, Adiposidade Corporal e Risco Cardiovascular em Crianças e Adolescentes

Obesity, Overweight, Body Adiposity and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents

Weimar Kunz Sebba Barroso¹  e Ana Luiza Lima Souza^{1,2}

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial,¹ Goiânia, GO - Brasil

Universidade Federal de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,² Goiânia, GO - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Adiposidade Corporal e Apolipoproteínas em Crianças e Adolescentes: Metanálise de Estudos Prospectivos

A obesidade e o sobrepeso são considerados um problema de saúde pública global e que contribuem fortemente para várias doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre elas a síndrome metabólica, *diabetes mellitus* (DM), doenças cardiovasculares (DCV) e câncer. São estimados mais de 1.9 bilhões de adultos com sobrepeso, o que representa 39% da população mundial, e 13% de adultos obesos. A Organização Mundial da Saúde estimou, para 2019, mais de 38 milhões de crianças abaixo dos cinco anos com sobrepeso ou obesidade. A obesidade na infância está associada a maior chance de morte prematura, aumento do risco de hipertensão arterial, DM e câncer. Além disso, crianças obesas apresentam marcadores precoces de DCV, aumento do risco de fraturas, dificuldades respiratórias e resistência à insulina.¹

A obesidade, como fator de risco independente para doenças cardiovasculares,² está relacionada com a elevação dos níveis de apolipoproteínas B (ApoB) e consequente disfunção endotelial. A presença de obesidade e dislipidemias durante a infância reflete o desenvolvimento de morbidades cardiovasculares na idade adulta.³

O excesso de adiposidade corporal está relacionado com a presença de dislipidemia, identificada a partir do aumento dos níveis de colesterol total sérico e lipoproteínas de baixa e alta densidade. Ainda, entendendo que a dislipidemia aterogênica e doença aterosclerótica podem ter o seu início na infância e podem estar acompanhadas da obesidade, elas deve ser analisadas como fatores de risco associados à presença da doença coronária (DAC) na fase adulta.^{2,4-6}

Altas concentrações de ApoB e baixas concentrações de ApoA1 têm sido identificadas como marcadores bioquímicos para aterosclerose mesmo em idades mais precoces,⁷ estando associadas com circunferência da cintura, adiposidade e história familiar de DAC.⁸

As apolipoproteínas A1 e B são proteínas essenciais para o metabolismo das partículas de lipoproteínas e seus níveis séricos são reconhecidos como preditores de risco para doença aterosclerótica. A avaliação dos níveis plasmáticos pode auxiliar na identificação do aumento do risco e adoção de estratégias de intervenção precoce. Têm, portanto, a capacidade de adicionar informações clínicas que vão além daquelas obtidas pela avaliação do LDL e HDL.^{9,10}

Em adultos, as altas taxas de ApoB estão associadas fortemente com a síndrome metabólica e obesidade e são melhores preditoras de risco cardiovascular que as medidas tradicionais de lipídeos sanguíneos. Na população jovem, o perfil lipídico convencional não é um bom preditor de DAC na idade adulta.^{7,10-12}

Na revisão sistemática "Adiposidade corporal e apolipoproteínas em crianças e adolescentes: metanálise de estudos prospectivos",¹³ a ApoB foi registrada como um marcador cardiometabólico associado com a massa corporal entre adolescentes e crianças, indicando alteração no perfil das apolipoproteínas nessa população.

A relevância desse estudo¹³ pode ser destacada não só pelo achado clínico, definindo relações entre morbidades e biomarcadores, mas também pelo fato de ter sido direcionado para a população de crianças e adolescentes. Os resultados sensibilizam para a necessidade de estratégias de enfrentamento coletivo para problemas de magnitude global como a obesidade e as doenças cardiovasculares.

A inclusão das apolipoproteínas na avaliação padrão do perfil lipídico, como biomarcadores sensíveis para a identificação de risco, pode ser útil como estratégia de rastreamento e detecção precoce, além da construção de indicadores para a vigilância da saúde nessa população.

Palavras-chave

Criança; Adolescente; Hipertensão; Diabetes Mellitus; Síndrome Metabólica; Sobrepeso; Obesidade; Fatores de Risco; Saúde Pública.

Correspondência: Weimar Kunz Sebba Barroso •

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial – Av. Universitária Hospital Das Clínicas. CEP 74605-220, Goiânia, GO – Brasil
E-mail: sebbabarroso@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200540>

Referências

1. World Health Organization. (WHO) Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [acesso em 26 maio 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Ades PA, Savage PD. Obesity in coronary heart disease: an unaddressed behavioral risk factor. *Prev Med*. 2017 Nov;104:117-9.
3. Palmeira AC, Leal AA, Ramos NMN, Neto JAF, Simões MOS, Medeiros CCM. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(4):531-7.
4. Montazerifar F, Bolouri A, Mahmoudi Mozaffar M, Karajibani M. The prevalence of metabolic syndrome in coronary artery disease patients. *Cardiol Res*. 2016;7(6):202-8.
5. Dhungana SP, Mahato AK, Ghimire R, Shreevastav RK. Prevalence of dyslipidemia in patients with acute coronary syndrome admitted at Tertiary Care Hospital in Nepal: a descriptive cross-sectional study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020;58(224):204-8.
6. Lee YH, Choi SH, Lee KW, Kim DJ. Apolipoprotein B/A1 ratio is associated with free androgen index and visceral adiposity and may be an indicator of metabolic syndrome in male children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(5):579-86.
7. Aditya GP, Bari MS, Bari MA, Mutalib MA, Paul GK. Association of metabolic syndrome with hyper apolipoprotein B status in young people with acute coronary syndrome. *Mymensingh Med J*. 2017;26(1):68-74.
8. Khalil A, Aggarwal A, Arora S, Bhattacharya J. Lipoprotein (a)--lipid profile and apolipoprotein B in children of young parents with coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2011;63(5):450-3.
9. Aditya GP, Bari MA. Apolipoprotein B versus non- high density lipoprotein cholesterol as a discriminating factor for acute coronary syndrome in young people. *Mymensingh Med J*. 2016;25(3):458-64.
10. Bari MA, Aditya GP, Bhuiyan AS, Ahmed MU, Islam MZ, Rahman MM, et al. Measurement of apolipoprotein B may predict acute coronary syndrome in hyper-triglyceridemic young population. *Mymensingh Med J*. 2015;24(2):257-62.
11. Soria-Flórida MT, Castaner O, Lassale C, Estruch R, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, et al. Dysfunctional high-density lipoproteins are associated with a greater incidence of acute coronary syndrome in a population at high cardiovascular risk: a nested case-control study. *Circulation*. 2020;141(6):444-53.
12. Aditya GP, Bari MS, Bari MA, Mutalib MA, Islam MZ, Paul GK, et al. Risk of acute coronary syndrome is better predicted by apolipoprotein B in young people than dyslipidemic parameter of conventional lipid profile. *Mymensingh Med J*. 2016;25(4):663-8.
13. Jesus GS, Costa PRF, Oliveira LPM, Queiroz VAO, Cunha CM, Pereira EM et al. Body Adiposity and Apolipoproteins in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):163-171.



Controle da Pressão Arterial e Fatores Associados em um Serviço Multidisciplinar de Tratamento da Hipertensão

Blood Pressure Control and Associated Factors in a Real-World Team-Based Care Center

Thiago Veiga Jardim,^{1,2} Ana Luiza Lima Souza,^{1,2} Weimar Kunz Sebba Barroso,^{1,2} Paulo Cesar B. Veiga Jardim^{1,2}

Universidade Federal de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,¹ Goiânia, GO - Brasil

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial,² Goiânia, GO - Brasil

Resumo

Fundamento: Apesar de se recomendar a intervenção em equipe no tratamento da hipertensão, resultados dessa abordagem em ambientes do mundo real são escassos na literatura.

Objetivos: Apresentar os resultados de uma estratégia terapêutica baseada em equipe, de longo prazo, de pacientes hipertensos em um serviço de saúde.

Métodos: Dados de pacientes hipertensos acompanhados em um centro de tratamento multidisciplinar localizado na região centro-oeste do Brasil em junho de 2017 com pelo menos duas visitas de acompanhamento foram avaliados retrospectivamente. Dados antropométricos, pressão arterial (PA), tempo de acompanhamento, tratamento farmacológico, diabetes, estilo de vida foram coletados da última consulta. Valores de PA < 140 x 90 mmHg em não diabéticos e < 130 x 80 mmHg em diabéticos foram considerados PA controlada. Um modelo de regressão logística foi construído para identificar variáveis independentemente associadas com o controle da PA. O nível de significância adotado foi de $p < 0.05$.

Resultados: Foram incluídos 1548 pacientes, com média de acompanhamento de $7,6 \pm 7,1$ anos. A maioria dos pacientes eram mulheres (73,6%; $n=1139$), com idade média de 61,8 anos. As taxas de controle da PA na amostra total, em não diabéticos e nos diabéticos foram 68%, 79%, e 37,9%, respectivamente. Diabetes associou-se inversamente com controle da PA (OR 0,16; IC95% 0,12-0,20; $p < 0,001$), enquanto idade ≥ 60 anos (OR 1,48; IC95% 1,15-1,91; $p=0,003$) e sexo feminino (OR 1,38; IC95% 1,05-1,82; $p=0,020$) apresentaram associação direta.

Conclusões: Uma taxa de controle de cerca de 70% foi encontrada em pacientes atendidos em um serviço multidisciplinar de tratamento da hipertensão. A fim de melhorar esses resultados, atenção deve ser dada a pacientes diabéticos, com idade menor que 60 anos e do sexo masculino. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):174-181)

Palavras-chave: Hipertensão, Pressão Arterial/prevenção e controle, Exercício, Cooperação e Adesão ao Tratamento, Sedentarismo, Obesidade, Estilo de Vida.

Abstract

Background: Although team-based care is recommended for patients with hypertension, results of this intervention in a real-world setting are missing in the literature.

Objective: To report the results of a real-world long-term team-based care for hypertensive patients we conducted this study.

Methods: Data of hypertensive patients attending a multidisciplinary treatment center located in the Midwest region of Brazil in June 2017 with at least two follow-up visits were retrospectively assessed. Anthropometric, blood pressure (BP), follow-up time, pharmacological treatment, diabetes and lifestyle data were collected from the last visit to the service. BP values < 140 x 90 mmHg in non-diabetics and < 130 x 80 mmHg in diabetics were considered controlled. A logistic regression model was built to identify variables independently associated to BP control. Significance level adopted $p < 0.05$.

Correspondência: Thiago de Souza Veiga Jardim •

Universidade Federal de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Primeira Avenida S/N Setor Leste Universitário, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: thiagoloirin@hotmail.com

Artigo recebido em 01/03/2019, revisado em 23/05/2019, aceito em 17/07/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180384>

Results: A total of 1,548 patients were included, with a mean follow-up time of 7.6 ± 7.1 years. Most patients were female (73.6%; $n=1,139$) with a mean age of 61.8 ± 12.8 years. BP control rates in all the sample, and in non-diabetics and diabetics were 68%, 79%, and 37.9%, respectively. Diabetes was inversely associated with BP control (OR 0.16; 95%CI 0.12-0.20; $p<0.001$) while age ≥ 60 years (OR 1.48; 95%CI 1.15-1.91; $p=0.003$) and female sex (OR 1.38; 95%CI 1.05-1.82; $p=0.020$) were directly associated.

Conclusions: a BP control rate of 70% was found in patients attending a multidisciplinary team care for hypertension. Further studies on male hypertensive, diabetic patients, younger than 60 years should be performed to confirm and improve these results. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):174-181)

Keywords: Hypertension; Blood Pressure/prevention and control; Exercise; Treatment Adherence and Compliance; Sedentarism; Obesity; Motor Activity; Life Style.

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

Introdução

A hipertensão (HTN) pode ser definida como elevação na pressão sanguínea detectada em duas ou mais leituras obtidas em duas ou mais ocasiões, ou uso de medicamentos anti-hipertensivos.^{1,2} Apesar do debate acerca dos limiares a serem adotados para definição da HTN, não há dúvida de que essa condição é um fator de risco cardiovascular e uma causa importante de incapacidade e morte.³⁻⁵

Pressão arterial (PA) elevada é o fator de risco tratável mais importante de acidente vascular cerebral, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca. Reduções na PA são efetivas para prevenir lesões nos órgãos alvo, eventos cardiovasculares e morte em condições clínicas variadas envolvendo diferentes níveis de PA, perfis de risco cardiovascular, e comorbidades.^{6,7} Apesar disso, a HTN não controlada continua uma situação muito prevalente em todo o mundo.⁸

Entre as estratégias que objetivam melhorar o controle da PA, intervenções em equipe têm se mostrado muito promissoras.^{9,10} Essas estratégias consistem em intervenções organizacionais centradas no paciente, multifacetadas, lideradas por equipes multidisciplinares, que objetivam melhorar a qualidade do cuidado à HTN. O tratamento da HTN em equipe inclui pacientes, profissionais da atenção primária, e outros profissionais, tais como cardiologistas, enfermeiros, farmacêuticos, médicos assistentes, nutricionistas, trabalhadores sociais, profissionais da saúde comunitária, entre outros. Esses profissionais se complementam, oferecendo apoio ao outro e dividindo responsabilidades.¹

Apesar do cuidado em equipe ser recomendado para pacientes com HTN pela maioria das diretrizes,^{1,2,11,12} os resultados dessa intervenção em um ambiente real são escassos na literatura. Conduzimos o presente estudo com o objetivo de relatar os resultados de uma intervenção terapêutica multidisciplinar de longo prazo para pacientes com HTN, com foco na avaliação das taxas de controle da PA e fatores associados.

Métodos

Dados de todos os pacientes com HTN e idade de 18 anos, com pelo menos duas visitas de seguimento em um centro de tratamento multidisciplinar para HTN na região centro-oeste do Brasil em junho de 2017 foram avaliados retrospectivamente por conveniência.

A HTN foi definida de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: (1) PA no consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg; monitorização ambulatorial da PA $\geq 130 \times 80$ mmHg; (3) monitorização residencial da PA $\geq 135 \times 85$ mmHg.¹³ Pacientes em tratamento para HTN também foram considerados hipertensos.

O centro de tratamento em equipe multidisciplinar está em funcionamento por mais de 25 anos, e se dedica ao tratamento de HTN, à educação de profissionais da saúde e à pesquisa. Pacientes com diagnóstico recente de HTN e pacientes com dificuldade de controlar os níveis de PA foram encaminhados para o centro, e o número de pacientes incluídos no estudo foi 1701. A equipe multidisciplinar é composta por médicos (clínicos gerais, cardiologistas, endocrinologistas e nefrologistas), enfermeiros, nutricionistas, terapeutas ocupacionais, educadores físicos, psicólogos e musicoterapeutas. Com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e reduzir perdas de acompanhamento, o intervalo máximo entre cada visita foi de três meses. O intervalo máximo entre duas consultas médicas foi de seis meses, e em relação a outros profissionais de saúde, não houve visitas de rotina, isto é, as consultas foram agendadas de acordo com as necessidades dos pacientes determinadas por avaliação clínica. Além disso, atividades educacionais e de promoção da saúde foram realizadas a cada duas semanas com os pacientes.^{14,15} Desde o início desse serviço multidisciplinar, as consultas foram registradas em um formulário padronizado. Todos os profissionais diretamente envolvidos no cuidado do paciente foram treinados rotineiramente para o preenchimento desse formulário, assegurando confiabilidade e reprodutibilidade dos dados ao longo dos anos.^{16,17}

Coleta de dados

Foram coletados dados da última visita do paciente, independentemente da especialidade do profissional que o atendeu. Ainda, as datas da primeira consulta foram coletadas e usadas para calcular o período de acompanhamento (diferença entre a primeira e a última visita do serviço), em anos.

Os seguintes dados foram coletados dos prontuários médicos: sexo; idade: em anos, e avaliada pela diferença entre a data de nascimento e a data da última visita; dados antropométricos: peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela fórmula de Quetelet (IMC: peso em Kg/altura² em metros). O estado nutricional foi classificado de acordo com o IMC, seguindo as definições

Artigo Original

da Organização Mundial de Saúde: sem sobrepeso (IMC < 25 kg/m²); com sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m² e < 30 kg/m²) e obeso (IMC ≥ 30 kg/m²).

Pressão arterial: foram realizadas três ou mais medidas da PA, com intervalo mínimo de um minuto. Todas as medidas foram realizadas após cinco minutos de repouso, do membro superior, com o indivíduo sentado e braço apoiado. Foram usados manguitos de tamanho apropriado de acordo com o diâmetro do braço. Os valores médios das duas últimas medidas foram considerados para definição de controle da PA. As medidas foram realizadas com aparelhos oscilométricos (equipamentos semiautomáticos OMRON, modelo HEM-705 CP). Essa rotina foi adotada no serviço para evitar viés de observador.

Estilo de vida: tabagismo (fumante ou não fumante); consumo de bebidas alcóolicas (qualquer consumo relatado na última visita); atividade física de lazer (regular ≥ 3 vezes por semana), irregular (< 3 vezes por semana) e sedentário (nenhuma atividade física).

Diabetes: definida seguindo-se as recomendações das diretrizes mais recentes da Sociedade Brasileira de Diabetes:¹⁸ (1) sintomas de poliúria, polidipsia, e perda de peso e glicemia casual (colhida em qualquer horário do dia, independente da última refeição realizada) ≥ 200 mg/dL; (2) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL; o diagnóstico deve ser confirmado repetindo-se a medida em outro dia em caso de pequenas elevações na glicemia; (3) glicemia de duas horas após o teste de tolerância à glicose oral (75g) ≥ 200 mg/dL. O tratamento ao diabetes registrado nos prontuários médicos também foi considerado como critério diagnóstico.

Tratamento medicamentoso: informação sobre tratamento farmacológico para HTN (se o paciente realizava bem como número de medicamentos).

Definições de controle da PA

Foram adotadas as recomendações da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016)¹⁹ (valores de PA < 140 x 90 mmHg em não diabéticos e < 130 x 80 mmHg em pacientes diabéticos) para análise do controle da PA.

Serviço multidisciplinar

Equipe médica: avaliou sintomas, estilo de vida, e medicamentos, realizou exame físico, analisou exames complementares e definiu o tratamento do paciente (prescrição de tratamentos farmacológico e não farmacológico, pedido de exames complementares, e agendamento de visitas de acompanhamento); encaminhou pacientes à emergência ou internação em caso de descompensação clínica aguda.

Enfermeiros: avaliaram sintomas, sinais vitais, estilo de vida e medicamentos; orientaram os pacientes quanto à adesão ao tratamento (farmacológico e não farmacológico); definiram intervalos de retornos com enfermeiro; e encaminharam pacientes para consulta médica se necessário em aspectos clínicos ou para manter um intervalo máximo de seis meses entre duas consultas médicas.

Nutricionistas: enfatizaram aspectos não medicamentosos do cuidado, especificamente a dieta; coletaram dados sobre dieta, avaliaram dados antropométricos e sinais vitais. A abordagem teve

como objetivo orientações dietéticas, com ênfase em restrição de sal e prescrição dietética aos pacientes com diagnósticos específicos tais como diabetes e doença renal crônica.

Educadores físicos: promoveram atividade física em grupo para os pacientes (treinamento de resistência a exercício aeróbico) três vezes por semana, e enfatizaram a importância da prática regular de atividade física.

Os demais profissionais da saúde não realizaram visitas formais, e sim uma série de intervenções educacionais para promover a saúde dos pacientes. Os fisioterapeutas conduziram encontros periódicos agendados previamente ou se encontraram com os pacientes na sala de espera e discutiram medidas preventivas contra lesões e quedas. De maneira similar, os psicólogos e os terapeutas musicais atuaram principalmente na sala de espera, fornecendo orientações e intervenções com objetivo de reduzir estresse e melhorar o tempo de espera.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa STATA V14 (StataCorp., College Station, Texas, USA). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado e confirmou que as variáveis contínuas apresentaram distribuição normal. As variáveis contínuas foram apresentadas em média e desvio padrão, e as variáveis categóricas em número e porcentagem. O teste t não pareado foi usado para comparar as variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para comparar as variáveis categóricas. O modelo de regressão logística foi construído para identificar variáveis com associação independente com o controle da pressão sanguínea. Diabetes, idade ≥ 60 anos, sexo feminino, consumo de bebida alcoólica, tabagismo, sedentarismo, tratamento medicamentoso, IMC, e tempo total de acompanhamento (anos) foram usados como preditores no modelo. O nível de significância adotado foi p < 0.05.

Resultados

Foram incluídos 1548 pacientes no estudo, correspondente a mais de 90% dos pacientes atendidos no serviço (153 não foram incluídos devido a dados faltantes na primeira ou na última consulta). O tempo médio de acompanhamento foi 7,6 ± 7,1 anos. A maioria dos pacientes eram mulheres (73,6%; n=1139), e a média de idade foi 61,8 ± 12,8 anos. As mulheres eram mais propensas a serem obesas e sedentárias, mas menos propensas a consumir bebida alcoólica e a fumar em comparação aos homens. Além disso, valores mais baixos de PA foram encontrados em mulheres em comparação a homens. Características da população do estudo, estratificadas por sexo, são apresentadas na Tabela 1.

A taxa de controle da PA na população do estudo foi de 68%, e esse valor foi mais alto quando somente pacientes não diabéticos foram considerados (79%). Por outro lado, avaliando-se exclusivamente pacientes diabéticos, a taxa de controle da PA caiu para 37.9%. A Figura 1 apresenta um resumo das taxas de controle da PA em nosso estudo.

Indivíduos com PA sob controle tendiam a ser do sexo feminino, mais velhas, com períodos mais longos de acompanhamento e IMC mais baixo em comparação

Tabela 1 – Características da população do estudo, estratificadas por sexo (n=1548), Goiânia, Brasil

Fator	Total	Homens	Mulheres	Valor de p*
N	1,548 (100%)	409 (26.4%)	1,139 (73.6%)	
Idade (anos)	61,8 (±12,8)	62,0 (±13,8)	61,8 (±12,4)	0,750
Tempo total de acompanhamento (anos)	7,6 (±7,1)	7,1 (±6,7)	7,8 (±7,2)	0,070
Altura (m)	1,58 (±0,09)	1,67 (±0,08)	1,55 (±0,07)	<0,001
Peso (kg)	73,8 (±16,5)	79,2 (±16,5)	71,9 (±16,1)	<0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)	29,3 (±5,9)	28,3 (±5,3)	29,7 (±6,0)	<0,001
Estado nutricional				
Sem sobrepeso	350 (22,6%)	105 (25,7%)	245 (21,5%)	0,084
Com sobrepeso	571 (36,9%)	174 (42,5%)	397 (34,9%)	0,006
Obeso	627 (40,5%)	130 (31,8%)	497 (43,6%)	<0,001
Primeira PA sistólica (mmHg)	146,3 (±24,0)	148,5 (±24,6)	145,5 (±23,8)	0,030
Primeira PA diastólica (mmHg)	85,5 (±16,0)	87,2 (±15,6)	84,9 (±16,1)	0,014
Segunda PA sistólica (mmHg)	144,5 (±23,1)	146,8 (±23,1)	143,7 (±23,0)	0,018
Segunda PA diastólica (mmHg)	83,3 (±13,1)	85,0 (±12,9)	82,7 (±13,1)	0,003
Terceira PA sistólica (mmHg)	144,3 (±18,2)	145,1 (±18,4)	144,0 (±18,1)	0,320
Terceira PA diastólica (mmHg)	83,2 (±10,2)	84,4 (±10,4)	82,8 (±10,1)	0,009
PA sistólica média (mmHg) [†]	144,4 (±19,1)	145,9 (±19,4)	143,8 (±18,9)	0,057
PA diastólica média (mmHg) [†]	83,3 (±10,6)	84,7 (±10,7)	82,8 (±10,6)	0,002
Diabetes	412 (26,6%)	113 (27,6%)	299 (26,3%)	0,590
Consumo de álcool	206 (13,3%)	108 (26,4%)	98 (8,6%)	<0,001
Tabagismo	177 (11,4%)	73 (17,8%)	104 (9,1%)	<0,001
Atividade física				
Sedentarismo	737 (47,6%)	172 (42,1%)	565 (49,6%)	0,009
Irregular	231 (14,9%)	70 (17,1%)	161 (14,1%)	0,150
Regular	580 (37,5%)	167 (40,8%)	413 (36,3%)	0,100
Tratamento farmacológico	1,513 (97,7%)	399 (97,6%)	1,114 (97,8%)	0,770
Número de drogas anti-hipertensivas	2,1 (± 0,8)	2,8 (± 0,7)	1,7 (± 0,8)	0,369

Valores em média (±DP) ou n (%); PA: pressão arterial; * teste t não pareado para comparar variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para comparar variáveis categóricas; significância estatística $\alpha < 0,05$. [†] média da segunda e da terceira leitura

àqueles com PA não controlada. Ainda, aqueles com PA controlada eram menos propensos a serem obesos, diabéticos e sedentários comparativamente àqueles com PA controlada. As características da população do estudo, estratificadas por controle de PA, são apresentadas na Tabela 2.

O modelo de regressão logística multivariada usado para identificar variáveis independentemente associadas com o controle da PA nessa população mostrou que diabetes foi inversamente associado, enquanto idade ≥ 60 anos e sexo feminino apresentaram associação direta com controle da PA (Tabela 3).

Discussão

Nós avaliamos os dados de mais de 1500 pacientes hipertensos acompanhamentos regularmente em um serviço de cuidado multidisciplinar para mostrar os resultados dessa abordagem em equipe em uma situação real. Todos os pacientes incluídos no estudo foram encaminhados para um centro especializado no tratamento da hipertensão e tiveram

o tratamento coberto pelo Sistema Único de Saúde. Ainda, as características basais dos pacientes eram similares àquelas descritas no Registro Brasileiro de Hipertensão Arterial,²⁰ mostrando a capacidade de se generalizar os resultados deste estudo. Quase 70% dos pacientes apresentavam a PA controlada, e essa taxa subiu para 79% quando somente pacientes não diabéticos foram considerados. O controle da PA foi inversamente associado com diabetes e diretamente associado com idade ≥ 60 anos e sexo feminino.

Estudos populacionais conduzidos no Brasil mostraram que as taxas de controle da PA variaram de 10,1% a 57,6%, dependendo da região do país e características dos pacientes.²¹ Nenhum desses estudos, no entanto, utilizou dados obtidos de centros de tratamento em equipe. Nossa taxa de controle da PA global (68%) foi maior que as obtidas por tratamento convencionais. Em comparação às taxas de controle da PA relatadas em outros países de renda média como a África do Sul (30 e 49%)^{22,23} e mesmo a um país de alta renda como os Estados Unidos (48%),²⁴ nós encontramos resultados melhores com intervenção baseada em equipe no estudo atual.

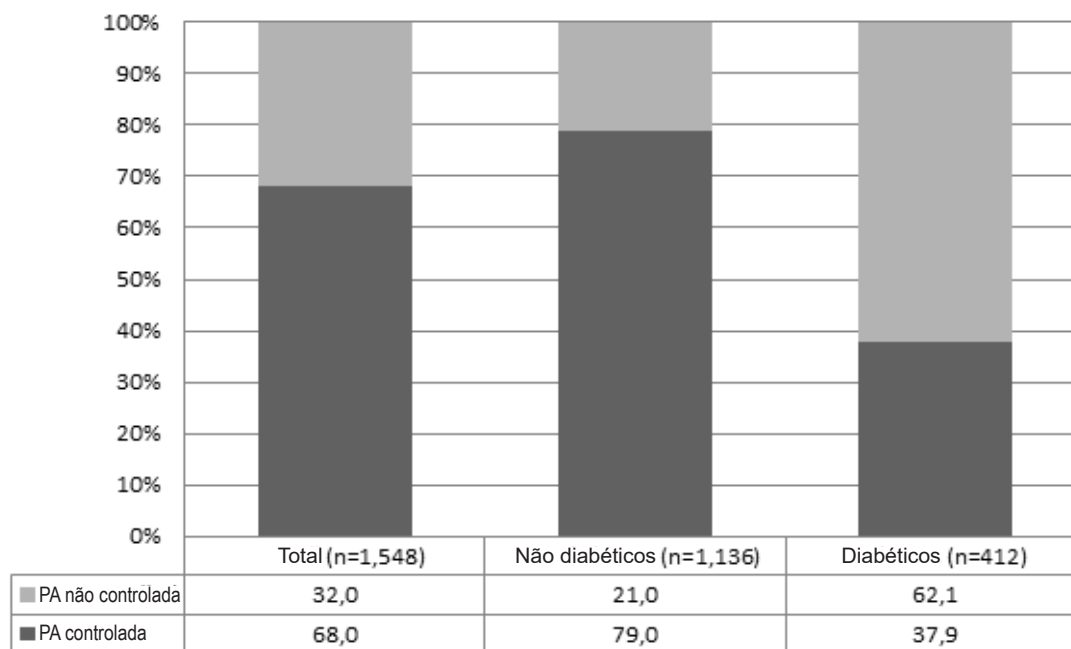


Figura 1 – Controle da pressão arterial na população total estudada, e em diabéticos e não diabéticos; Goiânia, Brasil. PA: pressão arterial; controle da pressão arterial: PA < 140 x 90 mmHg em não diabéticos e < 130 x 80 mmHg em diabéticos.

O controle da PA em pacientes com HTN e diabetes é um desafio; as taxas de controle são geralmente mais baixas em comparação a de pacientes hipertensos sem diabetes.²⁵ Além disso, pacientes diabéticos hipertensos têm maior chance de desenvolverem HTN resistente verdadeira.²⁶ Somente 37,9% de nossos pacientes diabéticos hipertensos apresentavam PA controlada, em oposição a 79% entre pacientes não diabéticos. Ainda, o diabetes apresentou associação inversa e independente com o controle da PA nesta abordagem terapêutica multidisciplinar.

Idade avançada tem sido associada com controle da PA em diferentes populações.^{22,27} Nossos resultados reforçam esse dado, uma vez que idade ≥ 60 anos apresentou associação direta com o controle da PA. Além disso, nosso estudo é original ao apresentar uma associação entre idades mais avançadas e controle da PA em um abordagem de tratamento baseado em equipe.

Diferença na taxa de controle da PA entre sexo é controversa. Enquanto alguns estudos apontam que mulheres têm maior probabilidade de apresentarem HTN não controlada em comparação a homens,²⁸ outros indicaram uma associação entre sexo feminino e controle adequado da PA.²² Em nosso serviço de equipe multidisciplinar, esta é a primeira vez que os resultados apontam para uma associação direta entre sexo feminino e melhores taxas de controle da PA.^{16,17}

Ensaios clínicos randomizados são geralmente considerados a melhor evidência científica para se confirmar ou não a eficácia e a segurança de um tratamento.^{29,30} Uma vez que há

evidências disponíveis e diretrizes recomendam tratamentos, é importante avaliar o desempenho dessas intervenções na vida real. A realidade do cuidado ao paciente em um ensaio clínico randomizado é diferente da prática clínica diária em muitos aspectos.³¹ Nesse sentido, os resultados positivos apresentados aqui, particularmente considerando que nosso estudo foi realizado em um serviço de saúde público de um país com recursos limitados, reforçam a importância de uma abordagem baseada em equipe no tratamento da hipertensão.

O delineamento do estudo pode ser considerado como uma limitação, uma vez que realizamos um estudo retrospectivo unicêntrico, sem grupo controle. Apesar disso, todos os prontuários médicos são objetivos e seu preenchimento exaustivamente treinado nesse centro, contribuindo para a confiabilidade dos dados. Ainda, apesar de sabermos que o uso de um grupo controle seria mais apropriado, os resultados positivos aqui encontrados podem ser usados como base para estudos futuros e ajudar como informação aos profissionais de saúde sobre uma estratégia bem sucedida no manejo de pacientes com HTN.

Outra limitação potencial refere-se à avaliação da atividade física. Somente atividade física formal ou planejada – caminhada, corrida, ciclismo, natação, treinamento de força, etc. – foi considerada na análise em nosso estudo. Assim, as atividades físicas diárias não foram consideradas e, portanto, os resultados de estilo de vida sedentário podem ter sido superestimados.

Custos de implementação e manutenção devem ser considerados no tratamento em equipe da hipertensão. Apesar

Tabela 2 – Características da população do estudo segundo controle ou não da pressão arterial * (n=1548), Goiânia, Brasil

Fator	PA controlada	PA não controlada	Valor de p†
N	1,053	495	
Sexo feminino	793 (75,3%)	346 (69,9%)	0,024
Idade (anos)	62,8 (±13,1)	59,8 (±11,9)	<0,001
Tempo de acompanhamento (anos)	8,1 (±7,4)	6,6 (±6,5)	<0,001
Altura (m)	1,58 (±0,09)	1,59 (±0,09)	0,059
Peso (kg)	72,4 (±16,6)	76,9 (±15,9)	<0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,9 (±5,8)	30,4 (±6,0)	<0,001
Estado nutricional			
Sem sobrepeso	262 (24,9%)	88 (17,8%)	0,002
Com sobrepeso	399 (37,9%)	172 (34,7%)	0,230
Obeso	392 (37,2%)	235 (47,5%)	<0,001
Primeira PA sistólica (mmHg)	138,8 (19,8)	162,2 (24,4)	<0,001
Primeira PA diastólica (mmHg)	80,6 (14,7)	95,9 (13,4)	<0,001
Segunda PA sistólica (mmHg)	137,0 (18,8)	160,3 (23,4)	<0,001
Segunda PA diastólica (mmHg)	77,7 (9,9)	95,2 (11,0)	<0,001
Terceira PA sistólica (mmHg)	139,4 (15,8)	154,7 (18,5)	<0,001
Terceira PA diastólica (mmHg)	79,58 (7,8)	91,3 (10,1)	<0,001
PA sistólica média (mmHg)††	138,2 (±15,8)	157,5 (±18,9)	<0,001
PA diastólica média (mmHg)††	78,6 (±7,7)	93,2 (±9,0)	<0,001
Diabetes	156 (14,8%)	256 (51,7%)	<0,001
Consumo de álcool	130 (12,3%)	76 (15,4%)	0,100
Tabagismo	119 (11,3%)	58 (11,7%)	0,810
Atividade física			
Sedentarismo	479 (45,5%)	258 (52,1%)	0,015
Irregular	163 (15,5%)	68 (13,7%)	0,370
Regular	411 (39,0%)	169 (34,1%)	0,064
Tratamento farmacológico	1,028 (97,6%)	485 (98,0%)	0,660
Número de drogas anti-hipertensivas	3,00 (± 0,81)	2,81 (± 0,76)	0,432

Valores dados em médias (±DP) ou n (%). *Controle da pressão arterial (PA) - PA <140 x 90 mmHg em não diabéticos e < 130 x 80 mmHg em diabéticos. † teste t não pareado para comparações das variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para comparações das variáveis categóricas; significância estatística $\alpha < 0,05$. †† média da segunda e da terceira leitura

disso, a avaliação econômica dessa intervenção em países de alta renda mostrou que a abordagem multidisciplinar para melhorar o controle da PA é custo efetiva.³² As mesmas avaliações devem ser realizadas em países de renda média-baixa.

Dados os resultados positivos do presente estudo e estudos prévios envolvendo pacientes do mesmo centro de tratamento da HTN,^{14,16,17,33,34} o formato adotado em nosso serviço pode ser um modelo para outros centros de tratamento de pacientes com HTN que almejam implementar uma estratégia de tratamento em equipe.

Conclusão

No presente estudo, conduzido em um ambiente real, a taxa de controle da PA após uma abordagem baseada em equipe a pacientes hipertensos foi 70%. A fim de melhorar esses resultados, atenção deve ser dada a pacientes diabéticos, com idade menor que 60 anos e do sexo masculino.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jardim TSV, Souza ALL, Barroso WKS, Jardim PCBV; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Jardim TSV, Jardim PCBV

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Universidade Federal de Goiás, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás e Fundação de Apoio ao Hospital das Clínicas da UFG.

Tabela 3 – Variáveis independentemente associadas com controle da pressão arterial (n=1548); Goiânia – Brasil

Variáveis	Odds Ratio	[Intervalo de confiança 95%]	Valor de p
Diabetes	0,15	[0,11-0,20]	<0,001
Idade ≥ 60 anos	1,45	[1,13-1,90]	0,005
Sexo feminino	1,36	[1,09-1,88]	0,022
Consumo de álcool	0,80	[0,56-1,15]	0,183
Tabagismo	1,25	[0,80-1,80]	0,330
Sedentarismo	0,78	[0,60-1,02]	0,053
Tratamento farmacológico	1,12	[0,50-2,47]	0,741
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	0,97	[0,95-1,01]	0,088
Tempo de acompanhamento (anos)	1,01	[1,00-1,03]	0,098
Número de drogas anti-hipertensivas	0,85	[0,68-1,01]	0,320

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás sob o número de protocolo 1822-180. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Rendon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
- Blacher J, Levy BI, Mourad JJ, Safar ME, Bakris G. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet*. 2016;388(10043):530-2.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384(9943):591-8.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50.
- Proia KK, Thota AB, Njie GJ, Finnie RK, Hopkins DP, Mukhtar Q, et al. Team-based care and improved blood pressure control: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2014;47(1):86-99.
- Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1748-55.
- Malachias MVB, Franco RJ, Forjaz CLM, Pierin AMG, Gowdak MMG, Klein MRST, et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: chapter 6 - non-pharmacological treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 suppl 3):30-4.
- Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):569-88.
- Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: chapter 2 - diagnosis and classification. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 suppl 3):7-13.
- Pereira DA, Costa NMSC, Sousa ALL, Jardim PCBZ, Zanini CRO. The effect of educational intervention on the disease knowledge of diabetes mellitus patients. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2012;20(3):478-85.
- Sousa AL, Jardim PC, Monego ET, Raimundo MS, Lopes KE, Coelho J, et al. Multidisciplinary experience in the approach to the hypertensive patient. *Arq Bras Cardiol*. 1992;59(1):31-5.
- Jardim LM, Jardim TV, Souza WK, Pimenta CD, Sousa AL, Jardim PC. Multiprofessional treatment of high blood pressure in very elderly patients. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(1):53-9.
- Jardim TV, Inuzuka S, Galvão L, Negretto LAF, Oliveira RO, Sá WF, et al. Multidisciplinary treatment of patients with diabetes and hypertension: experience of a Brazilian center. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;10(3):1-8.
- Minich A, Angelucci AP, Golbert A, Matheus A, Carrilho AJF, Ramalho AC, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2016.

19. Malachias MVB, Amodeo C, Paula RB, Cordeiro Jr AC, Magalhães LBNC, Bodanese LC. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 8 - hypertension and associated clinical conditions. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016;107(3 supl 3):44-8.
20. Lopes RD, Barroso WKS, Brandao AA, Barbosa ECD, Malachias MVB, Gomes MM, et al. The First Brazilian Registry of Hypertension. *Am Heart J.* 2018 Nov;205:154-7.
21. Pinho NA, Pierin AMG. Hypertension control in brazilian publications. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013;101(3):e65-e73.
22. Jardim TV, Reiger S, Abrahams-Gessel S, Gomez-Olive FX, Wagner RG, Wade A, et al. Hypertension management in a population of older adults in rural South Africa. *J Hypertens.* 2017;35(6):1283-9.
23. Folb N, Timmerman V, Levitt NS, Steyn K, Bachmann MO, Lund C, et al. Multimorbidity, control and treatment of noncommunicable diseases among primary healthcare attenders in the Western Cape, South Africa. *S Afr Med J.* 2015;105(8):642-7.
24. Gillespie CD, Hurvitz KA, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of hypertension and controlled hypertension - United States, 2007-2010. *MMWR Suppl.* 2013;62(3):144-8.
25. Grossman A, Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):3.
26. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension.* 2018;71(4):681-90.
27. Wang H, Zhang X, Zhang J, He Q, Hu R, Wang L, et al. Factors associated with prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among adults in southern China: a community-based, cross-sectional survey. *PLoS One.* 2013;8(5):e62469.
28. Tipton AJ, Sullivan JC. Sex differences in blood pressure control: are T lymphocytes the missing link? *Hypertension.* 2014;64(2):237-9.
29. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001;323(7308):334-6.
30. Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Circulation.* 2007;115(9):1164-9.
31. Nallamothu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the randomized clinical trial: the role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation.* 2008;118(12):1294-303.
32. Jacob V, Chattopadhyay SK, Thota AB, Proia KK, Njie G, Hopkins DP, et al. Economics of team-based care in controlling blood pressure: a Community Guide Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2015;49(5):772-83.
33. Sousa AC, Jardim TV, Costa TO, Magalhães FG, Montelo MPM, Souza WKB, et al. Hypertensive diabetic patients: incidence of cardiovascular and renal outcomes in a historical cohort over 11 years. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:98.
34. Barroso WKS, Jardim PCB, Jardim TSV, Souza CTS, Magalhães ALA, Ibrahim FM, et al. Hypertensive diabetic patients: guidelines for conduct and their difficulties. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(2):143-7.



Controle da Pressão Arterial: O Segredo é... Trabalho em Equipe!

Blood Pressure Control: The secret is...Team Work!

Andrea Pio-Abreu¹ e Luciano F. Drager^{1,2} 

Unidade de Hipertensão, Divisão de Nefrologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

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

Minieditorial referente ao artigo: Controle da Pressão Arterial e Fatores Associados em um Serviço Multidisciplinar de Tratamento da Hipertensão

A hipertensão é uma das principais causas de morte cardiovascular.¹ De fato, dados do *Heart and Stroke Statistics* mostraram que 45% da mortalidade cardiovascular é potencialmente atribuída à hipertensão.¹ Esse cenário preocupante não mudou nas últimas décadas, apesar da disponibilidade das intervenções não-farmacológicas e o desenvolvimento de várias classes de remédios anti-hipertensivos que efetivamente contribuíram para o controle da pressão arterial (PA).²⁻⁵ As razões de nossa baixa efetividade no controle da PA no nível populacional são múltiplas, incluindo a falta de políticas públicas organizadas que regulem o consumo de sal e aumentem a conscientização, a detecção precoce e o tratamento efetivo. Desafios adicionais incluem a característica assintomática da hipertensão, inércia terapêutica, entre outros.¹

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Jardim et al.,⁶ relataram dados de um estudo retrospectivo explorando uma estratégia de equipe multidisciplinar na taxa de controle da pressão arterial (estabelecida no tradicional <140/90 mmHg). Os autores avaliaram dados demográficos e clínicos de 1.548 pacientes hipertensos de um centro especializado em hipertensão, acompanhados regularmente por $7,6 \pm 7,1$ anos (média de idade de 62 anos, 73,6% de mulheres).

A abordagem multidisciplinar descrita pelos autores consistiu na disponibilidade de enfermeiros, nutricionistas, terapeutas ocupacionais, educadores físicos, psicólogos e musicoterapeutas trabalhando em conjunto com os médicos da equipe (clínicos gerais, cardiologistas, endocrinologistas e nefrologistas). O intervalo máximo para consultas médicas foi de 3 meses. De acordo com as necessidades dos pacientes (determinados pela avaliação clínica), os médicos agendavam visitas aos profissionais mencionados acima em uma demanda flexível. Além disso, foram realizadas atividades educacionais e de promoção da saúde a cada duas semanas com os pacientes. Toda essa informação foi registrada em um

formulário padronizado. Usando essa estratégia, os autores descobriram que essa abordagem de equipe multidisciplinar estava associada a um controle geral da pressão arterial de 68%, sendo mais acentuado naqueles com idade ≥ 60 anos (OR 1,45; IC 95% [1,13-1,90]) e em mulheres (OR 1,36; IC95% [1,09-1,88]). Por outro lado, pacientes com diabetes foram associados a uma menor probabilidade de atingir a meta de PA em comparação com pacientes sem diabetes. Curiosamente, não foram observadas diferenças significativas no número de medicamentos anti-hipertensivos nos grupos que controlaram ou não a PA. Esse achado sugere que a adesão a essa abordagem multidisciplinar pode variar, como geralmente observado em qualquer outra intervenção.

Vale ressaltar o mérito do serviço relacionado, cuja prática multidisciplinar é adotada, de acordo com os autores, há mais de 25 anos.⁶ O controle da PA é impressionante, considerando as estimativas atuais do controle da PA no Brasil (geralmente abaixo de 30% em estudos individuais).³ De maneira geral, a principal contribuição dessa investigação é que a literatura é relativamente escassa (principalmente de grandes estudos multicêntricos observacionais ou randomizados) ao abordar o impacto potencial de uma equipe multidisciplinar em pacientes com hipertensão. Estudos anteriores envolvendo tamanhos de amostras modestos sugeriram a importância dos enfermeiros na melhora da adesão a tratamentos anti-hipertensivos e do efeito de jaleco branco.⁶⁻¹¹ Da mesma forma, a abordagem ativa de farmacêuticos, educadores físicos e nutricionistas parece contribuir para melhorar a adesão e o controle da PA.^{12,13} Entretanto, é crucial definir se toda a estrutura de equipe disponível (e não os 'compartimentos' distintos) pode contribuir para a eficácia do controle da PA. Em outras palavras, o todo é melhor do que qualquer componente individual ou a soma das partes?

O estudo realizado por Jardim et al. não foi projetado para abordar essa questão, mas destacou que a luta contra a hipertensão não se baseia em um único ator. Infelizmente, a falta de um grupo controle (por exemplo, pacientes de outros centros sem acesso a uma abordagem de equipe multidisciplinar organizada) e o desenho retrospectivo impedem conclusões definitivas, mas abrem caminho para futuras investigações nesta importante área de pesquisa. Atenção especial deve ser dedicada aos pacientes com diabetes. A menor taxa de controle da PA nos desafia a realizar esforços extras nessa população de alto risco cardiovascular.

Palavras-chave

Hipertensão; Pressão Arterial; Prevenção e Controle; Fatores de Risco; Equipe de Assistência ao Paciente/tendências; Anti-Hipertensivos; Adesão à Medicação.

Correspondência: Luciano F. Drager •

Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP - Brasil.
E-mail: luciano.drager@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200544>

Referências

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
2. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2499-506.
3. Malachias MVB, Póvoa RMS, Nogueira AR, Souza D, Costa LS, Magalhães ME. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 3 - Avaliação Clínica e Complementar. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Supl.3):1-83.
4. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: The ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90.
5. Pio-Abreu A, Drager LF. Resistant hypertension: time to consider the best fifth anti-hypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(8):67.
6. Basilio PG, Oliveira APC, Castro ACF, Carvalho MB, Zagatto AM, Martinez PF, et al. Intermittent Fasting Attenuates Exercise Training-Induced Cardiac Remodeling. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):184-193.
7. Barkauskas VH, Pohl JM, Tanner C, Onifade TJ, Pilon B. Quality of care in nurse-managed health centers. *Nurs Adm Q*. 2011;35(1):34-43.
8. Himmelfarb CR, Commodore-Mensah Y, Hill MN. Expanding the role of nurses to improve hypertension care and control globally. *Ann Glob Health*. 2016;82(2):243-53.
9. Rudd P, Miller NH, Kaufman J, Kraemer HC, Bandura A, Greenwald G, et al. Nurse management for hypertension. A systems approach. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):921-7.
10. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The hypertension team: the role of the pharmacist, nurse, and teamwork in hypertension therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(1):51-65.
11. Guerra-Riccio GM, Giorgi DMA, Consolin-Colombo FM, Barreto-Filho JAS, Lopes HF, Camargo ALF, et al. Frequent nurse visits decrease white coat effect in stage III hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):523-8.
12. Borenstein JE, Graber G, Saltiel E, Wallace J, Ryu S, Archi J, et al. Physician-pharmacist comanagement of hypertension: a randomized, comparative trial. *Pharmacotherapy*. 2003;23(2):209-16.
13. Han E, Sohn HS, Lee JY, Jang S. Health behaviors and medication adherence in elderly patients. *Am J Health Promot*. 2017;31(4):278-86.



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

Dieta Intermitente Atenua a Remodelação Cardíaca Causada pelo Exercício Físico

Intermittent Fasting Attenuates Exercise Training-Induced Cardiac Remodeling

Priscilla Gois Basilio,¹ Ana Priscila Cayres de Oliveira,¹ Ana Carolini Ferreira de Castro,¹ Marianna Rabelo de Carvalho,¹ Alessandro Moura Zagatto,² Paula Felipe Martinez,¹ Marina Politi Okoshi,³ Katashi Okoshi,² Gabriel Elias Ota,¹ Filipe Abdalla dos Reis,⁴ Silvio Assis de Oliveira-Junior¹

Laboratório de Estudo do Músculo Estriado (LEME/INISA), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,¹ Campo Grande, MS - Brasil

Departamento de Educação Física, Laboratório de Fisiologia e Desempenho Esportivo (LAFIDE), Faculdade de Ciências - Universidade Estadual Paulista (UNESP),² Bauru, SP - Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu - Departamento de Clínica Médica - Universidade Estadual Paulista (UNESP),³ Botucatu, SP - Brasil

Centro Universitário Anhanguera de Campo Grande,⁴ Campo Grande, MS - Brasil

Resumo

Fundamento: A influência de intervenções não farmacológicas como restrição calórica e exercício físico sobre a saúde e prevenção de enfermidades cardíacas tem sido documentada em estudos clínicos e experimentais.

Objetivo: Analisar a influência da combinação entre dieta intermitente e exercício físico sobre a capacidade funcional, metabolismo glicêmico e remodelação cardíaca.

Métodos: Foram utilizados 60 ratos Wistar machos distribuídos em quatro grupos: Controle (C), Exercício Físico (EF), Dieta Intermitente (DI) e Exercício Físico e Dieta Intermitente (EDI). Durante 12 semanas, enquanto C e EF foram tratados diariamente com dieta comercial padrão ad libitum, DI e EDI receberam dieta similar em dias alternados com dias de jejum. Os grupos EF e EDI foram submetidos a protocolo de corrida em esteira rolante. Posteriormente, foram analisadas capacidade funcional, comportamento nutricional e metabolismo glicêmico. Além da morfologia do coração, a expressão proteica das proteínas *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) e *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) no coração foi avaliada por Western-blot. A análise dos resultados foi feita por meio de *Two-Way ANOVA* e teste de Student-Newman-Keuls. O nível de significância considerado foi de 5%.

Resultados: O exercício físico aumentou a capacidade funcional nos grupos EF e EDI, e acarretou fibrose cardíaca. A combinação entre dieta intermitente e exercício físico resultou em menor área sob a curva de glicemia e menores medidas de área e interstício cardíaco no EDI em relação ao EF. A expressão de proteínas ERK e JNK foi similar entre os grupos ($p > 0,05$).

Conclusões: Dieta intermitente se associa com melhor tolerância glicêmica e atenua o processo de remodelação cardíaca decorrente do exercício físico. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):184-193)

Palavras-chave: Dieta Saudável, Restrição Calórica, Exercício Físico, Corrida, Remodelação Ventricular, Índice de Glicemia, Promoção da Saúde.

Abstract

Background: The effects of non-pharmacological interventions such as calorie restriction and exercise training on health and prevention of cardiovascular diseases have been investigated in clinical and experimental studies.

Objective: To analyze the influence of intermittent fasting and exercise training on functional fitness, glycemia and cardiac remodeling.

Methods: Wistar rats ($n=60$) were randomly divided into four groups: control, exercise training (ET), intermittent fasting (IF) and exercise training plus intermittent fasting (ETI). Over 12 weeks, control and ET animals were fed daily a standard commercial diet ad libitum, while IF and ETI animals were fed every other day. In addition, the ET and ETI groups were submitted to a running protocol on a treadmill. After this period, functional fitness, nutritional parameters and blood glucose levels were analyzed. In addition to heart morphology, myocardial protein expression of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and c-Jun N-terminal kinase (JNK) was assessed by Western-blot. The results were analyzed using two-way ANOVA and Student-Newman-Keuls test. The level of significance considered was 5%.

Correspondência: Silvio Assis de Oliveira-Junior •

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Instituto Integrado de Saúde, Laboratório de Estudo do Músculo Estriado (LEME/INISA) - Av. Costa e Silva, s/n. CEP 79070-900, Cidade Universitária, Campo Grande, MS - Brasil

E-mail: oliveirajr.ufms@gmail.com, silvio.oliveira-jr@ufms.br

Artigo recebido em 29/05/2019, revisado em 14/08/2019, aceito em 14/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190349>

Results: Exercise training increased functional fitness in the ET and ETI groups and promoted cardiac fibrosis. The combination of intermittent fasting and exercise training resulted in a smaller area under the blood glucose curve and reduced cardiomyocyte cross-sectional area and interstitial collagen fraction in the ETI group compared to ET. ERK and JNK expression levels were similar among groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Intermittent fasting is associated with improved glucose tolerance and attenuates cardiac remodeling induced by exercise training. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):184-193)

Keywords: Diet; Calorie Restriction; Exercise; Running; Ventricular Remodeling; Glucose; Health Promotion.

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

Introdução

Classicamente, a restrição calórica é popularmente adotada como intervenção para melhorar a saúde, visando a promoção de benefícios funcionais ao organismo e maior longevidade.¹⁻⁴ Entretanto, estudos experimentais têm mostrado respostas controversas no aspecto cardiovascular, pois a restrição calórica se mostrou associada com disfunção contrátil e danos morfológicos no miocárdio.⁵⁻⁸ Alguns pesquisadores constataram que a restrição calórica resultou em lesões de ultraestrutura miofibrilar e mudanças no trânsito intracelular de cálcio, relacionadas com distúrbios do sistema β -adrenérgico, contribuindo, assim, para disfunção contrátil do miocárdio.^{5,7,9} As modificações morfológicas envolveram também dilatação de câmaras ventriculares, degeneração dos cardiomiócitos, fibrose intersticial e edema mitocondrial.¹⁰⁻¹²

Além disso, após 12 semanas de experimento, o modelo intermitente de restrição calórica esteve pouco associado com danos morfológicos e não promoveu disfunção miocárdica, em comparação à restrição calórica de 50%.¹¹ Na restrição calórica intermitente, o alimento é disponibilizado *ad libitum* em intervalos alternados com períodos de jejum, cada qual com duração de 12 a 24 horas.^{3,4} São escassos os estudos sobre os efeitos desse tipo de intervenção sobre o coração. No aspecto molecular, inclusive, a participação de proteínas cinases ativadas do mitógeno (MAPK), importantes agentes do processo de remodelação cardíaca,¹³ não foi ainda estudada em modelos de restrição calórica. As MAPKs incluem três subtipos principais, *extracellular signal-regulated* (ERK), *c-Jun N-terminal* (JNK) e p38 (p38K), que regulam a transcrição gênica de diversos mensageiros envolvidos na sobrevivência, apoptose, diferenciação celular e remodelação cardíaca.^{13,14}

Por sua vez, a prática regular de exercício físico é amplamente difundida como medida de promoção de saúde e prevenção de diferentes condições cardiovasculares.^{15,16} Entretanto, diferentes estudos experimentais mostraram resultados controversos, evidenciando que o exercício físico não afetou e, inclusive, reduziu o desempenho miocárdico.^{8,9,17-19} Além disso, não foram encontradas evidências em relação à influência de protocolos de exercício físico em esteira rolante sobre o processo de remodelação cardíaca na restrição calórica intermitente.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi analisar a influência da combinação entre restrição calórica intermitente e prática de exercício físico sobre o desempenho físico ao esforço e indicadores morfológicos e moleculares de remodelação miocárdica. Como hipótese inicial do presente estudo, admite-se que o exercício físico amplia o desempenho físico e atenua a remodelação miocárdica decorrente da restrição calórica intermitente.

Métodos

O projeto científico foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFMS; Protocolo 615/2014), estando em conformidade com os regimentos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Animais e Protocolo Experimental

Foram utilizados 60 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), machos, com 60 dias de idade, procedentes do Biotério Central da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). A definição do tamanho amostral baseou-se em estudo prévio¹⁶ e considerou a probabilidade de recusa ao exercício e/ou instinto de fuga durante o teste de esforço.^{20,21} Utilizando-se de amostragem casual simples, os animais foram distribuídos em quatro grupos: Controle (C), Dieta Intermitente (DI), Exercício Físico (EF) e Exercício Físico e Dieta Intermitente (EDI). Enquanto CT e EF foram tratados diariamente com ração *ad libitum* (Nuvilab®, Brasil), os grupos DI e EDI receberam tratamento similar, administrado em dias alternados com dias de jejum.

Além do suporte nutricional, os animais dos grupos EF e EDI foram submetidos a um protocolo de corrida em esteira rolante (Tabela 1) elaborado de acordo com estudos prévios.^{16,20} Foram realizadas cinco sessões semanais de exercício físico e o período experimental perdurou por 12 semanas. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas com duas a três unidades por caixa, sob temperatura ambiente de 22 ± 2 °C, umidade de $55 \pm 5\%$, ciclos de iluminação claro/escuro de 12 horas e água sob livre acesso.

Teste de Esforço

Para analisar a capacidade funcional, ao término do experimento, realizou-se teste incremental de estágios múltiplos conforme estudos prévios.^{21,22} O teste foi iniciado com aquecimento de 5 minutos à velocidade de 5 m/min. Após 1 min de intervalo, cada animal foi submetido a um esforço progressivo, com velocidade inicial de 6 m/min,

Tabela 1 – Protocolo de exercício físico em esteira rolante, segundo período, velocidade média e duração das sessões

Período	Velocidade (m/min)	Duração (min)
1ª – 3ª semana	10	40– 60
4ª – 6ª semana	15	40
7ª – 9ª semana	18	35
10ª – 12ª semana	19	15– 25

Artigo Original

seguido por incrementos de 3 m/min, que perdurou por 3 minutos. O protocolo foi finalizado quando o animal atingisse a exaustão ou quando a coordenação entre as passadas se apresentasse dificultada.²¹

Para avaliar a resposta de lactato, 25 μ l de sangue foram coletadas da cauda do animal em repouso e após cada estágio de esforço. O sangue coletado foi imediatamente armazenado em tubo Eppendorf contendo 50 μ l de fluoreto de sódio (NaF) a 1%. As amostras de sangue foram refrigeradas após a coleta e, em seguida, mantidas em freezer (-20 °C) até a análise, que foi realizada em analisador eletroquímico YSI 150 Sport (Yellow Springs Instruments®, Ohio, EUA) com erro-padrão da medida de $\pm$ 2%.

Os resultados foram dados em mmol/l e a determinação do limiar anaeróbico de lactato (LL) foi realizada por plotagem gráfica do comportamento das concentrações durante o teste. O LL foi determinado pelo momento de quebra da linearidade em função do aumento de carga, obtido mediante inspeção visual. A capacidade funcional foi avaliada pela velocidade no limiar de lactato (VLL), distância percorrida, concentração de lactato sanguíneo no limiar de lactato (LacLL) e no momento da exaustão (LacE), determinados durante o teste de esforço. Além disso, para melhor detalhar a cinética de lactato, considerou-se também a variação relativa (%) de níveis de lactato, obtida a partir das medidas de lactato LacLL e LacE.

Caracterização Metabólica

Para análise do metabolismo glicêmico, os animais foram submetidos a jejum por 8–12 horas e amostras sanguíneas provenientes da artéria caudal foram utilizadas para a dosagem de glicose na condição basal. A seguir, realizou-se administração intraperitoneal de glicose a 20% (Glicose Monohidratada, Merck, São Paulo, Brasil), em dosagem equivalente a 2 g/kg. Os níveis glicêmicos foram então avaliados após 15, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.^{7,10} Para tanto, utilizou-se do glicosímetro ACCU-CHEK GO KIT (Roche Diagnostic Brazil Ltda, SP, Brasil).^{23,24}

Caracterização Nutricional

A caracterização nutricional envolveu ingestão alimentar (IA), ingestão calórica (IC) e eficiência energética. A IA foi avaliada diariamente e a IC foi calculada pela seguinte fórmula: $IA \times (\text{valor calórico da dieta})$.²³ A massa corporal foi mensurada semanalmente, utilizando-se uma balança digital. A variação ponderal foi obtida a partir da diferença entre os valores de massa corporal inicial e final, segundo momento de análise. Para analisar a capacidade de conversão da energia ingerida em massa corporal, considerou-se a eficiência alimentar (EA), obtida a partir da relação entre variação ponderal total (g) e energia total ingerida (kcal).^{23,24}

Após o período experimental os animais foram mantidos em jejum por um período de oito horas, submetidos a anestesia intraperitoneal com cloridrato de cetamina (50 mg/kg/ip; Dopalen®, Sespo Indústria e Comércio Ltda – Divisão Vetbrands, Jacareí, São Paulo, Brasil) e cloridrato de xilazina (10 mg/kg/ip; Anasedan®, Sespo Indústria e Comércio

Ltda – Divisão Vetbrands, Jacareí, São Paulo, Brasil). Após a eutanásia por decapitação, foram executadas toracotomia e laparotomia mediana para remoção do coração e retirada de tecido adiposo branco dos compartimentos retroperitoneal e epididimal.²⁴ Considerou-se a soma dos dois compartimentos em valores absolutos e relativos para a determinação da adiposidade corporal.

Caracterização Morfológica do Coração

Para avaliar a morfologia macroscópica do coração, foram mensuradas as massas de átrios (MA) e dos ventrículos direito (MVD) e esquerdo (MVE) em valores absolutos e em relação à massa corporal final (MCF) e o comprimento da tibia. Posteriormente, foram retiradas amostras do ventrículo esquerdo a partir de incisão transversal a 6 mm do ápice. Os fragmentos foram imersos em solução tamponada de formol a 10%, na qual foram mantidos por 48 horas. Cada fragmento miocárdico foi então submetido a água corrente e mantidos sob solução de etanol a 70% por mais 48 horas. Após a etapa de fixação, os materiais foram compactados em blocos de parafina. Foram confeccionadas lâminas histológicas com secções teciduais de 4 a 7 μ m de espessura, submetidas à coloração com hematoxilina-eosina (HE) e *picro-sirius* red (PSR). Para a análise morfométrica dos cardiomiócitos, foram consideradas medidas de área cardiomiocitária e fração intersticial de colágeno do miocárdio.²³⁻²⁵

Para a tomada de medidas de áreas, foram consideradas lâminas coradas em HE; para cada animal, foram amostrados pelo menos 100 cardiomiócitos. As lâminas coradas por PSR foram utilizadas somente para a quantificação do conteúdo de colágeno do meio intersticial miocárdico. Fixado o campo de imagem, os componentes do tecido cardíaco foram identificados segundo a cor realçada. Os filamentos de colágeno refletiram a cor vermelha enquanto os cardiomiócitos revelaram a coloração amarela. A fração intersticial de colágeno correspondeu à medida relativa (%) do conteúdo de colágeno sobre toda a extensão tecidual. Um mínimo de 20 campos foi utilizado e regiões perivascularares foram desconsideradas.

Como instrumental analítico, os cortes histológicos foram projetados em aumento de 40X com o auxílio de microscópio (LEICA DM LS) acoplado a uma câmera de vídeo que projeta imagens digitais em um microcomputador IBM equipado com programa analisador de imagens *Image Pro-plus* (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, EUA).

Análise da Expressão de MAPK

Os níveis de expressão proteica de MAPK foram determinados por meio de procedimentos de Western blot, utilizando-se anticorpos primários específicos (Santa Cruz Biotechnology Inc., CA, EUA): p-JNK (sc-6254), total JNK1/2 (sc-137019), p-ERK1/2 (sc-16982), total ERK 1 (sc-93). Os níveis de proteína obtidos foram normalizados pela expressão de GAPDH (6C5, sc-32233). Os métodos de preparação tecidual e condições de eletroforese são detalhados em estudos previamente publicados.^{24,26}

Análise Estatística

Para análise estatística dos resultados, utilizou-se o software Sigma Stat. Para estudar a distribuição de dados em relação à normalidade, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os resultados paramétricos foram apresentados em média e desvio-padrão e foram analisados com emprego de análise de variância de duas vias (Two-Way ANOVA) complementada com teste de comparações de Student-Newman-Keuls. Os resultados de área celular foram distribuídos em categorias segundo intervalo de medidas, utilizando-se a fórmula de Sturges.²⁷ Posteriormente, realizou-se análise de proporção absoluta e relativa com emprego de teste de proporções multinomiais de Goodman.²⁸ Todas as conclusões estatísticas foram discutidas ao nível de significância de 5%.

Resultados

Na 1, são mostrados os valores da distância total (m) e velocidade final (m/min) obtidos no teste de esforço, que foi realizado no final do período experimental. Ambos os grupos exercitados, EF e EDI, apresentaram maiores valores de distância total e velocidade final, em comparação aos seus respectivos controles, C e DI. O efeito da dieta não foi significativo nas comparações efetuadas (Figura 1A e 1B).

Considerando-se as medidas finais de lactato, referente ao momento de exaustão (LacE), verificou-se efeito significativo ($p=0,04$) do exercício físico (C e DI: $8,16 \pm 0,94$; EF e EDI: $5,34 \pm 0,88$ mmol.L⁻¹), sem ocorrência de interação fatorial. O limiar de lactato (LL) foi similar entre os grupos (C: $2,51 \pm 1,18$; DI: $3,90 \pm 0,64$; EF: $2,70 \pm 0,23$; EDI: $3,04 \pm 1,33$ mmol.L⁻¹). A variação dos

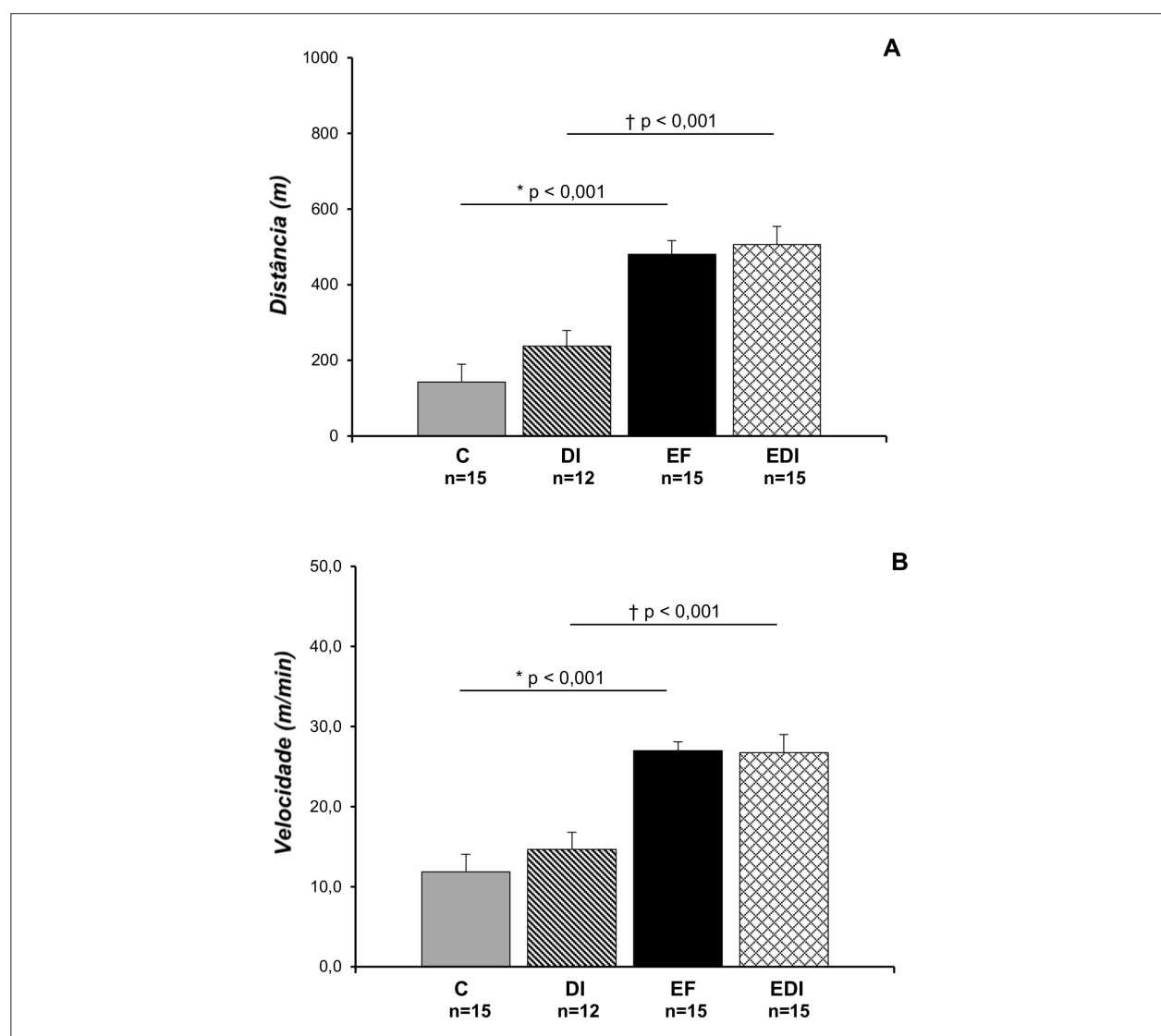


Figura 1 – Medidas de desempenho obtidas no teste de esforço, em média $\pm$ erro-padrão; (A) Distância Percorrida; (B) Velocidade; C: grupo Controle; DI: grupo Dieta Intermitente; EF: grupo Exercício Físico; EDI: grupo Exercício Físico e Dieta Intermitente. * $p < 0,001$ vs. C; † $p < 0,001$ vs. DI; Two-Way ANOVA e teste de Student-Newman-Keuls.

níveis de lactato entre o ponto de inflexão e o momento final do teste foi maior ($p=0,04$) nos grupos sedentários (C e DI: 156 ± 19 ; EF e EDI: $98\pm 18\%$).

Na Figura 2, são mostrados os valores referentes à área sob a curva de tolerância glicêmica. Considerando-se o efeito isolado da dieta (Figura 2A), constatou-se que a restrição intermitente se associou com menor área de resposta glicêmica. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao efeito isolado do exercício (Figura 2C). No delineamento original (Figura 2B), o grupo EDI mostrou menor valor de área sob a curva glicêmica em relação ao EF. Não foram constatadas diferenças nas demais comparações entre grupos.

Em relação às variáveis nutricionais, as medidas de ingestão alimentar e consumo calórico foram menores nos grupos DI e EDI, quando comparados aos respectivos controles. Como fatores isolados, dieta intermitente e exercício físico resultaram em reduzida eficiência energética e menor ganho de massa corporal. Embora o grupo DI tenha mostrado menor massa corporal que o C, os valores de adiposidade não foram diferentes entre os grupos (Tabela 2).

Considerando-se os resultados de morfologia cardíaca, a dieta intermitente, *per se*, resultou em menores valores de massa de átrios ($0,063\pm 0,002$ vs. $0,053\pm 0,002$ g; $p=0,006$) e ventrículo esquerdo, em medidas absolutas ($0,475\pm 0,011$ vs. $0,420\pm 0,011$ mg; $p<0,001$) e nas relações com o comprimento tibial. Além disso, a dieta

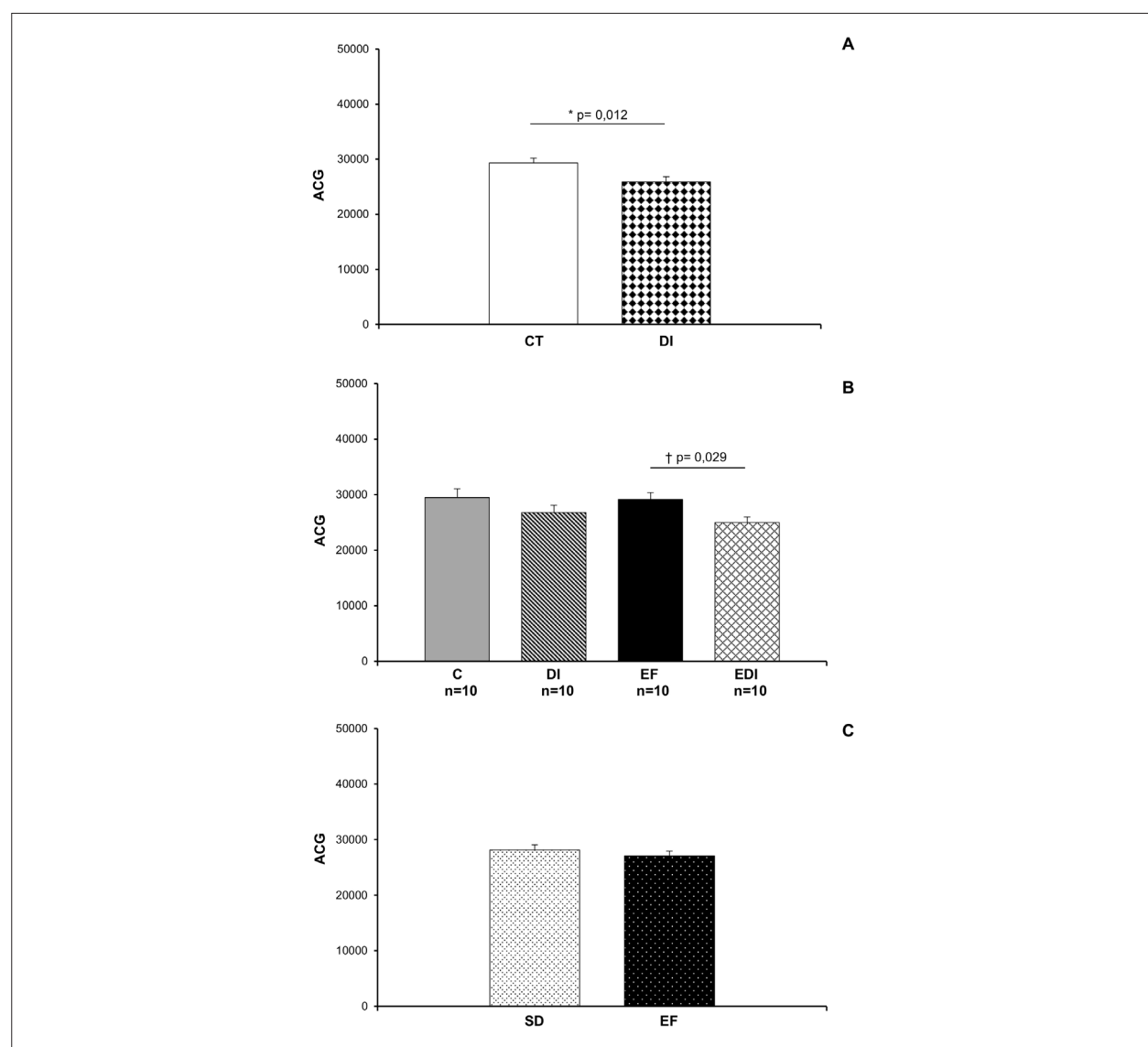


Figura 2 – Medidas de área sob a curva de tolerância glicêmica (ACG). (A) efeito isolado da dieta intermitente; CT: dieta controle ad libitum; DI: dieta intermitente; $*p<0,05$ versus CT. (B) efeito combinado: C, ratos sedentários sob dieta controle ad libitum; DI: ratos sedentários sob dieta intermitente; EF: ratos exercitados sob dieta controle ad libitum; EDI: ratos exercitados sob dieta intermitente, $\dagger p<0,05$ versus EF; (C) efeito isolado do exercício físico; SD: grupos sedentários; EF: grupos exercitados. Two-Way ANOVA e teste de Student-Newman-Keuls

Tabela 2 – Características nutricionais e de morfologia cardíaca segundo grupo (dieta x exercício físico)

Características		Grupo				Fatores (p-valor)		
		C n=15	DI n=15	EF n=15	EDI n=15	Dieta	Condição	Interação
Nutricionais	IA (g/dia)	23,30 ± 0,88	17,64 ± 1,00 *	22,88 ± 0,65	17,88 ± 0,77 †	< 0,001	0,682	0,126
	IC (kcal/dia)	84,81 ± 3,20	64,20 ± 3,63 *	83,23 ± 2,38	65,10 ± 2,80 †	< 0,001	0,665	0,121
	ICT (kcal/dia)	7124 ± 269	5393 ± 305 *	6980 ± 192	5468 ± 236 †	< 0,001	0,602	0,100
	EE (kcal/g)	0,023 ± 0,005	0,019 ± 0,004 *	0,020 ± 0,004	0,017 ± 0,005	0,005	0,050	0,581
	MC (g)	395 ± 46	344 ± 37 *	374 ± 39	349 ± 30	< 0,001	0,400	0,202
	VM (%)	71,0 ± 17,8	42,8 ± 12,0 *	60,5 ± 15,2	37,4 ± 13,6 †	< 0,001	0,043	0,498
	Adiposidade (%)	2,11 ± 0,51	1,91 ± 0,77	1,89 ± 0,72	1,89 ± 0,79	0,584	0,508	0,578
Morfologia Cardíaca	MA (g)	0,059 ± 0,012	0,052 ± 0,009	0,066 ± 0,013	0,055 ± 0,015 †	0,006	0,126	0,422
	MVD (g)	0,134 ± 0,017	0,118 ± 0,034	0,145 ± 0,040	0,130 ± 0,020	0,055	0,143	0,950
	MVE (g)	0,482 ± 0,066	0,404 ± 0,041 *	0,469 ± 0,060	0,436 ± 0,059	< 0,001	0,509	0,138
	MA/MC (mg/g)	0,152 ± 0,030	0,152 ± 0,026	0,177 ± 0,036	0,155 ± 0,048	0,247	0,136	0,227
	MVD/MC (mg/g)	0,345 ± 0,033	0,346 ± 0,101	0,380 ± 0,076	0,368 ± 0,063	0,774	0,135	0,737
	MVE/MC (mg/g)	1,24 ± 0,14	1,18 ± 0,10	1,24 ± 0,09	1,23 ± 0,14	0,202	0,437	0,457
	MA/CT (g/cm)	0,015 ± 0,003	0,013 ± 0,002	0,017 ± 0,003	0,014 ± 0,004 †	0,007	0,227	0,328
	MVD/CT (g/cm)	0,034 ± 0,004	0,030 ± 0,009	0,036 ± 0,009	0,032 ± 0,004	0,065	0,246	0,982
	MVE/CT (g/cm)	0,121 ± 0,015	0,104 ± 0,009 *	0,117 ± 0,015	0,109 ± 0,015	< 0,001	0,892	0,170
	Coração (g)	0,674 ± 0,083	0,574 ± 0,063 *	0,680 ± 0,086	0,621 ± 0,058 †	< 0,001	0,172	0,292

IA: ingestão alimentar diária; IC: ingestão calórica diária; ICT: ingestão calórica total; EE: eficiência energética; MC: massa corporal; VM: variação relativa de massa corporal; MA: massa de átrios; MVD: massa de ventrículo direito; MVE: massa de ventrículo esquerdo; MA/MC: relação entre massa de átrios e massa corporal; MVD/MC: relação entre massa de ventrículo direito e massa corporal; MVE/MC: relação entre massa de ventrículo esquerdo e massa corporal; MA/CT: relação entre massa de átrios e comprimento da tibia; MVD/CT: relação entre massa de ventrículo direito e comprimento da tibia; MVE/CT: relação entre massa de ventrículo esquerdo e comprimento da tibia. * $p < 0,05$, comparado ao grupo C; † $p < 0,05$ vs. grupo EF; Two-Way ANOVA e teste de Student-Newman-Keuls.

reduziu a massa do coração ($0,677 \pm 0,013$ vs. $0,597 \pm 0,013$ g; $p < 0,001$) (Tabela 2).

Na Figura 3, são mostradas as medidas descritivas de morfometria do miocárdio. A combinação entre dieta intermitente e exercício físico resultou em menores valores de área celular no grupo EDI, que se mostrou diferente dos grupos EF e DI (C: 248 ± 46 ; DI: 255 ± 21 ; EF: 260 ± 30 ; EDI: $225 \pm 26 \mu\text{m}^2$). Considerando-se a distribuição categórica de cardiomiócitos, a maior parte dos resultados situou-se nas duas primeiras classes, delimitadas até $327,5 \mu\text{m}^2$. No entanto, o grupo EDI revelou maior frequência de fibras na 1ª classe de valores (até $190,1 \mu\text{m}^2$), comparado os demais grupos ($p < 0,05$; Figura 3B).

Em relação ao conteúdo de colágeno, observou-se interação estatisticamente significativa entre dieta e exercício físico ($p = 0,01$). O grupo EF exibiu maior fração intersticial de colágeno em relação ao C (C: $5,32 \pm 1,02$; DI: $5,25 \pm 0,66$; EF: $7,31 \pm 2,94$; EDI: $4,43 \pm 0,79\%$), enquanto o EDI apresentou menor concentração de colágeno que o EF (Figura 4A-B).

Na Tabela 3, são apresentados os valores de expressão de proteínas MAPK ERK e JNK no miocárdio. Não foram constatadas diferenças em relação à expressão de proteínas MAPK, entre os grupos experimentais.

Discussão

Diets restritivas vêm sendo comumente utilizadas para reduzir o risco de doenças crônicas, como obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia e enfermidades cardiovasculares. No presente estudo, a dieta intermitente se associou com maior consumo alimentar e energético nos dias de oferta, menor ingestão calórica total e menores medidas de massa corporal. Maior consumo alimentar decorrente da dieta intermitente pode ser explicado por alterações na sensação de saciedade.^{29,30} O hipotálamo é um dos principais responsáveis pela homeostase corporal, exercendo diversas funções, dentre elas, a promoção de saciedade. Sabe-se que alterações no hipotálamo lateral levam à afagia (inanição), enquanto desordens no hipotálamo medial conduzem à hiperfagia (aumento do apetite). Outros estudos^{11,29} mostraram que a dieta intermitente acarretou maior consumo alimentar nos dias de oferta, como apresentado no presente trabalho. Da mesma forma, Dorigheo et al.,³¹ mostraram que a restrição intermitente resultou em menor ingestão calórica total, corroborando nossos achados. A vigência do exercício físico não afetou as respostas do consumo alimentar e calórico decorrentes da dieta. Buthani et al.,³² em estudo com humanos, demonstraram que voluntários

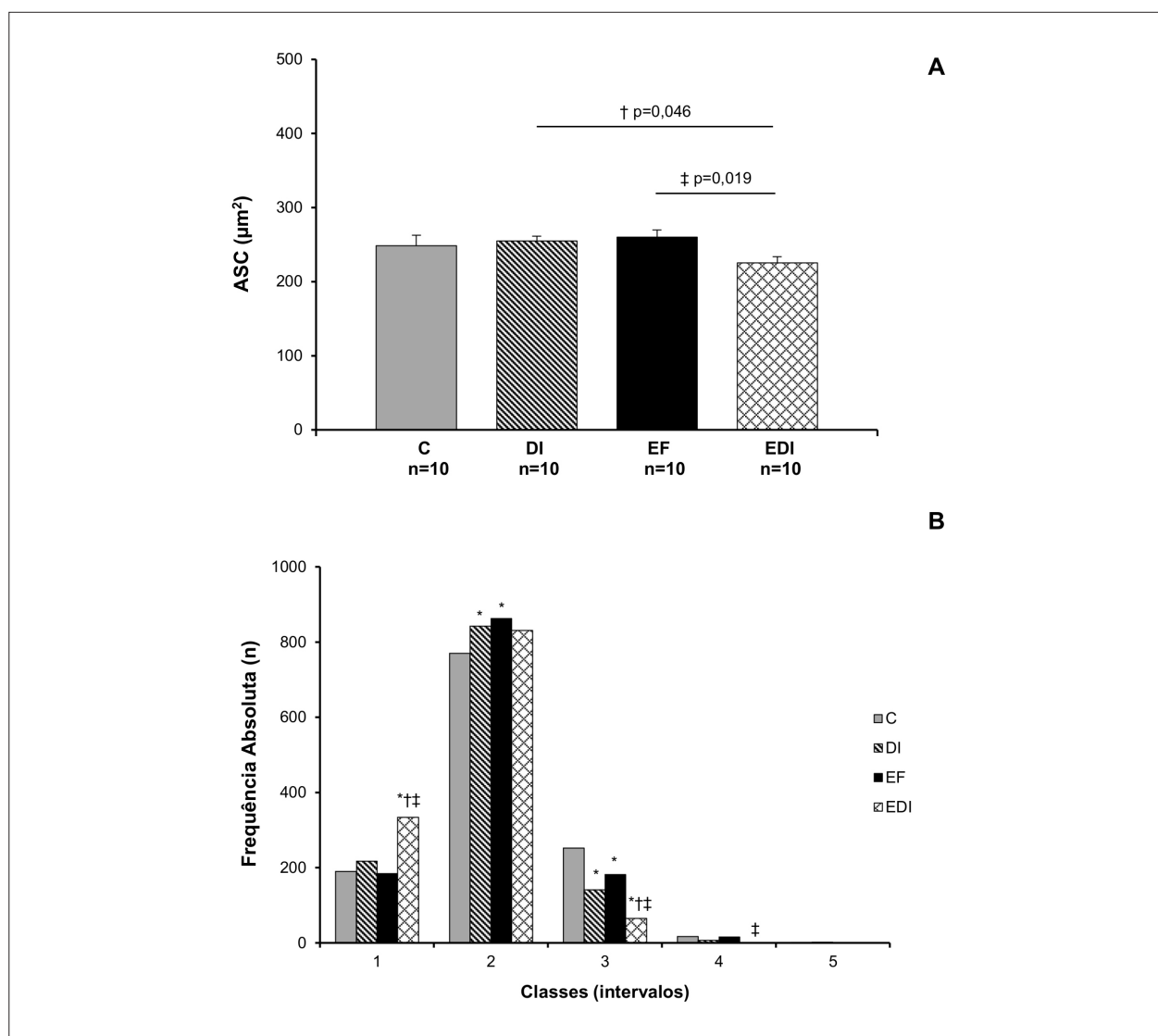


Figura 3 – (A) Área seccional transversa do cardiomiócito (ASC); † p<0,05 versus DI; ‡ p<0,05 versus EF. Two-Way ANOVA e teste de Student-Newman-Keuls. (B) Distribuição de frequências de cardiomiócitos segundo intervalo de classes de ASC; Classes: 1 (52,7-190,1 μm²), 2 (190,1-327,6 μm²), 3 (327,6-465,0 μm²), 4 (465,0-602,4 μm²) e 5 (602,4-739,9 μm²); * p<0,05 versus C; † p<0,05 versus DI; ‡ p<0,05 versus EF. Teste de Goodman para contrastes dentro e entre populações multinomiais. C: Controle; DI: Dieta Intermitente; EF: Exercício Físico; EDI: Exercício Físico e Dieta Intermitente.

exercitados, mesmo apresentando aumento de fome, não exibiram significativo aumento da ingestão alimentar.

Segundo a hipótese inicial do presente estudo, o exercício físico em esteira rolante atenua prováveis desordens metabólicas e o processo de remodelação cardíaca decorrentes da restrição calórica intermitente. Além de reduzir a eficiência energética, a dieta intermitente modificou a tolerância glicêmica, o que pode estar associado com melhor sensibilidade à ação insulinêmica. A insulina tem propriedades lipogênicas sobre o tecido adiposo,³³ fato que poderia explicar porque os grupos sob dieta intermitente, mesmo com massa corporal inferior, não apresentaram diferenças significativas de adiposidade corporal, quando comparados aos respectivos controles (Tabela 2). A insulina aumenta sua liberação quando há maior oferta de nutrientes, como no período pós-prandial. A melhora da

sensibilidade à insulina pela adoção da dieta intermitente foi encontrada também em estudo recente com ratos.³⁴

Por sua vez, a combinação entre dieta intermitente e exercício físico resultou em menor adiposidade corporal no EDI. O exercício físico promove adaptações e ajustes de natureza cardiorrespiratória, neural e hormonal.^{9,15,16} No contexto hormonal, a secreção dos hormônios é também alterada pelo exercício. No estudo de Evans et al.,³⁵ a prática de exercício físico aeróbico durante 12 meses resultou em melhora na sensibilidade à insulina, com diminuição de 19,4% da área da curva de tolerância oral a glicose, em idosos. Portanto, a interação entre dieta e exercício pode ter potencializado os efeitos hormonais do metabolismo insulinêmico, como sustentado pelos achados nos grupos EF e EDI.

Tabela 3 – Expressão de proteínas MAPK do miocárdio, segundo grupo

Proteínas	Grupo			
	C n=6	DI n=6	EF n=6	EDI n=6
p-ERK/ERK	1,00 ± 0,52	1,42 ± 1,59	1,08 ± 0,48	1,23 ± 0,78
p-ERK/GAPDH	1,00 ± 0,47	1,18 ± 1,19	0,87 ± 0,41	0,86 ± 0,32
ERK/GAPDH	1,00 ± 0,10	0,99 ± 0,23	0,91 ± 0,16	0,91 ± 0,22
p-JNK/JNK	1,00 ± 0,39	1,00 ± 0,35	1,09 ± 0,61	1,03 ± 0,40
p-JNK/GAPDH	1,00 ± 0,13	1,11 ± 0,26	1,10 ± 0,35	1,15 ± 0,23
JNK/GAPDH	1,00 ± 0,46	1,04 ± 0,42	0,94 ± 0,31	0,96 ± 0,32

Valores em média ± desvio padrão; ERK: extracellular signal-regulated kinase; JNK: c-Jun N-terminal kinase; Two-Way ANOVA ($p>0,05$).

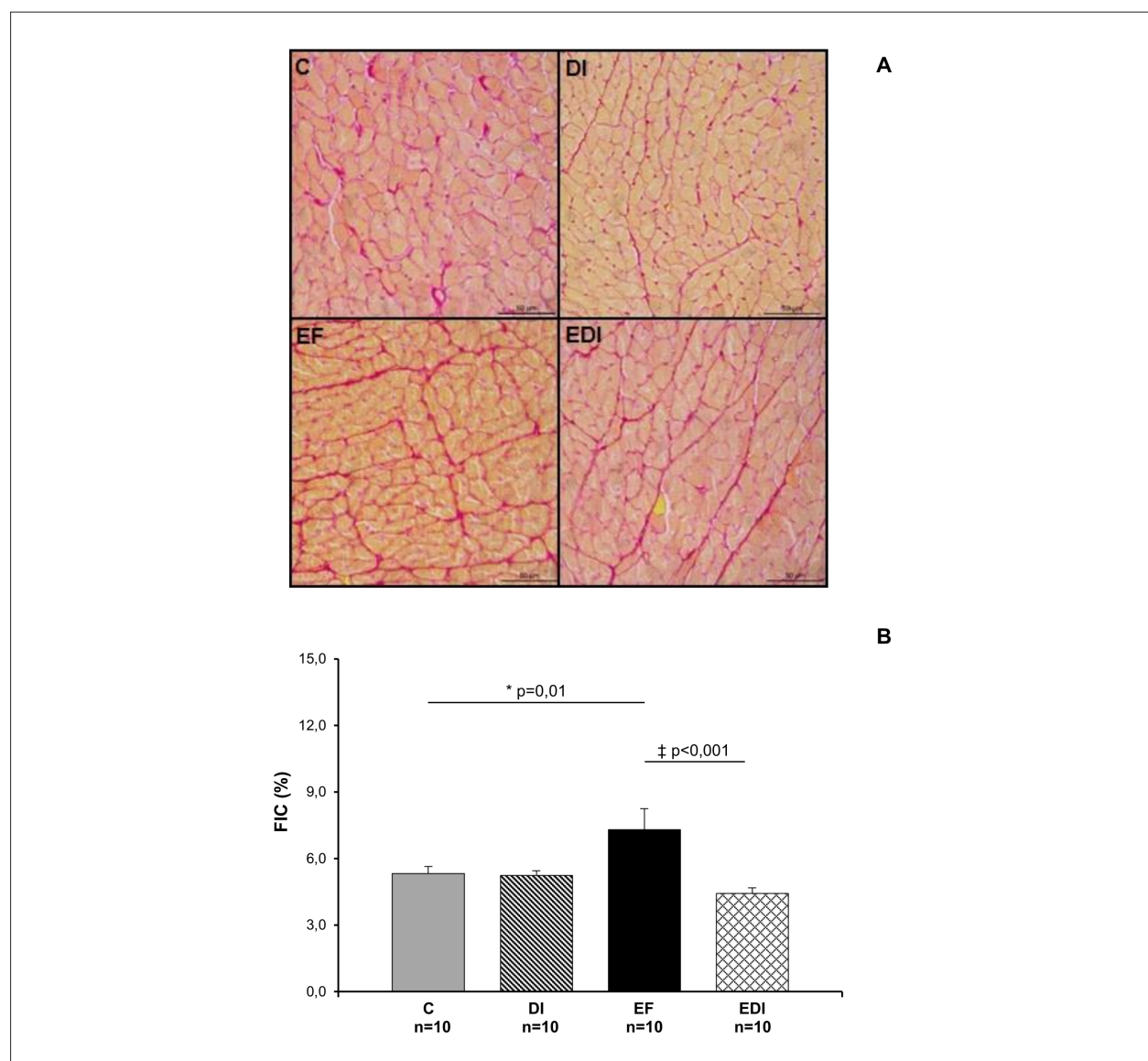


Figura 4 – (A) Seções transversais do miocárdio coradas com picro-sirius red, segundo o grupo; C: grupo Controle; DI: grupo Dieta Intermitente; EF: grupo Exercício Físico; EDI: grupo Exercício Físico e Dieta Intermitente. (B) Fração intersticial de colágeno (FIC); * $p<0,05$ versus C; ‡ $p<0,05$ versus EF. Two-Way ANOVA e teste de Student-Newman-Keuls

Apesar das repercussões no metabolismo glicêmico, a dieta intermitente não interferiu na capacidade funcional. Para a determinação do limiar anaeróbio, a mensuração dos níveis de lactato é um dos parâmetros mais utilizados para estimar a capacidade aeróbia e tem se mostrado um eficaz índice de avaliação desta capacidade.²² O limiar de lactato pode ser definido como a intensidade de exercício em que a concentração sanguínea de lactato tem um aumento abrupto.^{21,22} Nesse sentido, o protocolo de corrida resultou em melhor desempenho funcional dos grupos EF e EDI, o que foi sustentado por menores valores de lactato final (LacE), menor variação dos níveis de lactato e maiores valores de velocidade e distância percorrida durante o teste final. Portanto, pode-se afirmar que o exercício físico promoveu melhora da capacidade funcional, como já demonstrado.¹⁶

No aspecto cardiovascular, o exercício físico acarretou remodelação intersticial do miocárdio. Intrigantemente, a restrição intermitente promoveu retenção desses efeitos do exercício, o que foi sustentado por menores valores de morfometria macro e microscópica tecidual no EDI. Entre os fatores estimulantes da proliferação e estimulação do processo de remodelação miocárdica, incluem-se distúrbios nutricionais, angiotensina, aldosterona, endotelinas, citocinas inflamatórias e catecolaminas.³⁶ Com a sobrecarga física prolongada, ocorrem alterações morfofuncionais no miocárdio, com o intuito de melhorar o desempenho do coração no bombeamento de sangue e na capacidade do sistema cardiovascular de fornecer oxigênio aos músculos recrutados durante o esforço.^{21,22} Entre essas adaptações do exercício, inclui-se a hipertrofia ventricular esquerda, desenvolvida para compensar a demanda hemodinâmica, e a fibrose intersticial.^{36,37} Nessa perspectiva, o aumento de colágeno intersticial encontrado no grupo EF, pode se configurar como indício do processo de remodelação ventricular fisiológica, ainda que os achados morfológicos não tenham confirmado a hipertrofia. Alguns fatores podem restringir a precisão da morfometria microscópica, incluindo-se variabilidade do ângulo de corte tecidual, estado contrátil heterogêneo das fibras cardíacas, entre outros.³⁸ Tais condições podem ter contribuído para a não detecção de hipertrofia cardíaca derivada do exercício físico.

Por sua vez, restrição intermitente acarretou menores valores de morfologia macro e microscópica, sem afetar a expressão e ativação de proteínas ERK e JNK. As alterações fenotípicas carregadas por esses peptídeos envolvem síntese de proteínas e crescimento celular, com instalação de hipertrofia e fibrose intersticial, as quais podem ser associadas ao processo de remodelação miocárdica.^{13,14} Além disso, a ativação de MAPK é também subordinada à ação de fatores de crescimento, como hormônio do crescimento e insulina,^{24,33} os quais têm sua secreção regulada pelo comportamento nutricional. Apesar disso, não foi possível

verificar a associação entre dieta intermitente e alteração na expressão de MAPK. Em estudo prévio,³⁹ a dieta intermitente reduziu a hipertrofia cardíaca e a dilatação ventricular em ratos infartados, embora não tenha alterado a expressão gênica de peptídeos fetais.

Com o presente estudo, tem-se, portanto, a comprovação de que a remodelação cardíaca derivada do exercício físico foi amenizada pela dieta intermitente. Entretanto, não é possível afirmar se esse potencial profilático da intervenção dietética pode ser utilizado na reversão de processos patológicos, como na hipertensão arterial e infarto agudo do miocárdio. Da mesma forma, o impacto de outros modelos experimentais, incluindo-se 25 e 50% de restrição calórica^{5,7-9} deve ser melhor estudado em futuras investigações. Tais fatos trazem limitações em termos de repercussões clínicas para os resultados da presente investigação.

Conclusão

A combinação de dieta intermitente e exercício físico se associa com maior tolerância glicêmica. O exercício físico, isoladamente, causa remodelação intersticial do miocárdio, que é atenuada pela intervenção com dieta intermitente.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Basílio PG, Oliveira-Junior SA; Obtenção de dados: Basílio PG, Oliveira APC, Castro ACF, Carvalho MR, Zagatto AM, Martinez PF, Ota GE; Análise e interpretação dos dados: Zagatto AM, Martinez PF, Okoshi MP, Okoshi K, Reis FA, Oliveira-Junior SA; Análise estatística: Okoshi K, Oliveira-Junior SA; Obtenção de financiamento: Oliveira-Junior SA; Redação do manuscrito: Basílio PG, Oliveira-Junior SA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Zagatto AM, Martinez PF, Okoshi MP, Okoshi K, Reis FA.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo teve apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado do Mato Grosso do Sul (FUNDECT) e Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

Vinculação Acadêmica

Este artigo é relacionado à dissertação de Mestrado de Priscilla Gois Basílio pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

Referências

- Weindrich R. The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates. *Toxicol Pathol.* 1996;24(6):742-5.
- Anderson RM, Shanmuganayagam D, Weindrich R. Caloric restriction and aging: studies in mice and monkeys. *Toxicol Pathol.* 2009;37(1):47-51.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span – from yeast to humans. *Science.* 2010;328(5976):321-6.
- Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Weindrich R. Attenuation of sarcopenia by dietary restriction in rhesus monkeys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(6):556-9.
- Okoshi MP, Okoshi K, Dal Pai V, Dal Pai-Silva M, Matsubara LS, Cicogna AC. Mechanical, biochemical, and morphological changes in the heart from chronic food-restricted rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2001;79(9):754-60.
- Guo Z, Mitchell-Raymundo F, Yang H, Ikeno Y, Nelson J, Diaz V, et al. Dietary restriction reduces atherosclerosis and oxidative stress in the aorta of apolipoprotein E-deficient mice. *Mech Ageing Dev.* 2002;123(8):1121-31.
- Gut AL, Okoshi MP, Padovani CR, Aragon FF, Cicogna AC. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to calcium cycling and beta-adrenergic systems changes. *Nutr Res.* 2003;23(7):911-9.
- Sugizaki MM, Carvalho RF, Aragon FF, Padovani CR, Okoshi K, Okoshi MP, et al. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to morphological damage in normotensive middle-aged rats. *J Biomed Sci.* 2005;12(4):641-9.
- Sugizaki MM, Pai-Silva MD, Carvalho RF, Padovani CR, Bruno A, Nascimento AF, et al. Exercise training increases myocardial inotropic response in food restricted rats. *Int J Cardiol.* 2006;112(2):191-201.
- Cicogna AC, Padovani CR, Georgette JC, Aragon FF, Okoshi MP. Effects of protein-calorie restriction on mechanical function of hypertrophied cardiac muscle. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(4):431-40.
- Pinotti MF, Leopoldo AS, Pai-Silva MD, Sugizaki MM, Nascimento AF, Leopoldo APL, et al. A comparative study of myocardial function and morphology during fasting/refeeding and food restriction in rats. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19(5):e175-82.
- Ahmet I, Tae HJ, De Cabo R, Lakatta EG, Talan MI. Effects of calorie restriction on cardioprotection and cardiovascular health. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(2):263-71.
- Wang Y. Mitogen-activated protein kinases in heart development and diseases. *Circulation.* 2007;116(12):1413-23.
- Rose BA, Force T, Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale. *Physiol Rev.* 2010;90(4):1507-46.
- Sugizaki MM, Leopoldo AP, Conde SJ, Campos DS, Damato R, Leopoldo AS. Upregulation of mRNA myocardium calcium handling in rats submitted to exercise and food restriction. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):46-52.
- Pagan LU, Damatto RL, Cezar MDM, Bonomo C, Campos DHS, Gomes MJ, et al. Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(1):61-74.
- Palmer BM, Thayer AM, Snyder SM, Moore RL. Shortening and [Ca²⁺] dynamics of left ventricular myocytes isolated from exercise-trained rats. *J Appl Physiol.* 1998;85(6):2159-68.
- Broderick TL, Driedzic WR, Gillis M, Jacob J, Belke T. Effects of chronic food restriction and exercise training on the recovery of cardiac function following ischemia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(1):B33-7.
- Weiner RB, Baggish AL. Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;54(5):380-6.
- Emter CA, McCune SA, Sparagna GC, Radin MJ, Moore RL. Low-intensity exercise training delays onset of decompensated heart failure in spontaneously hypertensive heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(5):H2030-8.
- Carvalho JF, Masuda MO, Pompeu FAMS. Method for diagnosis and control of aerobic training in rats based on lactate threshold. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2005;140(4):409-13.
- Mendes OC, Sugizaki MM, Campos DS, Damatto RL, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, et al. Exercise tolerance in rats with aortic stenosis and ventricular diastolic and/or systolic dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1):44-51.
- Oliveira Jr SA, Okoshi K, Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Campos DH, Martinez PF, et al. Nutritional and cardiovascular profiles of normotensive and hypertensive rats kept on a high fat diet. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):526-33.
- Oliveira-Junior SA, Martinez PF, Guizoni DM, Campos DH, Fernandes T, Oliveira EM, et al. AT1 receptor blockade attenuates insulin resistance and myocardial remodeling in rats with diet-induced obesity. *Plos One.* 2014;9(1):e86447.
- Martins F, Campos DHS, Pagan LU, Martinez PF, Okoshi K, Okoshi MP, et al. High-fat diet promotes cardiac remodeling in an experimental model of obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):479-86.
- Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LAM, Carvalho RF, Oliveira Junior SA, Lima ARR, et al. Chronic heart failure-induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and changes in myogenic regulatory factors. *Med Sci Monit.* 2010;16(12):BR374-83.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1-2):248-54.
- Norman GR. *Biostatistics - The bare essentials*, Mosby, St. Louis, 1998.
- Goodman LA. On the multivariate analysis of three dichotomous variables. *Am J Sociol.* 1965;71(3):290-301.
- Chausse B, Solon C, Caldeira da Silva CC, Masselli Dos Reis IG, Manchado-Gobatto FB, Gobatto CA, et al. Intermittent fasting induces hypothalamic modifications resulting in low feeding efficiency, low body mass and overeating. *Endocrinology.* 2014;155(7):2456-66.
- Chausse B, Vieira-Lara MA, Sanchez AB, Medeiros MH, Kowaltowski AJ. Intermittent fasting results in tissue - specific changes in bioenergetics and redox state. *PLoS One.* 2015 Mar 6;10(3):e0120413.
- Dorighele GG, Rovani JC, Luhman CJ, Paim BA, Raposo HF, Vercesi AE, et al. Food restriction by intermittent fasting induces diabetes and obesity and aggravates. *Br J Nutr.* 2014;111(6):979-86.
- Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Aggour E, Calvo Y, Trepanowski JF, et al. Effect of exercising while fasting on eating behaviors and food intake. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10(1):50.
- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414(6865):799-806.
- Baumeier C, Kaiser D, Heeren J, Scheja L, John C, Weise C, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter hepatic lipid droplet proteome and diacylglycerol species and prevent diabetes in NZO mice. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(5):566-76.
- Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(1):62-9.
- Souza FR, Resende ES, Lopes L, Gonçalves A, Chagas R, Fidalé T, et al. Hypertrophic response of the association of thyroid hormone and exercise in the heart of rats. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(2):187-90.
- Gerdes AM. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure. *J Card Fail.* 2002;8(6):264-8.
- Okoshi K, Cezar MDM, Polin MAM, Paladino Jr JR, Martinez PF, Oliveira Jr SA, et al. Influence of intermittent fasting on myocardial infarction-induced cardiac remodeling. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:126.



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

Dieta Intermitente na Remodelação Cardíaca Induzida pelo Exercício físico

Intermittent Diet in Exercise-Induced Cardiac Remodeling

Francis Lopes Pacagnelli,^{1,2}  Andreo Fernando Aguiar,³ Letícia Estevam Engel,¹ Antônio Cláudio Bongiovani,² Mariana Janini Gomes⁴

Programa de pós-graduação em Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista (Unoeste),¹ Presidente Prudente, SP - Brasil

Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista (Unoeste),² Presidente Prudente, SP - Brasil

Programa de Pós-Graduação Profissional em Exercício Físico na Promoção da Saúde, Universidade Norte do Paraná (UNOPAR),³ Londrina, PR - Brasil
Divisão de Medicina Cardiovascular, Departamento de Medicina, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School,⁴ Boston, MA - USA

Minieditorial referente ao artigo: Dieta Intermitente Atenua a Remodelação Cardíaca Causada pelo Exercício Físico

O artigo intitulado: 'Dieta Intermitente Atenua a Remodelação Cardíaca Causada pelo Exercício Físico' apresenta informações relevantes sobre os efeitos do exercício físico (EF) na remodelação cardíaca, capacidade funcional, comportamento nutricional e metabolismo glicêmico. Os autores também analisaram a expressão de proteínas associadas a diferenciação celular e remodelação cardíaca, tais como a *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) e *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), a fim de determinar os possíveis mecanismos moleculares associados aos efeitos da dieta intermitente e EF. Os principais achados deste estudo foram que: 1) o EF isolado ou combinado a dieta intermitente aumentou a capacidade funcional, 2) a prescrição da dieta intermitente durante o programa de EF aumentou a tolerância glicêmica, 2) O EF isolado resultou na remodelação intersticial do miocárdio, e 3) a dieta intermitente foi capaz de atenuar a remodelação cardíaca induzida pelo EF.¹

Vale ressaltar que este estudo utilizou um modelo experimental envolvendo ratos *Wistar*, a fim de simular uma dieta intermitente prescrita durante um programa de EF a longo prazo (12 semanas).¹ A vantagem do modelo animal envolvendo aspectos nutricionais e físicos é a possibilidade de controlar as variáveis de confusão que podem afetar a validade interna da pesquisa, tais como o hábito alimentar, o estilo de vida, e a motivação intrínseca para o treino. Além disso, o modelo animal permite analisar os aspectos morfológicos, funcionais e moleculares do músculo cardíaco, possibilitando um estudo mais aprofundado dos mecanismos relacionados aos diversos tratamentos ou intervenções físicas e nutricionais. Desta forma, os resultados desse estudo são altamente consistentes e produzem informações relevantes para o entendimento e aprimoramento dos programas de prescrição de EF isolado ou associado a dieta intermitente. Esse estudo também aponta para uma nova direção de pesquisas sobre os efeitos do EF nos aspectos funcionais e morfológicos

da remodelação cardíaca, e como a dieta intermitente pode modular esses efeitos.¹

Estudos com a finalidade de compreender os efeitos benéficos do EF isolado ou combinado a estratégias nutricionais são fundamentais para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. Tal assunto tem recebido especial atenção nos últimos anos, uma vez que a Organização Mundial da Saúde revelou um número de aproximadamente 17,2 milhões de mortes por doenças cardiovasculares a cada ano, o que representa sério problema de saúde pública, além dos elevados custos financeiros com tratamentos e internações hospitalares.² Assim, o controle dos fatores de risco cardiovascular e a preocupação com hábitos de vida saudáveis são essenciais para prevenção e limitação de danos cardiovasculares, destacando a importância dos estudos envolvendo condutas não farmacológicas, tais como o EF e a nutrição.

Neste contexto, a dieta intermitente e o EF são intervenções não farmacológicas que vêm sendo preconizadas há décadas para a promoção da saúde e o tratamento de doenças cardiovasculares. Entre os diversos benefícios dessas estratégias estão melhora da qualidade de vida, da composição corporal, dos níveis de colesterol e triglicérides, da resistência à insulina, prevenção da hipertensão e do desenvolvimento de aterosclerose.^{3,4} O impacto positivo da combinação de dieta intermitente e EF em diversas condições de saúde tem sido evidenciado em pesquisas experimentais e clínicas.⁵⁻⁷ Entretanto, a maioria dos estudos avaliaram os efeitos isolados do EF e da dieta intermitente, de modo que os efeitos da combinação destes tratamentos ainda não estão totalmente esclarecidos.

Estudo recente demonstrou o importante papel da dieta intermitente na redução de peso corporal e níveis de glicose sanguínea e de hemoglobina glicada, além de aumento da sensibilidade à insulina em camundongos obesos.⁸ Da mesma forma, o exercício aeróbio também tem demonstrado aumentar níveis proteicos musculares de GLUT 4 entre 20 a 70% em humanos e roedores, contribuindo para melhorar a sensibilidade à insulina e melhor controle glicêmico.⁹ Logo, é provável que a combinação do EF com a dieta intermitente poderia ser uma estratégia benéfica para potencializar a melhora do metabolismo glicêmico. Esta hipótese é suportada por um recente estudo que reportou maior eficiência do EF aeróbio combinado a restrição calórica

Palavras-chave

Dieta Intermitente; Coração; Exercício.

Correspondência: Francis Lopes Pacagnelli •

Universidade do Oeste Paulista - Rua José Bongiovani. CEP 19050-920, Presidente Prudente, Sp - Brasil
E-mail: francispacagnelli@unoeste.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200632>

moderada, do que o EF isolado, na melhoria da aptidão cardiorrespiratória, fadiga, incapacidade e controle glicêmico em idosos obesos.¹⁰ Similarmente, no artigo de Basilio et al.¹ os autores verificaram melhora da capacidade funcional e do metabolismo glicêmico em ratos submetidos ao EF isolado ou combinado a dieta intermitente.¹ Tais achados reforçam a ideia de que o EF isolado ou combinado a restrição calórica pode ser benéfico para promoção da saúde global.¹

Estudos com a finalidade de investigar os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na remodelação cardíaca em resposta ao EF e a restrição calórica são fundamentais para o entendimento e aplicabilidade destas estratégias em programas de prevenção e reabilitação da função cardiovascular. O estudo de Basilio et al.¹ avaliaram o papel de algumas proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK) na remodelação cardíaca induzida pelo EF e na dieta intermitente.¹ A proteína p38 MAPK, apesar de não ter sido avaliada nesse estudo, é uma das mais importantes proteínas da via das MAPK, pois é ativada em resposta a estímulos como o EF. Essa proteína pode modular a função dos fibroblastos cardíacos e o turnover na matriz extracelular e da indução parácrina da hipertrofia dos cardiomiócitos.¹¹ Portanto, futuros estudos são necessários para avaliar o papel da p38 MAPK na remodelação cardíaca induzida pelo EF e se há influência com a dieta intermitente.

A remodelação do miocárdio é regulada por uma combinação de respostas dos cardiomiócitos e de outros tipos celulares a várias vias mecanossensíveis, as quais podem modificar a expressão gênica e síntese proteica e assim promover modificações funcionais nessas células. Estímulos mecanoreguladores como o exercício físico atuam nos cardiomiócitos e fibroblastos e levam a alterações na expressão gênica e remodelação celular.¹² Pesquisas relatam a importância das integrinas, angiotensina II, cálcio e TGFβ regulando a via proteínas quinases ativadas do mitógeno (MAPK) com ativação dos fibroblastos e aumento da fibrose cardíaca.^{12,13}

Os efeitos da restrição calórica sobre a remodelação cardíaca têm sido muito investigados em modelos animais com alterações cardíacas. Foi demonstrado melhora da disfunção cardíaca e da reserva cronotrópica e, em relação a aspectos moleculares, melhora da inervação cardíaca simpática e níveis de receptores β-adrenérgicos em ratos com insuficiência cardíaca induzida por infarto do miocárdio submetidos a dieta intermitente.¹⁴ Outro estudo demonstrou que ciclos de jejum/realimentação promovem efeitos benéficos cardíacos e atenuam o dano miocárdico causado por restrição calórica em ratos espontaneamente hipertensos, contribuindo para reduzir o risco cardiovascular e os danos morfológicos. Além disso, o ciclo de jejum/realimentação promove leve melhora do trânsito do Ca²⁺ e do sistema beta-adrenérgico.¹⁵ O estudo de Basilio et al.¹ não teve como objetivo investigar os efeitos do EF isolado ou combinado a restrição calórica sobre marcadores de trânsito do Ca²⁺, mas apresenta novas possibilidades de estudos sobre as adaptações moleculares relacionadas a remodelação cardíaca induzida pelo EF associado a dieta intermitente.¹ Ressaltamos a importância de testar os achados deste estudo em outras populações associadas a saúde e doenças, incluindo situações de sobrepeso, obesidade e diabetes, que cursam com alterações do metabolismo glicêmico.

Deste modo, vale novamente ressaltar que o artigo,¹ apresenta valiosas informações sobre os efeitos do EF isolado ou combinado a dieta intermitente nos aspectos morfológicos e metabólicos envolvidos na remodelação cardíaca, contribuindo assim para o entendimento e aprimoramento dos programas de prevenção e reabilitação cardíaca.

Agradecimentos

Os autores agradecem Eric Schloeffel pela edição em inglês.

Referências

1. Basilio PG, Oliveira APC, Castro ACF, Carvalho MB, Zagatto AM, Martinez PF, et al. Intermittent Fasting Attenuates Exercise Training-Induced Cardiac Remodeling. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(2):184-193.
2. World Health Organization. (WHO). Available online: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ (accessed on 1 February 2019).
3. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Licznar G, et al. Intermittent fasting in cardiovascular disorders—an overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673.
4. Gomes MJ, Pagan LU, Okoshi MP. Non-pharmacological treatment of cardiovascular disease | importance of physical exercise. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):9-10.
5. Wilson RA, Deasy W, Stathis CG, Hayes A, Cooke MB. Intermittent fasting with or without exercise prevents weight gain and improves lipids in diet-induced obese mice. *Nutrients*. 2018;10(3):346.
6. Moraes RCM, Portari GV, Ferraz ASM, da Silva TEO, Marocolo M. Effects of intermittent fasting and chronic swimming exercise on body composition and lipid metabolism. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(12):1341-46.
7. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1370-79.
8. Gotthardt JD, Verpeut JL, Yeomans BL, Yang JA, Yasrebi A, Roepke TA, et al. Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide y gene expression in diet-induced obese male mice. *Endocrinology*. 2016;157(2):679-91.
9. Evans PL, McMillin SL, Weyrauch LA, & Witczak CA. Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training. *Nutrients*. 2019; 11(10):2432.
10. Nicklas BJ, Brinkley TE, Houston DK, et al. Effects of caloric restriction on cardiorespiratory fitness, fatigue, and disability responses to aerobic exercise in older adults with obesity: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(7):1084-90.
11. Wang, Y. Mitogen-activated protein kinases in heart development and diseases. *Circulation*. 2007;116(12):1413-23.

Minieditorial

12. Saucerman JJ, Tan PM, Buchholz KS, McCulloch AD, & Omens JH. Mechanical regulation of gene expression in cardiac myocytes and fibroblasts. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(6):361-78.
13. Molkentin, JD, Bugg D, Ghearing N, Dorn LE, Kim P, Sargent MA, et al. Fibroblast-specific genetic manipulation of p38 mitogen-activated protein kinase in vivo reveals its central regulatory role in fibrosis. *Circulation*. 2017;136(6):549-61.
14. de Lucia C, Gambino G, Petraglia L, Elia A, Komici K, Femminella GD, et al. Long-term caloric restriction improves cardiac function, remodeling, adrenergic responsiveness, and sympathetic innervation in a model of postischemic heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(3):e004153.
15. Pinotti MF, Matias AM, Sugizaki MM, Nascimento AFD, Pai MD, Leopoldo AP, et al. Fasting/refeeding cycles prevent myocardial dysfunction and morphology damage in the spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3): 400-9.



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

Discordância entre Diretrizes Internacionais sobre Critérios de Prevenção Primária de Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica

Discrepancy between International Guidelines on the Criteria for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy

Beatriz Piva e Mattos,^{1,2} Fernando Luís Scolari,^{1,2} Henrique Iahnke Garbin²

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

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina,² Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A estratificação de risco para morte súbita (MS) na cardiomiopatia hipertrófica (CMH) baseia-se em algoritmos distintos propostos pela diretriz norte-americana, ACCF/AHA 2011 e europeia, ESC 2014.

Objetivo: Analisar o modelo ESC 2014 na determinação do risco de MS e indicação de cardiodesfibrilador implantável (CDI) em prevenção primária na CMH por meio de confrontação com a normativa norte-americana.

Métodos: Foi avaliada uma coorte de pacientes com CMH, calculado o escore ESC HCM-Risk-SCD e analisada a concordância dos critérios de indicação de CDI entre as duas diretrizes pelo coeficiente de Kappa. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5%.

Resultados: Em 90 pacientes consecutivos, seguidos por 6 ± 3 anos, o escore calculado foi de $3,2 \pm 2,5\%$. Os preditores que mais contribuíram para o cálculo nas faixas de baixo (1,88% [1,42-2,67]), médio (5,17% [4,89-5,70]) e alto risco (7,82% [7,06-9,19]) foram espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo (1,60% [1,25-2,02]; 3,20% [3,18-3,36]; 4,46% [4,07-5,09]), diâmetro do átrio esquerdo (0,97% [0,83-1,21]; 1,86% [1,67-2,40]; 2,48% [2,21-3,51]) e idade (-0,91% [0,8-1,13]; -1,90% [1,12-2,03]; -2,34% [1,49-2,73]). O modelo europeu reduziu as recomendações de CDI em 32 (36%) pacientes. Entre os 43 (48%) em classe IIa pela ACCF/AHA, 8 (18%) migraram para IIb e 24 (56%) para III. Baixa concordância foi identificada entre as duas sistematizações, Kappa = 0,355, $p = 0,0001$. Dos 8 (9%) pacientes com MS ou choque apropriado, 4 (50%) atingiram indicação IIa pela ACCF/AHA, mas nenhum pela ESC.

Conclusão: Baixa concordância foi identificada entre as diretrizes analisadas. O novo modelo reduziu as indicações de CDI, notadamente em classe IIa, mas deixou desprotegida a totalidade de pacientes com MS ou choque apropriado. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):197-204)

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica/genética; Hereditariedade; Morte Súbita Cardíaca; Arritmias Cardíacas; Síncope; Desfibriladores Implantáveis; Choque; Estudos de Coortes.

Abstract

Background: Risk stratification for sudden cardiac death (SCD) in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is based on different algorithms proposed by the 2011 ACCF/AHA and 2014 ESC guidelines.

Objective: To analyze the 2014 ESC model for SCD risk stratification and primary prevention ICD (implantable cardioverter defibrillator) in HCM in comparison to the North American guideline.

Methods: An HCM cohort was evaluated and the ESC HCM-Risk SCD score was calculated. Agreement of ICD recommendations criteria between the two guidelines was analyzed with Kappa coefficient. $P < 0.05$ was adopted for the statistical analysis.

Results: In 90 consecutive patients followed for 6 ± 3 years, the mean calculated ESC risk score was $3.2 \pm 2.5\%$. The risk predictors that have mainly contributed to the score calculation in the low (1.88% [1.42–2.67]), intermediate (5.17% [4.89–5.70]) and high-risk (7.82% [7.06–9.19]) categories were: maximal left ventricular wall thickness (1.60% [1.25–2.02]; 3.20% [3.18–3.36]; 4.46% [4.07–5.09]), left atrial diameter (0.97% [0.83–1.21]; 1.86% [1.67–2.40]; 2.48% [2.21–3.51]) and age (-0.91% [0.8–1.13]; -1.90% [1.12–2.03]; -2.34% [1.49–2.73]). The European model decreased the ICD recommendations in 32 (36%) patients. Among the 43 (48%) individuals with class IIa recommendation under the 2011 ACCF/AHA guideline, 8 (18%) were downgraded to class IIb and 24 (56%) to class III. Low agreement was found between the two systems: Kappa=0.355 and $p=0.0001$. In 8 (9%) patients with SCD or appropriate shock, 4 (50%) met class IIa indication with the 2011 ACCF/AHA guideline, but none achieved this class of recommendation with the 2014 ESC model.

Conclusion: Low agreement was found between the two strategies. The novel ESC model decreased the ICD recommendations, especially in those with class IIa recommendation, but left unprotected all patients with SCD or appropriate shock. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):197-204)

Keywords: Cardiomyopathy; Hypertrophic/genetics; Heredity; Death, Sudden, Cardiac; Arrhythmias, Cardiac; Syncope; Defibrillators, Implantable; Cohort Studies

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

Correspondência: Beatriz Piva e Mattos •

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

Artigo recebido em 07/03/2019, revisado em 10/07/2019, aceito em 14/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190161>

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) representa a doença cardiovascular de origem genética mais prevalente, com acometimento de um em cada 200 indivíduos.¹ A morte súbita (MS), atualmente estimada em 0,5 a 1% ao ano, incide em qualquer faixa etária, embora predomine entre jovens e atletas.²⁻⁴

A estratificação de risco para MS na CMH constitui a base para indicação de cardiodesfibrilador implantável (CDI), única modalidade considerada capaz de modificar o prognóstico da doença.⁴⁻⁷ Em pacientes com parada cardiorrespiratória prévia a indicação é consensual; contudo, em relação à prevenção primária, permanecem interrogações. Cinco fatores individualizados em estudos longitudinais e validados em metanálise são reconhecidos como preditores independentes de MS: história familiar, síncope inexplicada, espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo (EPMVE) ≥ 30 mm, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) e resposta anormal da pressão arterial ao exercício.⁵⁻¹³ No consenso *American College of Cardiology (ACC)/European Society of Cardiology (ESC)* 2003, a indicação de CDI era baseada no número de indicadores de risco.¹⁴ Os critérios foram atualizados na diretriz *American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA)* 2011 em que foram incorporados fatores modificantes: mutações malignas, realce tardio à ressonância magnética (RM), aneurismas apicais e obstrução da via de saída do VE.¹⁵ Novo modelo matemático-estatístico, adotado pela ESC em 2014, possibilita, com uma calculadora *online*, estimar o risco absoluto e a mortalidade em 5 anos por meio da atribuição de pesos aos quatro primeiros preditores independentes mencionados acrescidos por gradiente da via de saída do VE, diâmetro do átrio esquerdo e idade.^{16,17}

Em decorrência, o objetivo deste estudo é analisar o impacto do modelo ESC 2014 na determinação do risco de MS e indicação de CDI em prevenção primária em uma coorte de pacientes com CMH por meio da confrontação com os critérios prévios propostos por ACCF/AHA 2011.

Métodos

Seleção de pacientes

Foi analisada, retrospectivamente, uma coorte de 108 indivíduos registrados no ambulatório de CMH de um hospital universitário de atendimento terciário, entre março de 2007 e março de 2018. Os pacientes foram submetidos a eletrocardiograma em repouso, eletrocardiograma Holter e ecocardiograma, acrescidos por RM ($n = 40$; 45%). Estudo genético-molecular foi realizado em 18 (20%) indivíduos, cujos resultados foram previamente publicados.¹⁸ O diagnóstico foi estabelecido de acordo com critérios definidos em diretrizes vigentes^{15,17} com base na identificação de hipertrofia do VE detectada ao ecocardiograma e/ou RM pela presença de EPMVE ≥ 15 mm medida em qualquer segmento, com razão septo/parede posterior $\geq 1,3$ na ausência de dilatação da câmara e outras condições capazes de produzir alterações semelhantes. Foram excluídos 18 casos por apresentarem período de seguimento < 12 meses

ou história prévia de parada cardiorrespiratória, fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular com repercussão hemodinâmica. Os seguintes desfechos foram considerados para análise: 1) MS: fibrilação ventricular documentada, óbito até 1 hora do início de novos sintomas ou durante a noite sem agravamento clínico prévio; 2) choque apropriado pelo CDI por taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e desenvolvido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes.

Estratificação de risco para morte súbita

Os seguintes preditores foram pesquisados: 1) idade; 2) história familiar de MS em primeiro grau, em < 40 anos de idade ou em qualquer idade com diagnóstico confirmado da doença; 3) EPMVE medida ao ecocardiograma bidimensional; 4) síncope inexplicada nos últimos 6 meses; 5) TVNS definida por três ou mais batimentos extrassistólicos ventriculares sucessivos com frequência cardíaca ≥ 120 batimentos e duração < 30 s; 6) resposta anormal da pressão arterial ao exercício expressa pela incapacidade de elevar a pressão arterial sistólica ≥ 25 mmHg ou queda ≥ 10 mmHg no pico do exercício; 7) diâmetro do átrio esquerdo determinado ao ecocardiograma uni ou bidimensional; 8) gradiente máximo na via de saída do VE em repouso ou sob manobra de Valsalva com Doppler contínuo. Os seguintes modificantes de risco foram valorizados: 1) obstrução da via de saída do VE ≥ 30 mmHg; 2) realce tardio com gadolínio à RM cardíaca; 3) aneurisma apical do VE; 4) mutação genética maligna.

O escore ESC HCM-Risk-SCD para estimativa de risco de MS em 5 anos foi calculado pela seguinte fórmula:

Probabilidade em 5 anos = $1 - 0,998 \exp$ (índice prognóstico)

Índice prognóstico = $[0,15939858 \times \text{EPMVE}(\text{mm})] - [0,00294271 \times \text{EPMVE}^2(\text{mm}^2)] + [0,0259082 \times \text{diâmetro do átrio esquerdo}(\text{mm})] + [0,00446131 \times \text{gradiente máximo na via de saída do VE (repouso/Valsalva)}(\text{mmHg})] + [0,4583082 \times \text{história familiar de MS}] + [0,82639195 \times \text{TVNS}] + [0,71650361 \times \text{síncope inexplicada}] - [0,01799934 \times \text{idade na avaliação}(\text{anos})]$.

Crítérios de indicação de cardiodesfibrilador automático implantável

Os seguintes critérios para indicação de CDI em prevenção primária foram comparados:

1. Diretriz ACCF/AHA 2011: Classe IIa – história familiar de MS em 1º grau ou espessura parietal máxima do VE ≥ 30 mm ou síncope inexplicada recente; Classe IIa – TVNS ou resposta anormal da pressão arterial ao exercício associada a outros fatores ou modificantes de risco; Classe IIb – TVNS ou resposta anormal da pressão arterial ao exercício isoladas; Classe III – ausência dos fatores anteriormente citados.

2. Diretriz ESC 2014: Classe IIa – HCM-Risk-SCD $\geq 6\%$; Classe IIb – $< 6\%$ e $\geq 4\%$; Classe III – $< 4\%$.

Análise estatística

Os dados quantitativos foram apresentados por meio de média e desvio-padrão para distribuição normal ou por

meio de medianas e intervalos interquartílicos (percentis 25 e 75) para distribuição não normal. A normalidade dos dados foi testada pelo teste Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas. Variáveis contínuas com distribuição simétrica foram aferidas pelo teste *t* de Student para amostras independentes e análise de variâncias (ANOVA One-Way), variáveis categóricas pelos testes qui-quadrado e exato de Fisher e diferenças entre as categorias por meio dos resíduos ajustados. O coeficiente Kappa foi determinado para analisar a concordância entre as indicações para implante de CDI entre as diretrizes ACCF/AHA 2011 e ESC 2014. Os percentuais atingidos por cada um dos preditores que compõe o escore ESC HCM-Risk-SCD foram calculados pela média ponderada da variação de cada preditor na equação sobre a soma das variações desses preditores. A estimativa de sobrevida da amostra foi determinada por meio de curva de Kaplan-Meier. O tamanho da amostra foi estimado em 70 indivíduos para um valor esperado de Kappa = 0,3, se considerada a ocorrência de concordância entre as sistematizações, Kappa = 0, para poder de 90% e $p < 0,05$. Os dados foram processados no software SPSS versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5%.

Resultados

Características clínicas

A população em estudo foi constituída por 90 pacientes consecutivos com CMH, com idade média de 62 ± 12 anos, 85 (94%) ≥ 40 anos e 56 (62%) do sexo feminino. As características clínicas da amostra encontram-se na Tabela 1. No período médio de seguimento de 6 ± 3 anos, 15 (17%) implantaram CDI para prevenção primária de MS. Dois (2%) pacientes apresentaram choque apropriado, 6 (7%) MS e 6 (7%) morte por outras causas (Tabela 2).

A sobrevida livre de MS ou choque apropriado pelo CDI no período de seguimento médio de 5 anos foi de 93% e, em 10 anos, de 92%. A sobrevida livre de morte por todas as causas em 5 e 10 anos foi de 80%.

Estratificação de risco para morte súbita pelo escore ESC HCM-risk SCD

O escore ESC HCM-risk-SCD foi, em média, de $3,2 \pm 2,5$, na amostra, estimado como baixo (< 4) em 67 (75%), médio (≥ 4 e < 6) em 11 (12%) e alto (> 6) em 12 (13%). A análise comparativa dos indicadores de MS valorizados nas duas normativas entre as três faixas de risco identificou que TVNS [3 (4%) vs. 6 (54%) vs. 8 (67%), $p = 0,0001$], síncope [6 (9%) vs. 3 (27%) vs. 7 (58%), $p = 0,0001$] e EPMVE mais elevada (17 ± 3 mm vs. 21 ± 2 mm vs. 21 ± 8 mm, $p = 0,002$) foram predominantes entre aqueles com maior predisposição. Os demais preditores não diferiram entre os grupos (Tabela 3). Choque apropriado pelo CDI ou MS foi semelhante entre os pacientes das faixas de baixo, médio e alto risco [6 (8,8%) vs. 2 (18,2%) vs. 0 (0%), $p = 0,22$].

A Tabela 4 apresenta os percentuais atingidos por cada um dos preditores que compõe o escore ESC HCM-Risk-SCD

Tabela 1 – Características clínicas de 90 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Idade (anos)	62±12
Idade >40 anos (n,%)	85 (94%)
Sexo feminino (n,%)	56 (62%)
Classe funcional NYHA	
I/II (n,%)	75 (83%)
III/IV (n,%)	15 (17%)
Cardiopatía isquêmica (n,%)	11 (12%)
Terapêutica	
Betabloqueadores (n,%)	70 (78%)
Amiodarona (n,%)	20 (22%)
Verapamil/diltiazem (n,%)	24 (27%)
Ecocardiograma	
Diâmetro do AE (mm)	44±7
Diâmetro diastólico do VE (mm)	43±6
Diâmetro sistólico do VE (mm)	34±5
Espessura diastólica do septo (mm)	19±4
Espessura diastólica da parede posterior do VE (mm)	11±2
Fração de ejeção (%)	71±9
E/E'	16±8
Gradiente na via de saída do VE em repouso (mmHg)	28±31
Gradiente na via de saída do VE sob Valsalva (mmHg)	36±38
Fatores de risco para MS	
História familiar de MS*	23 (26%)
TVNS*	17 (19%)
Síncope*	16 (18%)
Resposta anormal da PA ao exercício*	9 (10%)
EPMVE >30 mm*	1 (1%)
Obstrução VSVE ≥ 30 mmHg†	44 (49%)
Realce tardio à RM†	11 (12%)
Aneurisma apical de VE†	0
Mutação maligna†	0
Número de fatores de risco	
0	42 (47%)
1	32 (35%)
≥ 2	16 (18%)

*Preditores independentes; †Fatores modificantes; NYHA: New York Heart Association; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; MS: morte súbita; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; EPMVE: espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; RM: ressonância magnética.

nas três categorias de risco para MS. Os fatores que mais contribuíram para o cálculo do escore nas faixas de baixo, médio e alto risco foram EPMVE, diâmetro do átrio esquerdo e idade. Gradiente na via de saída do VE, história familiar de MS, TVNS e síncope evidenciaram menor contribuição.

Artigo Original

Comparação das diretrizes American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2011 e European Society of Cardiology 2014

De acordo com os critérios ACCF/AHA 2011, 43 (48%) pacientes receberam indicação de CDI Classe IIa, três (3%) Classe IIb e 44 (49%) Classe III. Com base na diretriz ESC 2014, 12 (14%) pacientes constituíram recomendação Classe IIa, 11 (12%) Classe IIb e 67 (74%) Classe III. A comparação dos graus de indicação de CDI entre as duas sistematizações revelou baixa concordância (Kappa = 0,355, $p = 0,0001$). O escore ESC HCM-risk-SCD reduziu a classe de recomendação de CDI em 32 (36%) pacientes, manteve em 57 (63%) e acrescentou *status* para implante em somente um (1%). Dos 43 (48%) indivíduos que receberam indicação IIa pela ACCF/AHA 2011, 32 (74%) tiveram a recomendação

Tabela 2 – Dados evolutivos de 90 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica seguidos por 6±3 anos

Insuficiência cardíaca Classe III/IV	20 (22%)
Fibrilação atrial (n,%)	29 (32%)
Ablação alcoólica do septo (n,%)	9 (10%)
Miectomia cirúrgica (n,%)	3 (3%)
Marca-passo (n,%)	6 (7%)
Implante de CDI (n,%)	15 (17%)
Choque apropriado CDI (n,%)	2 (2%)
Morte súbita (n,%)	6 (7%)
Morte por outras causas (n,%)	6 (7%)

CDI: cardiodesfibrilador implantável.

Tabela 3 – Distribuição dos preditores de morte súbita nas três faixas de risco da diretriz European Society of Cardiology 2014

	Risco de MS			p
	<4% (n = 67; 75%)	≥4%-<6% (n = 11; 12%)	≥6% (n = 12; 13%)	
Idade (anos)	64±11	60±17	57±13	0,156
História familiar de MS	14 (21%)	4 (36%)	5 (42%)	0,177
Síncope	6 (9%)	3 (27%)	7 (58%)	0,0001
EPMVE ≥30 mm	0	0	1	0,264
TVNS	3 (4%)	6 (54%)	8 (67%)	0,0001
Resposta anormal da PA ao exercício	8 (12%)	0	1 (8%)	0,595
Realce tardio à ressonância magnética	8 (12%)	1 (9%)	2 (17%)	0,822
Obstrução VSVE ≥30 mmHg	31 (46%)	7 (64%)	6 (50%)	0,649
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	46±7	48±9	48±8	0,545
Espessura parietal máxima do VE (mm)	17±3	21±2	21±8	0,002
Gradiente máximo VSVE (mmHg)	33±42	45±39	40±44	0,77

MS: morte súbita; EPMVE: espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; PA: pressão arterial; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 4 – Contribuição dos preditores de morte súbita para o cálculo do escore ESC HCM-Risk-SCD

	Baixo risco		Médio risco		Alto risco	
	<4%		≥4% - <6%		≥ 6%	
	Mediana	p25 - p75	Mediana	p25 - p75	Mediana	p25 - p75
ESC HCM-Risk-SCD	1,88%	1,42 - 2,67	5,17%	4,89 - 5,70	7,82%	7,06 - 9,19
Espessura parietal máxima do VE	1,60%	1,25 - 2,02	3,20%	3,18 - 3,36	4,46%	4,07 - 5,09
Diâmetro do AE	0,97%	0,83 - 1,21	1,86%	1,67 - 2,40	2,48%	2,21 - 3,51
Gradiente na via de saída do VE	0,03%	0,01 - 0,24	0,34%	0,15 - 0,61	0,35%	0,02 - 1,00
História familiar de MS	0,00%	0,00 - 0,00	0,00%	0,00 - 0,70	0,00%	0,00 - 0,99
TVNS	0,00%	0,00 - 0,00	1,14%	0,00 - 1,30	1,64%	0,00 - 1,96
Síncope	0,00%	0,00 - 0,00	0,00%	0,00 - 1,09	1,41%	0,00 - 1,59
Idade	-0,91%	0,8 - 1,13	-1,90%	1,12 - 2,03	-2,34%	1,49 - 2,73

ESC: European Society of Cardiology; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; MS: morte súbita; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

reduzida pela ESC 2014, 8 (18%) para IIb e 24 (56%) para III. Apenas 11 (26%) conservaram a indicação Classe IIa. Dos 44 pacientes (49%) em Classe III pela ACCF/AHA 2011, 43 (98%) mantiveram a contra-indicação pela sistematização europeia (Tabela 5). A Figura 1 apresenta o resumo do estudo e seus principais resultados.

O escore ESC foi de $3 \pm 1,7\%$ nos 8 (9%) pacientes que sofreram MS ou choque apropriado. Quatro (50%) apresentavam indicação Classe IIa para implante do dispositivo pela ACCF/AHA 2011, mas nenhum atingiu esse grau de recomendação pela ESC 2014, ainda que 2 (25%) pacientes tenham permanecido em Classe IIb.

Os fatores de risco que na amostra caracterizaram recomendação IIa pela ACCF/AHA 2011 conjuntamente associaram-se à perda de indicação na reestratificação pela ESC ($p = 0,05$). História familiar de MS e TVNS adicionada à obstrução da via de saída de VE foram os preditores que apresentaram maior perda de recomendação de CDI pela diretriz europeia (Tabela 6).

Discussão

Neste estudo, confrontamos, pela primeira vez, os critérios para prevenção primária de MS propostos pela ACCF/AHA 2011 e ESC 2014 em uma população brasileira de portadores de CMH com base em uma coorte de pacientes ambulatoriais não referenciados. Nossos resultados demonstram baixa concordância entre as duas sistematizações quanto aos critérios de indicação de CDI em prevenção primária. O escore ESC HCM-Risk-SCD reduziu a classe de recomendação para implante em relação a ACCF/AHA em 36% dos pacientes. Entre aqueles situados em Classe IIa pela diretriz norte-americana, 74% tiveram o grau de indicação reduzido pela ESC e 56% configuraram contra-indicação para implante de CDI, sendo a recomendação mantida em apenas 26%. O escore europeu acrescentou indicação em somente 1% dos pacientes. Na quase totalidade dos casos em que o implante não foi recomendado pela diretriz norte-americana, a contra-indicação foi mantida pelos critérios da ESC. O novo modelo excluiria da Classe IIa os 8 (9%) pacientes que sofreram MS ou choque apropriado pelo CDI durante o período de observação, ainda que 25% desses tenham permanecido em Classe IIb.

A CMH é uma cardiopatia de caráter arritmogênico, cujo substrato histopatológico constituído por hipertrofia, desorganização celular, fibrose e doença da microcirculação

favorece o desenvolvimento de arritmias ventriculares fatais.^{5,6,19,20} A estratificação de risco para MS baseia-se em dados observacionais coletados de populações muito selecionadas. É considerada complexa em decorrência do caráter heterogêneo da doença e julgada ainda imperfeita pelo fato de muitos óbitos ocorrerem na ausência de preditores.^{5-7,21} A limitação oferecida pelos algoritmos de 2003 e 2011 foi demonstrada em um registro internacional que evidenciou ausência de diferença nas taxas de choques apropriados entre os pacientes com um, dois, três ou mais predisponentes.²² Análise posterior de validação desses critérios verificou que a incidência de MS e choque apropriado não divergiu entre pacientes com um ou nenhum preditor e que os algoritmos iniciais teriam poder limitado para discriminar indivíduos com maior ou menor predisposição e implicariam em número substancial de implantes desnecessários.²³

No presente estudo, foi avaliada uma coorte de CMH com faixa etária mais avançada e características de baixo risco: 78% mantiveram-se em classe funcional I/II, 47% não apresentavam fatores predisponentes para MS e 35% evidenciavam apenas um. Portadores de CMH ≥ 60 anos de idade exibem taxas mais reduzidas de morbimortalidade e MS, mesmo na presença de preditores.⁶ A sobrevida livre de MS ou choque apropriado pelo CDI atingiu 93% em 5 anos e 92% em 10 anos, sendo que, no período, apenas 9% dos indivíduos desenvolveram esses eventos. Estudo longitudinal, multicêntrico, demonstra resultados semelhantes e destaca que a CMH, quando convenientemente tratada, apresenta reduzida mortalidade na fase adulta, com sobrevida média em 10 anos semelhante à esperada na população em geral.³

O escore ESC HCM-risk-SCD, de $3,2 \pm 2,5\%$, caracterizou risco reduzido de MS em 75% dos pacientes. TVNS, síncope e maior EPMVE foram mais frequentes na faixa de alto risco em relação às demais. Nesse estudo, determinamos os percentuais atingidos por cada um dos preditores integrantes do escore nas três categorias de risco com objetivo de discriminar aqueles que atingiram maior peso e que pudessem justificar a baixa concordância entre as duas diretrizes. Verificou-se que os fatores que mais contribuíram para o cálculo, por terem alcançado valores mais elevados nas faixas de baixo, médio e alto risco, foram EPMVE, diâmetro do átrio esquerdo e idade, a qual tem efeito subtrativo. Esses achados podem justificar a baixa concordância entre as duas diretrizes, visto que EPMVE como variável contínua, diâmetro do átrio esquerdo e idade não constam da normativa norte-americana. História familiar de MS e síncope isoladas, que na

Tabela 5 – Comparação das indicações de cardiodesfibrilador implantável entre as diretrizes American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association 2011 e European Society of Cardiology 2014

		ESC 2014		
		IIa	IIb	III
		12 (14%)	11 (12%)	67 (74%)
ACCF/AHA 2011	IIa	11 (26%)	8 (18%)	24 (56%)
	IIb	0	3 (100%)	0
	III	1 (2%)	0	43 (98%)
		Kappa = 0,355, P = 0,0001		

ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology.

Implante de CDI em prevenção primária de morte súbita 90 pacientes com CMH	
ACCF/AHA 2011	ESC 2014
Ila História familiar de morte súbita	Ila HCM-Risk SCD ≥ 6%
Espessura parietal máxima do VE ≥30mm	
Síncope inexplicada recente	IIb HCM-Risk SCD 6 < e ≤ 4 %
TVNS ou resposta anormal da PA no exercício associado a fator modificador¹	III HCM-Risk SCD < 4 %
IIb TVNS ou resposta anormal da PA no exercício	HCM-Risk SCD score: 1 – 0.998 ^{exp} (Índice prognóstico). Índice prognóstico = [0.15939858 x espessura parietal máxima (mm)] - [0.00294271 x espessura parietal máxima ² (mm²)] + [0.0259082 x diâmetro do átrio esquerdo (mm)] + [0.00446131 x gradiente máximo da via-de-saída do VE (repouso/Valsalva (mm Hg))] + [0.4583082 x história familiar de morte súbita] + [0.82639195 x TVNS] + [0.71650361 x síncope inexplicada] - [0.01799934 x idade na avaliação clínica (anos)].
III Ausência de fatores	
Concordância moderada (Kappa = 0,355)	
Mudança de indicação em 36%	
2011 ACCF/AHA	Ila 48%
2014 ESC	Ila 26% IIb 18% III 56%

Figura 1 – Discordância entre diretrizes ACCF/AHA 2011 e ESC 2014 sobre critérios de prevenção primária de morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica
CMH: cardiomiopatia hipertrófica, CDI = cardiodesfibrilador implantável, ACCF= American College of Cardiology Foundation, AHA = American Heart Association, ESC = European Society of Cardiology, VE=ventrículo esquerdo, TVNS, taquicardia ventricular não-sustentada, PA=pressão arterial. ¹Fator modificador: 1. Obstrução da via de saída do VE $\geq 30 \text{ mmHg}$; 2. Realce tardio com gadolínio à ressonância magnética cardíaca; 3. Aneurisma apical do VE; 4. Mutação genética maligna.

Tabela 6 – Perfil de risco para morte súbita em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e indicação Classe IIa de cardiodesfibrilador implantável pela American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2011: reestratificação de risco pela European Society of Cardiology 2014

	ACCF/AHA 2011/ESC 2014		
	Ila 2011/Ila 2014	Ila 2011/IIb 2014	Ila 2011/III 2014
	n = 11 (26%)	n = 8 (19%)	n = 24 (55%)
HFMS isolada	2 (12%)	2 (12%)	13 (76%)
Síncope isolada	5 (45%)	1 (10%)	5 (45%)
Síncope + HFMS	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)
HFMS + EPMVE $\geq 30\text{mm}$	1 (100%)	0	0
TVNS + obstrução VSVE	1 (17%)	3 (50%)	2 (33%)
Resposta anormal PA + obstrução VSVE + realce tardio	0	0	3 (100%)
P = 0,05			

HFMS: história familiar de morte súbita; EPMVE: espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial; ACCF: American College of Cardiology Foundation. AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology.

ACCF/AHA constituem indicação para implante, evidenciaram menor contribuição para o cálculo do escore.

Os fatores de risco que na amostra caracterizaram indicação IIa para CDI pela ACCF/AHA, notadamente, história familiar de MS e TVNS adicionada à obstrução da via de saída do VE, associaram-se à perda de recomendação pela ESC, atingindo *status* de contraindicação em 55% dos casos. Nossos resultados sugerem que a perda de recomendação para implante de CDI proporcionada pelo escore europeu se relaciona sobretudo a situações em que a indicação pela diretriz norte-americana está fundamentada na presença de um preditor isolado ou em associação a fatores modificantes. Esses achados são justificados pelo fato de que o modelo europeu define prevenção primária com base no conjunto de fatores de risco e não na presença de um só indicador.

O escore ESC HCM-Risk-SCD foi validado de modo independente em populações de três continentes em estudos observacionais que, em sua maioria, demonstram que o novo modelo contribui para o aprimoramento da estratificação de risco e do processo decisório na CMH.²⁴⁻²⁸ Outras análises assinalam a pouca sensibilidade do escore para o reconhecimento dos pacientes mais suscetíveis, a maior capacidade de identificar casos sem indicação de CDI e o registro de taxas similares de eventos nas três faixas de risco.²⁹⁻³² Nosso estudo corrobora esses achados ao demonstrar que o modelo europeu reduz as recomendações de CDI em relação à diretriz norte-americana, deixa desprotegida a totalidade de pacientes que sofreram MS ou choque apropriado e estabelece maior concordância nos casos de contraindicação de implante do dispositivo. Contudo, a metanálise de seis estudos, com 7.291 pacientes, demonstra que, na maioria dos casos, a suscetibilidade à MS em 5 anos foi adequadamente estimada pelo escore ESC.³³

O escore europeu fundamenta a estratificação de risco para MS por meio da aplicação de um rígido modelo matemático-estatístico em uma doença complexa de evolução imprevisível. Limitações metodológicas podem existir na dependência da avaliação do átrio esquerdo pelo respectivo diâmetro, da obstrução da via de saída pela manobra de Valsalva e pela exclusão de isquemia miocárdica, realce tardio e aneurismas apicais do VE. Embora restrições possam ser admitidas em relação ao seu desempenho, particularmente no alto risco, o escore europeu merece assimilação na prática clínica como forma validada de orientar decisões terapêuticas. A determinação dos percentuais atingidos pelos preditores integrantes da fórmula caso a caso poderá contribuir para a interpretação de resultados na prática clínica. Na presente análise, a normativa norte-americana asseguraria proteção a um número maior de indivíduos em relação ao critério europeu. Todavia, poderia resultar em implantes desnecessários e expor essa população a complicações inerentes ao dispositivo, tais como infecções e choques inapropriados.^{4,15,17}

São necessários estudos prospectivos validados igualmente em populações de menor risco, com o objetivo de possibilitar a identificação de novos fatores predisponentes e o refinamento dos critérios de indicação de CDI para prevenção primária de MS nessa doença.

Limitações do estudo

O presente estudo baseia-se na avaliação de uma coorte bem documentada de CMH de um único centro com menor grau de seleção e faixa etária mais avançada. As características clínicas e as reduzidas taxas de eventos indicam tratar-se de pacientes de menor risco, distintos daqueles que integram a maioria dos estudos de validação. Esses aspectos podem limitar as conclusões a populações com esse perfil. Contudo, os casos incluídos são tão representativos da doença quanto aqueles de maior risco e mais suscetíveis a complicações, selecionados em centros de referência.

Conclusão

No estudo de uma coorte de CMH de menor risco e faixa etária mais avançada, baixa concordância foi identificada entre os critérios de prevenção primária de MS estabelecidos pelas diretrizes ACCF/AHA 2011 e ESC 2014. O escore ESC HCM-Risk-SCD reduziu as indicações para implante de CDI na população estudada, notadamente naqueles situados em Classe IIa na sistematização norte-americana, mas deixou desprotegida a totalidade de pacientes que sofreram MS ou choque apropriado. A maior contribuição para o cálculo do escore de preditores não incluídos na normativa ACCF/AHA 2011 poderia justificar, em parte, a discordância entre as duas diretrizes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Mattos BP, Scolari FL e Garbin HI; Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mattos BP, Scolari FL.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54.
2. Mattos BP. Sudden death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy: genetic and clinical bases. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):391-9.
3. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RH, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1915-28.
4. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-68.

Artigo Original

5. O'Mahony C, Elliott PM. Prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2014;100(3):254-60.
6. Maron BJ, Maron MS. Contemporary strategies for risk stratification and prevention of sudden death with the implantable defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):1155-65.
7. Weissler-Snir A, Adler A, Williams L, Gruner C, Rakowski H. Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: bridging the gaps in knowledge. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1728-37.
8. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2212-8.
9. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778-85.
10. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):873-9.
11. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(16):1933-41.
12. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;119(13):1703-10.
13. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Elliott PM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace*. 2010;12(3):313-21.
14. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation task force on clinical expert consensus documents and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1687-713.
15. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force On Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):2761-96.
16. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L4, Anastasakis A5, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
17. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
18. Mattos BP, Scolari FL, Torres MAR, Simon L, Freitas VC, Giugliani R, et al. Prevalence and phenotypic expression of mutations in the MYH7, MYBPC3 and TNNT2 genes in families with hypertrophic cardiomyopathy in the south of Brazil: a cross-sectional study. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):257-65.
19. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Pita CG, Martinelli Filho M, Ávila LFR, et al. Myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and high risk for sudden death. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):535-40.
20. Mattos BP, Torres MAR, Freitas VC, Scolari FL, Loreto MS. Ventricular arrhythmias and left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5):452-9.
21. Spirito P, Autore C, Formisano F, Assenza GE, Biagini E, Haas TS, et al. Risk of sudden death and outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy with benign presentation and without risk factors. *Am J Cardiol*. 2014;113(9):1550-5.
22. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298(4):405-12.
23. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2013;99(8):534-41.
24. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(4):829-35.
25. Ruiz-Salas A, García-Pinilla JM, Cabrera-Bueno F, Fernández-Pastor J, Peña-Hernández J, Medina-Palomo C, et al. Comparison of the new risk prediction model (HCM Risk-SCD) and classic risk factors for sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy and defibrillator. *Europace*. 2016;18(5):773-7.
26. Fernández A, Quiroga A, Ochoa JP, Mysuta M, Casabé JH, Biagetti M, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology sudden cardiac death risk prediction model in hypertrophic cardiomyopathy in a reference center in South America. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):121-6.
27. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, et al. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation*. 2018;137(10):1015-23.
28. Nakagawa S, Okada A, Nishimura K, Hamatani Y, Amano M, Takahama H, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology sudden cardiac death risk prediction model among various phenotypes in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;122(11):1939-46.
29. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent assessment of the European Society of Cardiology sudden death risk model for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):757-64.
30. Leong KMW, Chow JJ, Ng FS, Falaschetti E, Qureshi N, Koa-Wing M, et al. Comparison of the prognostic usefulness of the European Society of Cardiology and American Heart Association/American College of Cardiology Foundation risk stratification systems for patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121(3):349-55.
31. Desai MY, Smedira NG, Dhillon A, Masri A, Wazni O, Kanj M, et al. Prediction of sudden death risk in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: potential for refinement of current criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(2):750-9.
32. Reis L, Teixeira R, Fernandes A, Almeida I, Madeira M, Silva J, et al. Prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: what has changed in the guidelines? *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):524-31.
33. O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, Guttman OP, Vriesendorp PA, Michels M, et al. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105(8):623-31.



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

Qual Escore de Risco Melhor Avalia os Objetivos Clínicos para meu Paciente com Miocardiopatia Hipertrófica?

Which Risk Score Best Assesses Clinical Objectives in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy?

Eduardo Alberto de Castro Roque¹ 

Hospital Metropolitano,¹ Serra, ES - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Discordância entre Diretrizes Internacionais sobre Critérios de Prevenção Primária de Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica*

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é um distúrbio genético caracterizada pela hipertrofia inexplicada do ventrículo esquerdo, comumente assimétrico com maiores espessamentos do septo interventricular basal. A obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo está presente em repouso em cerca de um terço dos pacientes e pode ser provocada em outro terço. As características histológicas da CMH incluem hipertrofia e desordem dos miócitos, além de fibrose intersticial. A hipertrofia também é frequentemente associada à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

O primeiro caso de CMH foi descrito por Henri Liouville em 1869 no *Gazette Medecine Paris*. Em 1907, o Dr. A. Schmincke, patologista alemão, descreveu dois corações com hipertrofia ventricular esquerda; ambos vieram de mulheres na casa dos cinquenta anos. Levy e von Glahn, em 1944, da Universidade da Colômbia, em Nova York, publicaram uma série de casos que se assemelham a CMH. Em 1949, William Evans, um cardiologista de Londres, descreveu a ocorrência familiar de hipertrofia cardíaca em uma série de pacientes semelhantes aos descritos no artigo de Levy e von Glahn. Dr. Eugene Braunwald e Dr. Andrew Glenn Morrow publicaram uma série de trabalhos onde detalharam aspectos clínicos e hemodinâmicos desta doença permitindo estabelecer objetivos terapêuticos.¹⁻⁵

Na maioria dos pacientes a CMH tem um curso relativamente benigno. Porém a CMH também é uma causa importante de morte súbita (MS), particularmente em adolescentes e adultos jovens, com risco de 0,5 a 2% ao ano, sendo a causa mais frequente de MS em adolescentes.^{6,7} A prevenção de eventos de MS através de implante de um dispositivo de implantado parece óbvia, uma vez que as opções de tratamento clínico para prevenção de arritmia grave fatal não podem ser oferecida pelo tratamento farmacológico de forma confiável. Como uma terapia de elevado custo e não isenta de eventos adversos (infecção e choque inapropriado) tornou-se mandatório

estabelecer quais grupos teriam benefício com a indicação de terapia com desfibrilador implantado.

Entre os escores de avaliação de risco de MS para definir os pacientes de maior benefício, ganharam destaques a calculadora de risco da AHA publicada em 2011⁸ e a calculadora de risco para avaliação de MS pela Sociedade Europeia de Cardiologia em 2015.⁹ Com metodologias diferentes ambas se propunham auxiliar o clínico a identificar um grupo de pacientes de maior benefício.

Um classificador ideal deveria ser simples, com poucos critérios, cada critério sendo de fácil interpretação, reproduzível com base na prática existente, altamente sensível, de alto valor preditivo negativo, capaz de reduzir riscos com menor custo possível. Ainda que atenda a todos os quesitos acima, temos que levar em consideração que os modelos prognósticos são desenvolvidos para serem aplicados em novos pacientes, que podem vir de diferentes centros, de diferentes raças, hábitos, morbidades distintas e com os mais diferentes microbiomas. Portanto, novos pacientes são comumente referidos como diferentes, mas semelhantes aos pacientes usados para desenvolver os modelos. Quando uma nova população de pacientes pode ser considerada semelhante (suficiente) à população em desenvolvimento para justificar a validação e, eventualmente, a aplicação de um modelo? A resposta a esta pergunta é totalmente dependente de registros médicos que possam revalidar ferramentas que usamos em nossa prática.¹⁰

O trabalho em questão¹¹ vai além e avalia de forma prospectiva uma coorte de pacientes aplicando as ferramentas mais usadas na atualidade para validar qual delas seria de maior acurácia em nossa população, assim como identifica pontos fortes e fragilidades de nossa capacidade de avaliar e prever eventos futuros. A importância do trabalho vai além do tema, uma vez que demonstra a necessidade de obtermos registros, permitindo que a comunidade científica seja capaz de revalidar os mais distintos escores clínicos em nossa prática. Com enorme impacto em eficácia (ao reduzir ocorrência de mortes súbitas) assim como de eficiência (ao permitir que possamos alocar recursos para contemplar os pacientes com maior chance de benefício).

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar; Programa de Vigilância de Riscos; Estenose Subaórtica Fixa; Desfibriladores Implantáveis; Hipertrofia Ventricular Esquerda.

Correspondência: Eduardo Alberto de Castro Roque •

Avenida Abido Saad, 2767. CEP 29175-585, Das Laranjeiras, Serra, ES – Brasil

E-mail: edcastro77@gmail.com, eduardo.roque@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200543>

Referências

1. Braunwald E (2012). "Hypertrophic cardiomyopathy: The first century 1869-1969". *Glob Cardiol Sci Pract*. 2012 (1):5
2. Evans W. "Familial cardiomegaly". *Br Heart J*. 1949; 11(1):68-82.
3. Pare JA, Fraser RC, Pirozynski WJ, Shanks JA, Stubington D. "Hereditary cardiovascular dysplasia. A form of familial cardiomyopathy". *Am J Med*. 31: 37-62..
4. Teare D. "Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults". *Br Heart J*. 1958;20(1):1-8.
5. Brock R. "Functional obstruction of the left ventricle (acquired aortic subvalvar stenosis)". *Guys Hosp Rep*. 1959;108:126-43.
6. Maron BJ (2003). "Sudden death in young athletes". *N Engl J Med*. 349(11):1064-75.
7. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Pita CC, Martinelli Filho M, Avila LF, et al. Myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and high risk for sudden death. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):535-40.
8. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):2761-96.
9. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy outcomes investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
10. Moons K, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009 Jun 04;338:b606 doi: 10.1136/bmj.b606
11. Mattos BP, Scolari FL, Garbin HI. Discrepancy between International Guidelines on the Criteria for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(2):197-204.



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

Registro Multicêntrico de Takotsubo (REMUTA) – Aspectos Clínicos, Desfechos Intra-Hospitalares e Mortalidade a Longo Prazo

Takotsubo Multicenter Registry (REMUTA) – Clinical Aspects, In-Hospital Outcomes, and Long-Term Mortality

Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior,¹ João Mansur Filho,² Denilson Campos de Albuquerque,^{3,4} Sergio Salles Xavier,⁵ Álvaro Pontes,⁴ Elias Pimentel Gouvêa,⁴ Alexandre Bahia Barreiras Martins,⁷ Nágela S. V. Nunes,^{8,9} Lilian Vieira Carestiatto,^{4,10} João Luiz Fernandes Petriz,⁴ Armando Márcio Gonçalves Santos,⁴ Bruno Santana Bandeira,⁴ Bárbara Elaine de Jesus Abufaiad,⁴ Luciana da Camara Pacheco,¹ Maurício Sales de Oliveira,⁴ Paulo Eduardo Campana Ribeiro Filho,⁴ Pedro Paulo Nogueiras Sampaio,² Gustavo Salgado Duque,^{3,7} Luiz Felipe Camillis,¹⁰ André Casarsa Marques,⁴ Francisco Carlos Lourenço Jr.,⁴ José Ricardo Palazzo,⁴ Cláudio Ramos da Costa,⁴ Bibiana Almeida da Silva,¹ Cleverson Neves Zukowski,⁴ Romulo Ribeiro Garcia,² Fernanda de Carvalho Zonis,¹⁰ Suzana Andressa Moraes de Paula,⁴ Carolina Gravano Ferraz Ferrari,⁴ Bruno Soares da Silva Rangel,¹ Roberto Muniz Ferreira,^{2,6} Bárbara Ferreira da Silva Mendes,⁴ Isabela Ribeiro Carvalho de Castro,¹ Leonardo Giglio Gonçalves de Souza,¹ Luiz Henrique dos Santos Araújo,¹ Alexandre Giani⁴

Casa de Saúde São José,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Samaritano,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

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

Instituto D'or de pesquisa e ensino: ID'or/Cardiologia D'or,⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – FIOCRUZ,⁵ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁶ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Americas Medical City,⁷ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói,⁸ Niterói, RJ - Brasil

Hospital Universitário Antonio Pedro,⁹ Niterói, RJ - Brasil

Clínica São Vicente,¹⁰ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome de takotsubo (takotsubo) é uma forma de cardiomiopatia adquirida. Dados nacionais sobre essa condição são escassos. O Registro REMUTA é o primeiro a incluir dados multicêntricos dessa condição no nosso país.

Objetivo: Descrever as características clínicas, prognóstico, tratamento intra-hospitalar e mortalidade hospitalar e em 1 ano de seguimento.

Métodos: Estudo observacional, retrospectivo, tipo registro. Incluídos pacientes internados com diagnóstico de takotsubo ou que desenvolveram esta condição durante internação por outra causa. Os desfechos avaliados incluíram fator desencadeador, análise dos exames, uso de medicações, complicações e óbito intra-hospitalar e em 1 ano de seguimento. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Foram incluídos 169 pacientes, em 12 centros no Estado do Rio de Janeiro. A idade média foi de $70,9 \pm 14,1$ anos e 90,5% eram do sexo feminino; 63% dos casos foram de takotsubo primário e 37% secundário. Troponina I foi positiva em 92,5% dos pacientes e a mediana de BNP foi de 395 (176,5; 1725). Supradesnivelamento do segmento ST esteve presente em 28% dos pacientes. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo teve mediana de 40 (35; 48)%. Observamos taxa de 25,7% de ventilação mecânica invasiva e 17,4% de choque. Suporte circulatório mecânico foi utilizado em 7,7%. A mortalidade intra-hospitalar foi de 10,6% e a mortalidade ao final de 1 ano foi de 16,5%. Takotsubo secundário e choque cardiogênico foram preditores independentes de mortalidade.

Conclusão: Os resultados do REMUTA mostram que takotsubo não se trata de patologia benigna como se pensava, especialmente no grupo de takotsubo secundário que acarreta elevada taxa de complicações e de mortalidade. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):207-216)

Correspondência: Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior •

Casa de Saúde São José – Cardiologia - Macedo Sobrinho, 21. CEP 22271-080, Humaitá, RJ – Brasil

E-mail: dr.gouvea@gmail.com

Artigo recebido em 09/03/2019, revisado em 03/08/2019, aceito em 14/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190166>

Palavras-chave: Cardiomiopatia Dilatada; Cardiomiopatia de Takotsubo/mortalidade; Insuficiência Cardíaca; Estresse Psicológico; Estresse Psicológico; Dor Torácica; Dispneia; Estudo Multicêntrico.

Abstract

Background: Takotsubo syndrome (TTS) is an acquired form of cardiomyopathy. National Brazilian data on this condition are scarce. The Takotsubo Multicenter Registry (REMUTA) is the first to include multicenter data on this condition in Brazil.

Objective: To describe the clinical characteristics, prognosis, in-hospital treatment, in-hospital mortality, and mortality during 1 year of follow-up.

Methods: This is an observational, retrospective registry study including patients admitted to the hospital with diagnosis of TTS and patients admitted for other reasons who developed this condition. Evaluated outcomes included triggering factor, analysis of exams, use of medications, complications, in-hospital mortality, and mortality during 1 year of follow-up. A significance level of 5% was adopted.

Results: The registry included 169 patients from 12 centers in the state of Rio de Janeiro, Brazil. Mean age was 70.9 ± 14.1 years, and 90.5% of patients were female; 63% of cases were primary TTS, and 37% were secondary. Troponin I was positive in 92.5% of patients, and median BNP was 395 (176.5; 1725). ST-segment elevation was present in 28% of patients. Median left ventricular ejection fraction was 40 (35; 48)%. We observed invasive mechanical ventilation in 25.7% of cases and shock in 17.4%. Mechanical circulatory support was used in 7.7%. In-hospital mortality was 10.6%, and mortality at 1 year of follow-up was 16.5%. Secondary TTS and cardiogenic shock were independent predictors of mortality.

Conclusion: The results of the REMUTA show that TTS is not a benign pathology, as was once thought, especially regarding the secondary TTS group, which has a high rate of complications and mortality. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):207-216)

Keywords: Cardiomyopathy, Dilated; Cardiomyopathy Takotsubo/mortality; Heart Failure; Stress, Psychological; Chest Pain; Dyspnea; Multicenter Study.

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

Introdução

A síndrome de takotsubo (takotsubo), também conhecida como cardiomiopatia de takotsubo ou síndrome do coração partido, é uma disfunção regional reversível do ventrículo esquerdo (VE) e/ou direito (VD), na ausência de coronariopatia obstrutiva, sendo provocada, em grande parte dos casos, por situações de estresse agudo. Foi primeiramente descrita por Sato et al., em 1990, no Japão, com uma série de 16 casos que apresentavam características clínicas de síndrome coronariana aguda, porém todas com artérias coronárias angiograficamente normais, tendo histórico de evento estressor que precedia a dor torácica. Seu nome se deve à comparação entre a forma que o VE assume durante a sístole e o “tako-tsubo”, armadilha usada no Japão para capturar polvos. Em 2006, a American Heart Association classificou-a no grupo de cardiomiopatias adquiridas sob o nome de cardiomiopatia induzida por estresse.

As principais manifestações de Takotsubo são dor torácica, dispneia, alterações eletrocardiográficas de isquemia, discreto aumento de enzimas cardíacas e comprometimento segmentar da função ventricular, sem coronariopatia obstrutiva.¹ Por apresentar quadro clínico semelhante ao das síndromes coronarianas agudas, o seu principal diagnóstico diferencial é com o infarto agudo do miocárdio (IAM), condição clínica de alta morbimortalidade, não havendo até o momento critérios que possibilitem estabelecer com clareza a distinção entre as duas patologias no momento inicial do atendimento ao paciente.

Estudos retrospectivos permitiram estabelecer as características prevalentes em indivíduos que apresentam

takotsubo, como sexo feminino (90%), idade acima de 50 anos, histórico de estresse físico ou emocional recente, dor torácica de instalação aguda, supradesnivelamento do segmento ST (supra SST) ao eletrocardiograma (ECG) e aumento dos níveis séricos de troponina.,

A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), em 2016, definiu os critérios diagnósticos para essa síndrome¹ e estes foram os critérios utilizados no nosso registro. Posteriormente, em 2018, a ESC fez uma atualização nos seus critérios diagnósticos. Basicamente, as modificações foram a inclusão de feocromocitoma como causa específica de takotsubo e a possibilidade de coexistência de doença coronariana e takotsubo.

A fisiopatologia dessa síndrome é complexa e ainda não totalmente esclarecida. Diversos estudos apontam para liberação excessiva de hormônios adrenérgicos (epinefrina e norepinefrina) secundária a uma ativação simpática extrema e a resposta cardiovascular a essa ativação simpática súbita como os fatores centrais na fisiopatologia da doença.

As complicações decorrentes do takotsubo envolvem insuficiência cardíaca com frações de ejeção reduzida, geralmente abaixo de 25%, com hipocinesia apical (80%); insuficiência mitral moderada a grave (15% – 20%); choque cardiogênico (10% – 15%); morte intra-hospitalar (3% – 5%); e recorrência (5% – 10%).^{4,5} A evolução tende a ser benigna quando o suporte adequado é oferecido inicialmente, com reversão da disfunção ventricular entre uma e duas semanas, podendo levar até três meses.⁴

O estudo REMUTA é primeiro registro multicêntrico realizado no Brasil, envolvendo 12 centros privados no estado do Rio de Janeiro. Os objetivos da presente análise

são descrever as características clínico-epidemiológicas de exames complementares, prognóstico e tratamento intra-hospitalar em pacientes diagnosticados com Takotsubo e também avaliar a mortalidade hospitalar e em 1 ano de seguimento.

Métodos

Definição de Subtipos Clínicos:

Primária: Os sintomas cardíacos agudos são a causa primária de busca de atendimento médico.

Secundária: Ocorre nos pacientes já hospitalizados por um motivo não-cardíaco. É uma complicação dessa condição primária ou do seu tratamento.

Delineamento

Estudo observacional, de análise retrospectiva de prontuário médico. Para dados de mortalidade foram avaliados os registros do atestado de óbito do estado do Rio de Janeiro.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos os pacientes admitidos em hospitais privados com diagnóstico de takotsubo pelos critérios da ESC e aqueles que desenvolveram takotsubo durante internação por outra causa. Foram excluídos pacientes que apresentaram prontuário médico incompleto para os dados fundamentais de análise.

Coleta de Dados

Foram coletadas as características clínicas, dados laboratoriais, radiografias de tórax, ecocardiogramas, dados eletrocardiográficos, ressonância nuclear magnética cardíaca e cateterismo cardíaco dos prontuários médicos. Cada coordenador de centro identificou os pacientes com takotsubo nos seus bancos de dados clínicos, no banco de dados do serviço de ecocardiografia ou do serviço de hemodinâmica. Depois da confirmação de que atendiam aos critérios de inclusão, foi preenchida uma ficha individual com os dados já descritos anteriormente. Dados de mortalidade foram coletados pelo banco de dados de óbito da secretaria de saúde do Estado do Rio de Janeiro.

Objetivos

Descrever as características clínico-epidemiológicas de exames complementares, prognóstico e tratamento intra-hospitalar em pacientes diagnosticados com takotsubo. Avaliar a mortalidade hospitalar e em 1 ano de seguimento.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo inter-quartil. Utilizamos teste t de Student não-pareado ou Mann-Whitney para comparação das variáveis contínuas e para identificar preditores univariados de mortalidade intra-

hospitalar. Variáveis categóricas foram descritas como porcentagem. Foi empregado o Kolmogorov-Smirnov teste para testar o padrão de distribuição das variáveis numéricas. Utilizamos os testes exato de Fisher ou qui-quadrado para comparação das variáveis categóricas e para identificar preditores univariados de mortalidade intra-hospitalar. Variáveis que foram significantes na análise univariada foram incluídas numa análise multivariada (regressão logística) a fim de identificar preditores independentes de mortalidade. Valor de $p < 0,05$ foi considerado como tendo significância estatística.

Foram construídas curva de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida e comparadas através do teste de logrank. Análises uni- e multivariadas de Cox foram utilizadas para identificar preditores independentes de mortalidade após alta hospitalar.

O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 15.0.

Aspectos éticos

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Casa de Saúde São José, RJ, em 26/11/2017, sob o número CAAE: 80206417.5.1001.5664 e número de parecer: 2.399.599.

Resultados

Foram identificados 172 pacientes com critérios de inclusão. Após análise dos prontuários, 3 pacientes foram excluídos pois dados fundamentais para análise não estavam registrados nos prontuários. Portanto, foram incluídos na análise 169 pacientes, internados no período de outubro de 2010 a outubro de 2017, em 12 centros diferentes no Estado do Rio de Janeiro.

A idade média dos pacientes foi de $70,9 \pm 14,1$ anos e 90,5% do sexo feminino. Os sintomas prevalentes foram dor torácica (63,6%) e dispneia (44,6%). Histórico de estresse emocional esteve presente em 38,8% dos pacientes. A Tabela 1 mostra as variáveis clínicas da amostra estudada.

Na análise etiológica observamos que 63% dos casos foram de takotsubo primário e 37% de secundário.

Na admissão os pacientes se apresentavam com estabilidade clínica, refletida por pressão arterial sistólica (PAS) $126,73 \pm 25,2$ (média $\pm$ DP) e frequência cardíaca de $86,30 \pm 20$ (média $\pm$ DP).

Quanto aos exames complementares, troponina I foi positiva em 92,5% dos pacientes, com mediana (intervalo interquartil) de 2,37 (0,63;4,3) para convencional e de 24,3 (0,8;2650) para ultra-sensível. A mediana de BNP foi de 395 (176,5; 1725). Supra SST esteve presente em 28% dos pacientes, enquanto infradesnívelamento do segmento ST (infra SST) em 11,8%. A Tabela 2 mostra as principais características laboratoriais e de eletrocardiograma da população.

Todos os pacientes fizeram coronariografia e em 24,2% doença coronariana não-obstrutiva ($< 50\%$) esteve presente. Os outros 75,8% tinham artérias coronárias angiograficamente normais.

Quanto à análise ecocardiográfica, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) teve mediana de 40 (35; 48)%

Artigo Original

Tabela 1 – Variáveis clínicas da amostra

Variável	REMUTA (n = 169)
Idade (média ± DP)	70,9 ± 14,1
Sexo Masculino (%)	9,47
Dor torácica (%)	63,6
Dispneia (%)	44,6
Hipertensão Arterial (%)	69,7
Diabetes (%)	24,2
Dislipidemia (%)	37,6
Doença renal crônica (%)	5,4
FA/flutter (%)	21,2
Tabagismo (%)	17,6
Obesidade (%)	18,2
Estresse emocional (%)	38,8
PAS (mmHg) (média ± DP)	126,73 ± 25,2
PAD (mmHg) (média ± DP)	72,99 ± 15,6
PAM(mmHg) (média ± DP)	90,50 ± 17,8
FC (bpm) (média ± DP)	86,30 ± 20,0
Tempo de internação (dias) (mediana/IQR)	7,5 (5; 16)

DP: desvio padrão; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica.

Tabela 2 – Variáveis laboratoriais e eletrocardiográficas

Variável (dados com registro/N total)	Resultado
Troponina positiva (161/169)(%)	92,5
CK-MB Positiva (84/169) (%)	84,7
Supra SST (161/169)(%)	28,0
Infra SST (161/169)(%)	11,8
BRE completo (161/169)(%)	7,1
Alteração repolarização (161/169)(%)	52,6
BNP (45/169) (pg/ml)(mediana/IQR)	395 (176,5; 1725)
Pró-BNP (7/169) (média ± DP)	4068,57 ± 6121,28
Troponina I (45/169) (mediana/IQR)	2,37 (0,63; 4,3)
Troponina I US (76/169) (mediana/IQR)	24,3 (0,8; 2650)

BRE: bloqueio do ramo esquerdo; infra SST: infradesnívelamento do segmento ST; supra SST: supradesnívelamento do segmento ST.

quando avaliada pelo método de Simpson e de 48 (40; 62)% quando avaliada pelo método de Teichholz. Foi avaliada a presença de reversão completa ou parcial da disfunção do VE, e esta esteve presente em 68,2% dos casos. A Tabela 3 mostra as principais variáveis ecocardiográficas analisadas e a Figura 1 os padrões de alteração segmentar de contração.

Quando analisamos os fármacos utilizados durante o período de internação, percebemos uma predominância

Tabela 3 – Variáveis ecocardiográficas

Variável (n)	Resultado
FEVE Teichholz (143)(mediana/IQR)	48 (40; 62)
FEVE Simpson (87)(mediana/IQR)	40 (35; 48)
IM Moderada a grave (167) (%)	6,6
Trombo em VE ou VD (167) (%)	3,0
Derrame pericárdico (167) (%)	4,8
Obstrução do TSVE (166) (%)	4,2
Reversão da disfunção do VE (132) (%)	68,2

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM: insuficiência mitral; TSVE: trato de saída do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

de beta-bloqueadores (76,2%), antiagregantes plaquetários (60,1%), inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (59,5%), anticoagulantes (42,6%) e diurético de alça (40,9%). A utilização de dobutamina (17,7%) e noradrenalina (21,3%) também esteve presente numa parcela relativamente grande da população (Figura 2).

Quanto à evolução clínica intra-hospitalar, observamos que 40,5% dos pacientes necessitaram do uso de ventilação mecânica não-invasiva e 25,7% de ventilação mecânica invasiva. Edema agudo de pulmão foi observado em 24,1% dos pacientes e choque circulatório em 17,4%. Arritmia ventricular esteve presente em 8,5% dos pacientes, parada cardiorrespiratória em 12,7% e suporte circulatório mecânico foi utilizado em 7,7% dos casos (Figura 3).

A mortalidade intra-hospitalar observada foi de 10,6% e a mortalidade ao final de 1 ano foi de 16,5% (figura 4). Apenas 01 paciente com takotsubo primário evoluiu para óbito intra-hospitalar (0,91%), em comparação com 17 pacientes no grupo takotsubo secundário (28,3%). A Tabela 4 mostra a análise univariada de preditores clínicos e de exames complementares, com seu significado estatístico.

Para as variáveis com distribuição não-normal (troponina, BNP e fração de ejeção), utilizamos o teste de Mann-Whitney e apenas a fração de ejeção pelo método de Teichholz apresentou diferença significativa entre os grupos óbito e vivos ($p = 0,001$).

Analisando os preditores de óbito na análise multivariada (regressão logística *forward stepwise*) observamos que takotsubo secundário ($p = 0,035$ e OR: 4,5) e choque cardiogênico ($p < 0,001$ e OR: 13,2) foram preditores independentes de mortalidade enquanto a presença de dor torácica foi fator protetor ($p < 0,011$ e OR: 0,14). A Tabela 5 mostra essa análise. A curva de sobrevida desses preditores se encontra na Figura 5.

Discussão

O presente estudo é o primeiro registro multicêntrico de takotsubo no Brasil. As informações mais importantes após análise dos dados foram: 1) A maioria das características clínico-epidemiológicas são semelhantes aos dos registros

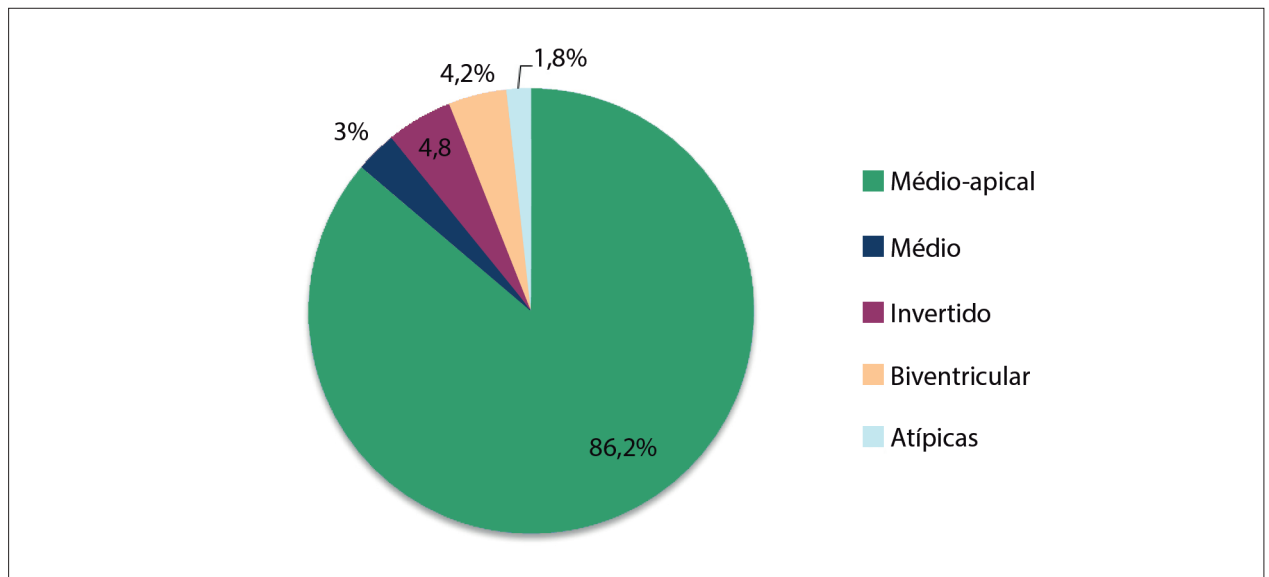


Figura 1 – Padrão de alteração segmentar de contração.

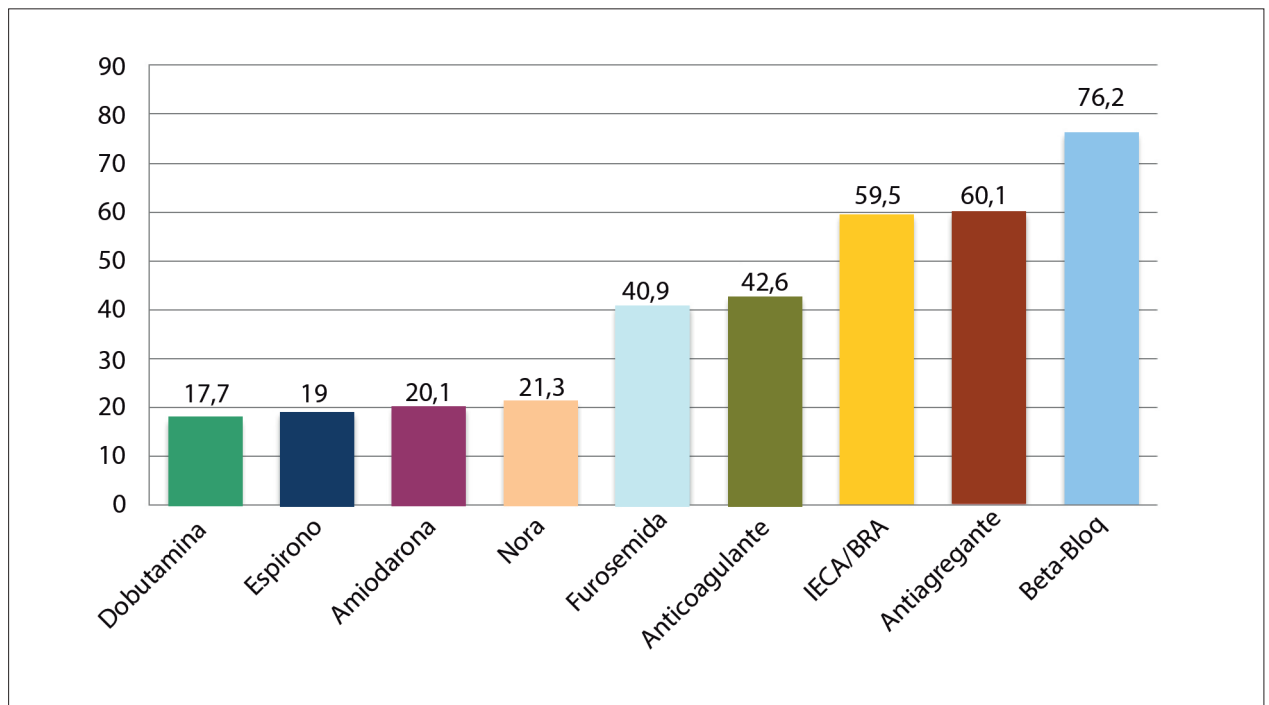


Figura 2 – Fármacos utilizados durante a internação. Espirono: espironolactona; Nora: noradrenalina; IECA: inibidor do receptor da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

internacionais, isto é, predomínio de mulheres, idosas, com dor torácica e dispneia como sintomas prevalentes; 2) Estresse emocional foi encontrado em apenas 38% dos casos; 3) Observamos elevada taxa de takotsubo secundário; 4) A mortalidade intra-hospitalar foi elevada assim como ao final de 1 ano; 5) Takotsubo secundário e choque foram preditores independentes de mortalidade assim como dor torácica foi fator protetor.

Em relação a fatores desencadeantes, o estresse emocional não esteve presente na maioria dos pacientes. No registro Intertak, maior registro de takotsubo já publicado,⁵ essa taxa foi de 27,7% mostrando que a ausência de um fator emocional precedendo o quadro clínico não exclui em absoluto esse diagnóstico. E mais ainda, takotsubo precipitado por estresse físico geralmente tem causa secundária e pior prognóstico.

Artigo Original

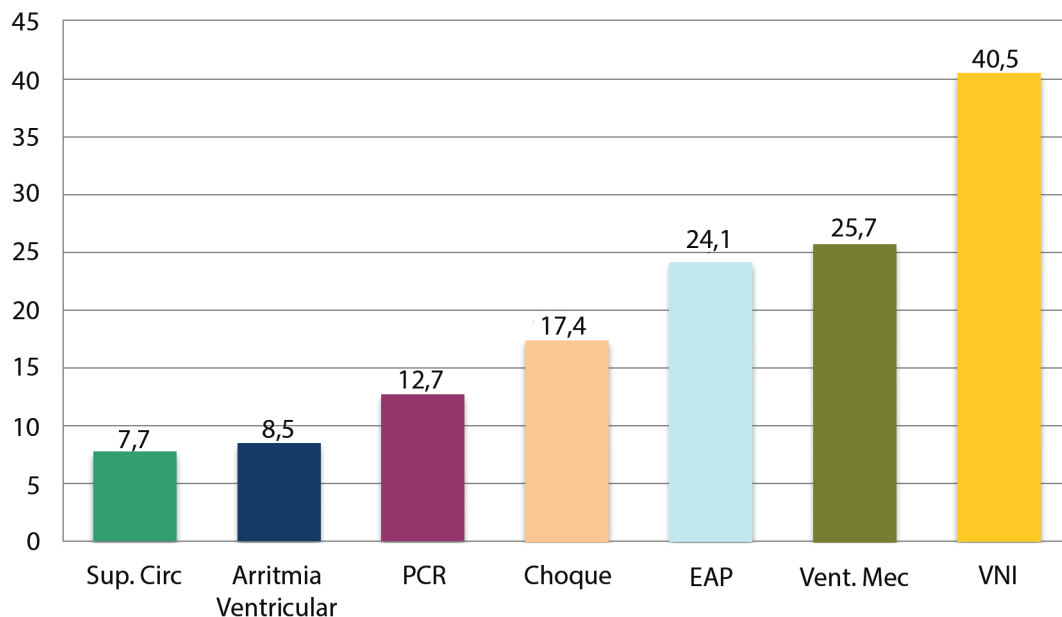


Figura 3 – Complicações intra-hospitalares. PCR: Parada cardiorrespiratória; Sup. Circ: Suporte circulatório; EAP: Edema agudo de pulmão, VNI: ventilação não-invasiva; Vent. Mec: ventilação mecânica invasiva.

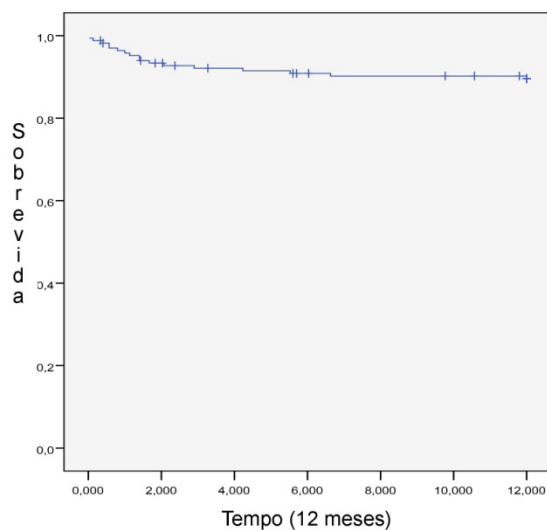


Figura 4 – Sobrevida total em 1 ano.

O BNP se mostrou elevado na nossa população. No Intertak⁵ o valor médio foi de 6 vezes o limite de corte para o teste. Esses valores foram maiores que os observados nos pacientes com síndrome coronariana aguda mas menores que o da população geral de insuficiência cardíaca descompensada, como no registro BREATHE que foi de 1075 (518; 1890).

Observamos uma prevalência de Supra SST menor que os 43,7% vistos no Intertak.⁵ Em contrapartida, nosso estudo teve uma taxa de Infra SST maior (7,7% no Intertak). Já um registro multicêntrico japonês de takotsubo mostrou elevada taxa de supra do SST, em torno de 74% e ondas T negativas em 70%. Esses dados nos mostram que alterações

Tabela 4 – Análise univariada de preditores clínicos e de exames complementares

Variável	N	Vivos	Óbito	Valor de p
Idade (média ± DP)	169	70 ± 14	77 ± 14	0,056 [§]
Sexo				
Feminino	153	135	18	
Masculino	16	16	0	0,22*
Dor torácica				
Presente	105	100	5	
Ausente	60	48	12	0,002 [#]
Dispneia				
Presente	74	63	11	
Ausente	92	86	6	0,078 [#]
Troponina				
Positiva	149	134	15	
Negativa	12	11	1	1,0*
Supra SST				
Presente	45	41	4	
Ausente	116	105	11	1,0*
Infra SST				
Presente	20	17	3	
Ausente	140	128	12	0,4*
Estresse emocional				
Presente	64	63	1	
Ausente	101	85	16	0,003 [#]
Takotsubo secundário				
Presente	60	44	16	
Ausente	105	104	1	< 0,0001 [#]
Acometimento biventricular				
Presente	7	5	2	
Ausente	160	145	15	0,15*
Melhora da função ventricular				
Presente	90	83	7	
Ausente	42	34	8	0,77*
VNI				
Presente	68	55	13	
Ausente	100	95	5	0,004 [#]
Arritmia ventricular				
Presente	14	10	4	
Ausente	151	138	13	0,041*
Ventilação mecânica invasiva				
Presente	43	28	15	
Ausente	124	121	3	< 0,0001*
PAM (mmHg) (média ± DP)	169	92 ± 17	81 ± 19	0,023 [§]
Choque cardiogênico				
Presente	29	19	10	
Ausente	138	130	8	< 0,0001*
Suporte circulatório mecânico				
Presente	13	8	5	
Ausente	155	142	13	0,006*

*teste exato de Fisher; #teste de qui-quadrado; § Teste t de Student. DP: desvio-padrão; infra SST: infradesnívelamento do segmento ST; PAM: pressão arterial média; supra SST: supradesnívelamento do segmento ST; VNI: ventilação não-invasiva.

Artigo Original

Tabela 5 – Análise multivariada dos preditores de óbito

Variável	B	Valor de P	OR	
Dor torácica	-1,99	0,011	0,14	0,03-0,6
Takotsubo secundário	1,5	0,035	4,5	1,1-18
Choque cardiogênico	2,6	0,001	13,2	3,0-59

OR: odds ratio; B: constante de regressão; IC: intervalo de confiança.

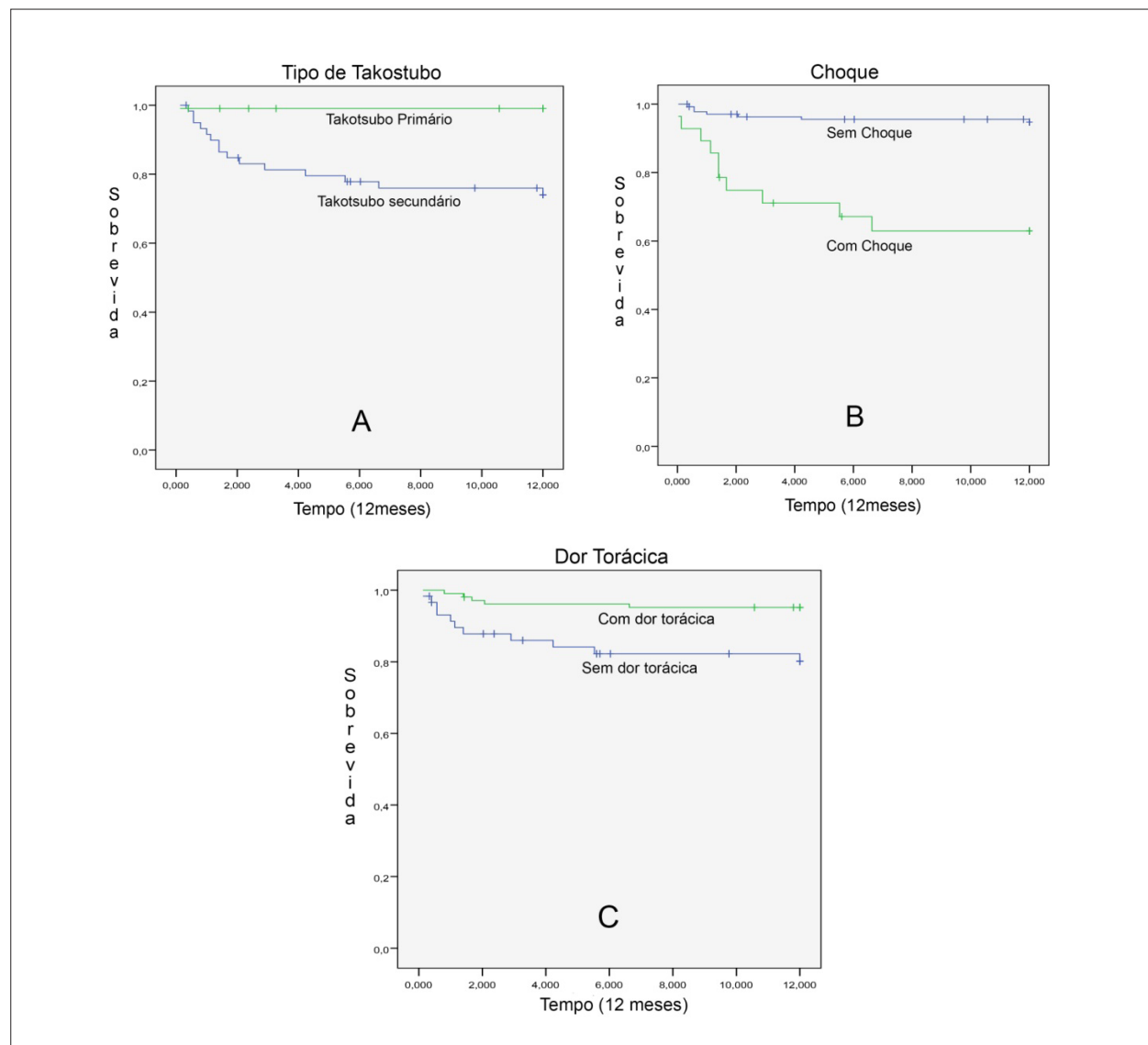


Figura 5 – Preditores independentes de mortalidade. A: Sobrevida em 1 ano segundo tipo de takotsubo; B: Sobrevida em 1 ano segundo presença de choque; C: Sobrevida em 1 ano segundo presença de dor torácica na admissão.

típicas de isquemia podem estar ausentes em 25% – 70% dos casos.

O grau de disfunção ventricular, refletida pela FEVE, foi igual àquele observado no Intertak⁵ (41% ± 11,8%). O padrão médio-apical foi, de longe, o mais encontrado, o

que está em consonância com a literatura. Algo que chama à atenção no nosso registro é que o padrão biventricular veio em terceiro lugar. Isso não está bem descrito nos outros estudos de takotsubo, e mostra que devemos dar mais atenção à avaliação do VD nessa patologia. Complicações

como insuficiência mitral moderada a grave, derrame pericárdico, trombo intra-ventricular e obstrução no trato de saída do VE foram observadas numa taxa não-desprezível, mostrando que o problema não é só a disfunção ventricular e que o acometimento cardíaco pode ser mais complexo em alguns casos. Outro ponto a destacar é o fato de que praticamente 1/3 dos pacientes pesquisados receberam alta sem experimentar melhora da função ventricular no ecocardiograma de controle pré-alta. Cabe ressaltar que apesar de, por definição, na síndrome de takotsubo a disfunção ventricular ser reversível, não existe tempo específico para essa melhora. Na nossa amostra a mediana do tempo de internação foi de 7,5 dias. Essa população deve ser acompanhada mais de perto no seguimento ambulatorial a fim de verificar se um tempo mais longo para recuperação da função ventricular tem algum impacto prognóstico.

O estudo Swedeheart, que avaliou 302 pacientes com takotsubo, mostrou choque cardiogênico em 5% dos casos e parada cardíaca em 3% enquanto no nosso registro essas taxas foram bem maiores. A utilização de inotrópicos e diuréticos foi 7% e 20%, respectivamente, no Swedeheart,⁹ o que está bem abaixo do observado no nosso registro, mostrando mais uma vez uma gravidade bem maior da nossa coorte. A mortalidade no Swedeheart⁹ foi de 4% em 30 dias, no registro japonês foi de 6,3% no período intra-hospitalar, no Intertak⁵ foi de 5,6% em 1 ano. Além da mortalidade significativamente maior no nosso estudo em comparação aos estudos internacionais, observamos ainda elevada taxa de complicações como choque, edema agudo de pulmão, necessidade de ventilação invasiva e não-invasiva e ainda 7,7% de utilização de suporte circulatório mecânico. Analisando os preditores de mortalidade no nosso registro identificamos que takotsubo secundário foi a grande responsável por essa elevada mortalidade. Esses pacientes que desenvolveram takotsubo no contexto de outra doença como causa da internação parecem ter características bem distintas daqueles com takotsubo primário. Artigo de revisão recentemente publicado mostra que no caso de takotsubo secundário a relação homem-mulher é bem mais equilibrada que na takotsubo primário, sendo de 1:1 a 1:3 no secundário e 1:9 no primário. Outra diferença importante é que presença de dor torácica no takotsubo primário é de 75% e no secundário é menor que 20%. Isso corrobora nosso achado de que dor torácica foi um fator protetor independente para mortalidade. Ainda, pacientes com takotsubo secundário tem maiores taxas de choque (30% – 69% x 9,9%) e de mortalidade intra-hospitalar (4,1% x 35% – 50%). São escassos na literatura dados de takotsubo secundário, mesmo dados simples como a incidência desse subgrupo nos registros. Uma revisão sistemática recentemente publicada, envolvendo 54 estudos observacionais com total de 4.679 pacientes com takotsubo avaliando prognóstico em longo prazo, mostrou mortalidade intra-hospitalar de 2,4%. A taxa anual de mortalidade no seguimento (mediana de 28 meses com intervalo interquartil de 23-34) foi de 3,5%. Na análise multivariada, foram identificados 3 preditores de mortalidade: idade mais avançada, forma atípica de

balonamento ventricular e estresse físico. Isso corrobora nossos achados de que não se trata de patologia tão benigna e que estresse físico, que está intimamente ligado a takotsubo secundário, é fator prognóstico importante. As taxas de estresse físico nessa revisão sistemática¹¹ e de takotsubo secundário no nosso estudo foram muito semelhantes: 36% e 37%, respectivamente. Ainda, nessa revisão sistemática a taxa de choque cardiogênico foi de 19%, bastante semelhante à do nosso estudo, e a taxa de arritmia maligna foi de 10%. Cabe ressaltar que essa revisão sistemática não incluiu nenhum estudo da América do Sul.

Limitações

Este registro é uma análise retrospectiva de prontuário médico. Com isso, tivemos dados faltantes, especialmente de exames complementares, por ausência de seu registro no prontuário ou, mais provavelmente, por não terem sido realizados. Ressonância magnética (RM) foi realizada em apenas 20 pacientes (11,8%). Mas isso é uma característica comum nesse tipo de estudo e reflete a prática clínica. No registro japonês apenas 5,5% dos pacientes realizaram RM. Apesar do dado de mortalidade no seguimento de longo prazo ser bastante fiel, não temos dados de seguimento clínico pós-alta hospitalar.

Conclusão

O REMUTA é o primeiro registro multicêntrico nacional de síndrome de Takotsubo. Seus resultados mostram não se tratar de patologia benigna como se pensava, especialmente no subgrupo de takotsubo secundário que carrega elevada taxa de complicações e de mortalidade. Estratégias de abordagem específica desse subgrupo devem ser desenvolvidas a fim de melhorar a qualidade do atendimento e os desfechos clínicos desses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida Junior GLG, Mansur Filho J, Xavier SS; Obtenção de dados: Almeida Junior GLG, Mansur Filho J, Albuquerque DC, Pontes A, Gouvêa EP, Martins ABB, Nunes NSV, Carestiatto LV, Petriz JLF, Santos AMG, Bandeira BS, Abufaiad BEJ, Pacheco LC, Oliveira MS, Filho PEC, Sampaio PPN, Duque GD, Camillis LF, Marques AC, Lourenço Jr. FC, Palazzo JR, Costa CR, Silva BA, Zukowski CN, Garcia RR, Zonis FC, Paula SAM, Ferrari CGF, Rangel BS, Ferreira RM, Mendes BFS, Castro IRC, Souza LGG, Araújo LHD, Giani A; Análise e interpretação dos dados: Almeida Junior GLG, Xavier SS, Martins ABB, Nunes NSV, Carestiatto LV, Petriz JLF, Bandeira BS, Sampaio PPN, Duque GD, Marques AC, Lourenço Jr. FC, Palazzo JR, Costa CR, Zukowski CN; Análise estatística: Almeida Junior GLG, Xavier SS; Redação do manuscrito: Almeida Junior GLG, Martins ABB, Nunes NSV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mansur Filho J, Albuquerque DC, Xavier SS, Pontes A, Gouvêa EP, Martins ABB, Nunes NSV, Petriz JLF, Bandeira BS, Sampaio PPN, Duque GD, Camillis LF.

Artigo Original

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Lyon AL, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27.
2. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, eds. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Tokyo, Japan: Kagakuhyouronsha; 1990.
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene C, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113(14):1807-16.
4. Sharkey SW. A Clinical Perspective of the Takotsubo Syndrome. *Heart Failure Clin*. 2016;12(4):507-20.
5. Templin C, Ghadri JP, Diekmann J, Napp C, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929-38.
6. Ghadri JR, Wittstein I S, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46.
7. Albuquerque DC, Souza Net JD, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
8. Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Sakata K, et al. Gender Differences in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy: Multi-Center Registry from Tokyo CCU Network. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136655.
9. Redfors B, Vedad O, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction — A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 15;185:282-9.
10. Chockalingam A. Stress cardiomyopathy of the critically ill: Spectrum of secondary, global, probable and subclinical forms. *Indian Heart J*. 2018; 70(1):177-84.
11. Pelliccia F, Pasceri V, Patti G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, et al. Long-Term Prognosis and Outcome Predictors in Takotsubo Syndrome: A Systematic Review and Meta-Regression Study. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):143-54.



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

A Síndrome de Takotsubo Existe como uma Doença Específica?

Takotsubo Syndrome, Does it Exist as a Specific Disease?

Bruno Caramelli¹ 

Universidade de São Paulo – Instituto do Coração (InCor),¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Registro Multicêntrico de Takotsubo (REMUTA) – Aspectos Clínicos, Desfechos Intra-Hospitalares e Mortalidade a Longo Prazo

O nome “síndrome” combina duas raízes gregas para descrever uma condição que reúne um grupo de sinais e sintomas que existem juntos nos pacientes. Parece que Avicenna o utilizou pela primeira vez em sua publicação de 1025, “*The Canon of Medicine*”.¹ Em genética, o uso da palavra “síndrome” geralmente pressupõe que a causa subjacente da doença seja conhecida. Por outro lado, em medicina, a síndrome refere-se a condições de causa conhecida e desconhecida.

Historicamente, os sinais e sintomas associados considerados de correlação improvável acabaram sendo conhecidos por terem uma causa subjacente responsável por todos eles. Mesmo depois que a causa é revelada, a palavra original permanece, às vezes com o nome do primeiro descritor, e essa é provavelmente a razão da existência hoje em dia de síndromes com causas identificadas e não identificadas.

Nesta edição, os “Arquivos Brasileiros de Cardiologia” publicam o artigo intitulado “Registro multicêntrico de Takotsubo (REMUTA) – Aspectos clínicos,

Desfechos intra-hospitalares e mortalidade em longo prazo.”² A síndrome de Takotsubo foi relatada inicialmente por Sato et al., em 1990, no Japão, descrevendo 16 casos que compartilhavam sinais e sintomas conhecidos: dor torácica típica após um evento estressante e artérias coronárias “angiograficamente normais”.

O Registro Multicêntrico de Takotsubo (REMUTA) adotou os critérios de diagnóstico da força-tarefa sobre a síndrome de Takotsubo da “*Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*”, publicada em 2016.³ De acordo com esses critérios, se a lesão coronariana culpada for identificada, o diagnóstico de síndrome coronariana aguda é estabelecido e a síndrome de Takotsubo é descartada. No registro REMUTA, todos os pacientes foram submetidos à angiografia coronariana e 24,2% deles apresentaram doença arterial coronariana não-obstrutiva, definida pelos autores como menos de 50% de obstruções. Os 75,8% restantes tinham, segundo os autores, artérias coronárias “angiograficamente normais”. Entretanto, não há referência à ausência de lesão coronariana culpada

nos pacientes estudados, critério necessário para o diagnóstico da síndrome de Takotsubo, conforme declarado no primeiro consenso de 2016, adotado pelo estudo REMUTA.

Acima, a expressão “angiograficamente normal” está entre aspas de propósito, por um motivo: a definição de artérias coronárias angiograficamente normais é um desafio para ser estabelecido. Existem limitações relacionadas à resolução dos métodos de imagem e ao conceito bem conhecido de que mesmo as placas ateroscleróticas sutis podem desencadear trombose coronariana. Além disso, a disfunção endotelial que afeta as artérias coronárias epicárdicas ou suas ramificações endocárdicas pode ser responsável pelo desenvolvimento de síndromes coronarianas agudas (SCA). De fato, um consenso internacional sobre imagens intracoronarianas, publicado em 2019, afirma que a lesão culpada não pode ser identificada em 4-10% dos pacientes com SCA com supradesnívelamento do segmento ST e em >30% dos pacientes sem supradesnívelamento do segmento ST.⁴ Considerando essas advertências, mesmo após modificações, a definição angiográfica da síndrome de Takotsubo não oferece um critério à beira do leito seguro para a prática clínica. Talvez por esse motivo, em 2018, a definição original da síndrome de Takotsubo, sugerida por Sato et al. foi modificada novamente, e o novo consenso afirmou que doença arterial coronariana significativa não é mais uma contradição para o diagnóstico da síndrome de Takotsubo.⁵

Na Medicina, é de suma importância ter condições de saúde com definições claras para o diagnóstico diferencial, estratificação de risco e como referência para estudos futuros em pesquisas clínicas. Esse princípio abriu o caminho para o estabelecimento dos conceitos agora centrais de síndromes coronarianas agudas com supradesnívelamento e sem supradesnívelamento do segmento ST, por exemplo. À beira do leito, os cardiologistas modernos sabem como estratificar o risco e dar tratamento adequado para ambas as condições. Este não é o caso da síndrome de Takotsubo, que não pode ser indiscutivelmente diferenciada das síndromes coronárias agudas. Como pode ser observado na Tabela 1, exceto pelo aumento da prevalência em mulheres na pós-menopausa, todos os outros critérios estão presentes nas duas síndromes e as diferenças são baseadas em opiniões subjetivas tomadas na frente do paciente. Na ausência de critérios objetivos, o diagnóstico diferencial é desafiador e os pacientes podem ser diagnosticados erroneamente. Apesar de considerar muito importante ter um Registro Nacional de uma doença específica (e parabenizo os autores por esse esforço), o leitor não pode excluir a possibilidade de alguns pacientes no registro REMUTA terem o diagnóstico de SCA em vez de Síndrome de Takotsubo.

Palavras-chave

Cardiomiopatia de Takotsubo; Disfunção Ventricular; Doença Arterial Coronariana; Diagnóstico Diferencial; Diagnóstico por Imagem.

Correspondência: Bruno Caramelli •

Universidade de São Paulo – Instituto do Coração (InCor) - Av. Dr. Eneas C. de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: bcaramel@usp.br, brunoc@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200470>

Tabela 1 – Gráfico de comparação de critérios diagnósticos entre a síndrome de Takotsubo e síndrome coronariana aguda

Crítérios diagnósticos	Takotsubo	Síndrome coronariana aguda
Disfunção transitória do ventrículo esquerdo	+++	+
Gatilho emocional / físico	++	+
Distúrbios neurológicos como gatilho	++	+
Novas anormalidades no ECG	++	+++
Biomarcadores cardíacos elevados	+	+++
Descartar miocardite por infecção	+	+
Mais frequente em mulheres na pós-menopausa	+	-
Doença arterial coronariana significativa	+	+++

Em resumo, o diagnóstico correto da síndrome de Takotsubo muitas vezes permanece indefinido. Por outro lado, dados recentes mostraram que a ressonância magnética tem um papel promissor na síndrome de Takotsubo e pode representar, no futuro, a base para o diagnóstico diferencial.⁶ As síndromes coronarianas agudas representam hoje um grande e importante grupo de doenças cardíacas, cada uma com características e tratamento específicos. A síndrome de Takotsubo, pelo contrário, ainda carece de uma identidade definitiva. Ela é uma doença específica e independente ou uma apresentação peculiar de uma síndrome coronariana aguda? Como na versão hebraica da história de Jonas na Bíblia, a Takotsubo deve nadar mais rápido, ficar mais forte e crescer; caso contrário, será engolida pelo peixe gigante.



Figura 1 – Como na versão hebraica da história de Jonas na Bíblia, a Takotsubo deve nadar mais rápido, ficar mais forte e crescer; caso contrário, será engolida pelo peixe gigante. Arte de Piero de Souza Dias Caramelli.

Referências

1. Wikipedia [internet]. Syndrome [Citado em 13 maio 2020]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Syndrome>.
2. Almeida Junior GLG, Mansur Filho J, Albuquerque DC, Xavier SS, Pontes A, Gouvêa EP, et al. Takotsubo Multicenter Registry (REMUTA) – Clinical Aspects, In-Hospital Outcomes, and Long-Term Mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(2):207-216.
3. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-2.
4. Johnson TW, Räber L, Mario C, Bourantas C, Jia H, Mattesini A, et al. Clinical Use of Intracoronary Imaging. Part 2: Acute Coronary Syndromes, Ambiguous Coronary Angiography Findings, and Guiding Interventional Decision-Making: An Expert Consensus Document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2019;40(31):2566-84.
5. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46.
6. Bratis K. Cardiac magnetic resonance in Takotsubo Syndrome. *Eur Cardiol*. 2017;12(1):58-62.



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

Competência Prognóstica Distinta entre Modelo Clínico e Anatômico em Síndromes Coronarianas Agudas: Comparação por Tipo de Desfecho

Prognostic Contrast between Anatomical and Clinical Models Regarding Fatal and Non-Fatal Outcomes in Acute Coronary Syndromes

Mateus S. Viana,¹ Vitor C. A. Correia,¹ Felipe M. Ferreira,¹ Yasmin F. Lacerda,¹ Gabriela O. Bagano,¹ Leticia L. Fonseca,¹ Lara Q. Kertzman,¹ Milton V. Melo,¹ Marcia M. Noya-Rabelo,² Luis C L Correia¹

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital São Rafael,² Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Eventos isquêmicos recorrentes decorrem de instabilidade de placa aterosclerótica, enquanto morte após um evento isquêmico decorre da gravidade do insulto. A natureza diversa desses tipos de eventos pode fazer com que dados clínicos e anatômicos tenham diferentes capacidades prognósticas a depender do tipo de desfecho.

Objetivo: Identificar as predileções prognósticas de dados clínicos e dados anatômicos em relação a desfechos coronários fatais e não fatais durante hospitalização de pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA).

Métodos: Pacientes consecutivamente admitidos por SCA que realizaram coronariografia foram recrutados. O escore SYNTAX foi utilizado como modelo anatômico e o escore GRACE como modelo clínico. A capacidade preditora desses escores foi comparada quando à predição de desfechos isquêmicos não fatais (infarto ou angina refratária) e de morte cardiovascular durante hospitalização. Significância estatística foi definida por $p < 0,05$.

Resultados: Entre 365 indivíduos, 4,4% foi a incidência de óbito hospitalar e 11% de desfechos isquêmicos não fatais. Para morte cardiovascular, ambos os escores — SYNTAX e GRACE — apresentaram capacidade discriminatória, com estatísticas-C similares: 0,80 (95%IC: 0,70–0,92) e 0,89 (95%IC 0,81–0,96), respectivamente — $p=0,19$. Quanto aos desfechos isquêmicos não fatais, o escore SYNTAX apresentou valor preditor (estatística-C = 0,64; 95%IC 0,55–0,73), porém o escore GRACE não mostrou associação com esse tipo de desfecho (estatística-C = 0,50; 95%IC: 0,40–0,61) — $p=0,027$.

Conclusão: Os modelos clínico e anatômico predizem satisfatoriamente morte cardiovascular em SCA, enquanto a recorrência de instabilidade coronária é melhor prevista por características anatômicas do que por dados clínicos. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):219-225)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda/fisiopatologia; Aterosclerose; Infarto do Miocárdio; Mortalidade; Doenças Cardiovasculares/prevenção e Controle; Hospitalização; Prognóstico.

Abstract

Background: Recurrent ischemic events are mediated by atherosclerotic plaque instability, whereas death after an ischemic event results from gravity of insult and ability of the organism to adapt. The distinct nature of those types of events may respond for different prediction properties of clinical and anatomical information regarding type of outcome.

Objective: To identify prognostic properties of clinical and anatomical data in respect of fatal and non-fatal outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes (ACS).

Methods: Patients consecutively admitted with ACS who underwent coronary angiography were recruited. The SYNTAX score was utilized as an anatomic model and the GRACE score as a clinical model. The predictive capacity of those scores was separately evaluated for prediction of non-fatal ischemic outcomes (infarction and refractory angina) and cardiovascular death during hospitalization. It was considered as significant a p -value $< 0,05$.

Correspondência: Luis Correia •

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40050-420, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lcorreia@cardiol.br

Artigo recebido em 28/01/2019, revisado em 20/06/2019, aceito em 17/07/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190062>

Results: Among 365 people, cardiovascular death was observed in 4,4% and incidence of non-fatal ischemic outcomes in 11%. For cardiovascular death, SYNTAX and GRACE score presented similar C-statistic of 0,80 (95% IC: 0,70 – 0,92) and 0,89 (95% IC 0,81 – 0,96), respectively – $p = 0,19$. As for non-fatal ischemic outcomes, the SYNTAX score presented a moderate predictive value (C-statistic = 0,64; 95%IC 0,55 – 0,73), whereas the GRACE score did not presented association with this type of outcome (C-statistic = 0,50; 95%IC 0,40-0,61) – $p = 0,027$.

Conclusion: Clinical and anatomic models similarly predict cardiovascular death in ACS. However, recurrence of coronary instability is better predicted by anatomic variables than clinical data. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):219-225)

Keywords: Acute Coronary Syndrome/physiopathology; Atherosclerosis; Myocardial Infarction; Mortality; Cardiovascular Diseases/prevention and control; Hospitalization; Prognosis.

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

Introdução

Modelos multivariados têm sido validados como ferramentas prognósticas em síndromes coronarianas agudas (SCA), constituídos por dados clínicos,¹ por dados anatômicos² ou pela combinação dos dois.³⁻⁶ Esses modelos têm valor preditor reconhecido quanto a eventos recorrentes, porém não está claro se o valor prognóstico varia a depender do tipo de desfecho.

Eventos isquêmicos recorrentes não fatais representam o fenômeno de instabilidade de placa aterosclerótica, enquanto morte após um evento isquêmico decorre da gravidade do insulto e da resistência do organismo. A diferente natureza fisiopatológica desses tipos de eventos pode fazer com que dados clínicos e anatômicos tenham diferentes capacidades prognósticas a depender do tipo de desfecho. Caso isso seja verdade, a generalização do valor prognóstico quanto a “desfechos cardiovasculares” ficaria comprometida, fazendo-se necessária uma individualização da predição de cada modelo para o tipo de desfecho.

Este trabalho tem o objetivo de avaliar e de comparar o valor prognóstico de dados clínicos e anatômicos em relação a desfechos fatais e não fatais em pacientes com SCA. Dessa forma, foi utilizada uma coorte hospitalar de pacientes admitidos nessas condições, sendo o escore GRACE escolhido como representante da predição para dados clínicos e o escore SYNTAX utilizado como preditor com base na anatomia.

Metodologia

Seleção da População

Foram selecionados indivíduos consecutivamente admitidos na Unidade Cardiovascular Intensiva de hospital terciário entre julho de 2007 a setembro de 2014, com diagnóstico de SCA. O critério de inclusão foi definido por desconforto precordial típico ou equivalente e em repouso nas últimas 48 horas, associado a pelo menos uma das seguintes características: 1) marcador de necrose miocárdica positivo, definido por troponina T $\geq 0,01 \mu\text{g/L}$ ou troponina I $\geq 0,034 \mu\text{g/L}$, o que correspondem a valores acima do percentil 99;^{7,8} 2) alterações eletrocardiográficas isquêmicas, consistindo em inversão de onda T ($\geq 0,1 \text{ mV}$) ou desvio do segmento ST ($\geq 0,05 \text{ mV}$); 3) doença arterial coronariana documentada, definida por história de infarto do miocárdio ou angiografia prévia demonstrando obstrução coronariana $\geq 50\%$ do diâmetro luminal. Além disso, para inclusão na análise, os pacientes precisavam ter sido submetidos a procedimento

de coronariografia durante o internamento. Foram excluídos aqueles que discordaram em participar do registro e/ou submetidos previamente a procedimento de revascularização cirúrgica do miocárdio. O protocolo está em conformidade com a Declaração de Helsinki e foi liberado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Escore Preditores (SYNTAX e GRACE)

O cálculo do escore SYNTAX foi feito por um cardiologista intervencionista experiente e cego para o quadro clínico e para os desfechos. Este médico avaliou cada obstrução da árvore coronariana com percentual de obstrução $\geq 50\%$ em vasos com diâmetro $\geq 1,5 \text{ mm}$, seguindo o tutorial do escore SYNTAX⁹ e levando em consideração diversos parâmetros angiográficos.

O escore GRACE foi calculado na admissão dos pacientes, consistindo de oito variáveis: cinco delas computadas de forma semiquantitativa, ou seja, diferente peso para cada estrato de idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe de Killip; três delas são computadas de forma dicotômica, sendo o infradesnível do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica e parada cardíaca na admissão.¹⁰

Desfechos Clínicos Hospitalares

Os escores foram testados em relação à predição de dois tipos de desfechos hospitalares, com diferentes conotações: (1) desfechos coronários recorrentes não fatais (infarto, reinfarto ou angina refratária); que representam a complexidade do processo de instabilização coronária; (2) óbito cardiovascular, que representa a incapacidade do organismo de se adaptar ao evento miocárdico isquêmico.

Registrou-se infarto não fatal como a elevação consistente de troponina T ou I, acima dos limites previamente descritos, em pacientes cujos valores estavam negativos nas primeiras 24 horas. Para pacientes com infarto na admissão, um novo pico de CK-MB ($\geq 50\%$ do valor prévio e acima do valor normal) foi necessário para a definição de um reinfarto. Elevação de marcadores de necrose relacionados ao procedimento percutâneo ou cirurgia de revascularização não foram registrados como um novo evento. Definiu-se angina refratária como dor precordial recorrente, com pelo menos dois episódios, a despeito do uso de nitrato e controle do duplo produto. Definiu-se morte cardiovascular como morte súbita ou internamento cardiovascular seguido de morte.

Análise dos Dados

Variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. Variáveis numéricas foram expressas em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil nos casos de fuga importante à distribuição normal. Analisou-se a normalidade das variáveis através do teste estatístico de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis numéricas foram comparadas com teste *t* de Student não pareado ou Mann-Whitney e categóricas com teste do qui-quadrado ou exato de Fisher.

Foram construídas curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dos valores dos escores GRACE e SYNTAX para predição dos desfechos de eventos recorrentes não fatais e óbito cardiovascular, sendo as áreas abaixo da curva (estatística-C) comparadas pelo teste de Hanley-McNeil. Significância estatística foi definida por $p < 0,05$. SPSS Statistical Software (versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) e MedCalc Software (versão 12.3.0.0, Mariakerke, Bélgica) foram utilizados para análise dos dados.

Cálculo do Tamanho Amostral

A amostra foi dimensionada para oferecer poder estatístico para a comparação das estatísticas-C do SYNTAX versus GRACE: para obter um poder estatístico de 80% (alfa unicaudal de 0,05) na detecção de 0,05 de superioridade da estatística-C (por exemplo, 0,65 versus 0,70), seria necessário incluir 192 pacientes na análise.

Tabela 1 - Características clínicas e desfechos na amostra

Características clínicas	
Tamanho amostral	365
Idade (anos)	64 ± 14
Sexo masculino	210 (58%)
Isquemia no eletrocardiograma	166 (46%)
Apresentação clínica	
Angina instável	98 (27%)
Infarto sem supradesnível do ST	196 (54%)
Infarto com supradesnível do ST	71 (19%)
Troponina positiva	232 (64%)
Triarterial ou tronco de coronária esquerda	131 (36%)
Creatinina sérica (mg/dL)	1,0 ± 0,7
Fração de ejeção < 45%	45 (13%)
Classe de Killip > 1	51 (14%)
Escore GRACE *	117 (90–140)
Escore SYNTAX *	9 (2,5–20)
Óbito cardiovascular	16 (4,4%)
Eventos recorrentes não fatais	39 (11%)

IAMSSST: Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supradesnível do Segmento ST; IAMCSST: Infarto Agudo do Miocárdio Com Supradesnível do Segmento ST; *: variável exposta como mediana e intervalo interquartil.

Resultados

Descrição da Amostra

Durante o período do estudo, foram incluídos no registro 822 pacientes, sendo que 370 foram submetidos a procedimento de coronariografia, sendo 5 excluídos pois possuíam cirurgia de revascularização prévia. Dos 365 pacientes analisados, a média de idade foi de 64 ± 14 anos, com 58% indivíduos do sexo masculino, sendo 19% portadores de infarto do miocárdio com supradesnívelamento de segmento ST. Doença coronariana com comprometimento triarterial ou de tronco de coronária esquerda esteve presente em 36% da amostra.

A mediana do escore SYNTAX foi de 9 (IIQ = 2,5–20) e do GRACE foi de 117 (IIQ = 90–144). Ao analisarmos os tercís de risco previstos no escore SYNTAX,¹¹ 81% dos pacientes apresentou valor baixo (0 a 22), 10% demonstrou valor intermediário (23 a 32) e apenas 8,5% apresentou valor elevado (≥ 33). Em relação ao escore GRACE,¹⁰ 44% apresentaram risco baixo (< 109), 28% risco intermediário (110 a 139) e 29% alto risco (≥ 140).

A incidência de óbito cardiovascular durante a internação foi 4,4% (16 pacientes) e de eventos isquêmicos não fatais foi 10,7% (39 pacientes). Demais características clínicas estão descritas na Tabela 1.

Predição de Desfechos por Escore

Para o desfecho óbito cardiovascular, ambos os escores — SYNTAX e GRACE — apresentaram capacidade discriminatória, com estatísticas-C similares: 0,80 (95%IC: 0,70–0,92) e 0,89 (95%IC: 0,81–0,96), respectivamente — $p=0,19$ — Figura 1A. Quando os escores foram divididos em tercís de risco, ambos os escores apresentaram aumento de mortalidade no terceiro tercil: respectivamente, 2,4%, 2,7% e 30% no SYNTAX ($p < 0,001$) e 0%, 0,9% e 12% no GRACE ($p < 0,001$) — Figura 2, painéis A e B.

Em relação aos eventos recorrentes não fatais, o escore SYNTAX apresentou valor preditor (estatística-C = 0,64; 95%IC: 0,55–0,73), porém o escore GRACE não mostrou associação com esse tipo de desfecho (estatística-C = 0,50; 95%IC: 0,40–0,61) — $p=0,027$ — Figura 1B. Quando os escores foram divididos em tercís de risco, o SYNTAX apresentou aumento de desfechos nos dois tercís superiores (8,4%, 22% e 22%, respectivamente, $p = 0,007$), porém o GRACE não apresentou variação (9,6%, 9,3% e 13%, respectivamente, $p = 0,57$) — Figura 2, painéis C e D.

Características Clínicas Versus Tipo de Desfecho

Pacientes que evoluíram para óbito apresentaram tendência a características clínicas de maior risco, comparados aos sobreviventes. Houve diferença significativa entre os dois grupos quanto a creatinina ($3,24 \pm 2,6$ e $1,15 \pm 0,6$; $p < 0,001$), sinais de insuficiência ventricular esquerda aguda (58% e 12%, $p < 0,001$) e troponina positiva (100% e 72%, $p = 0,007$), com tendência a diferença em idade, eletrocardiograma isquêmico e pressão arterial — Tabela 2. Por outro lado, não houve qualquer diferença dessas

Artigo Original

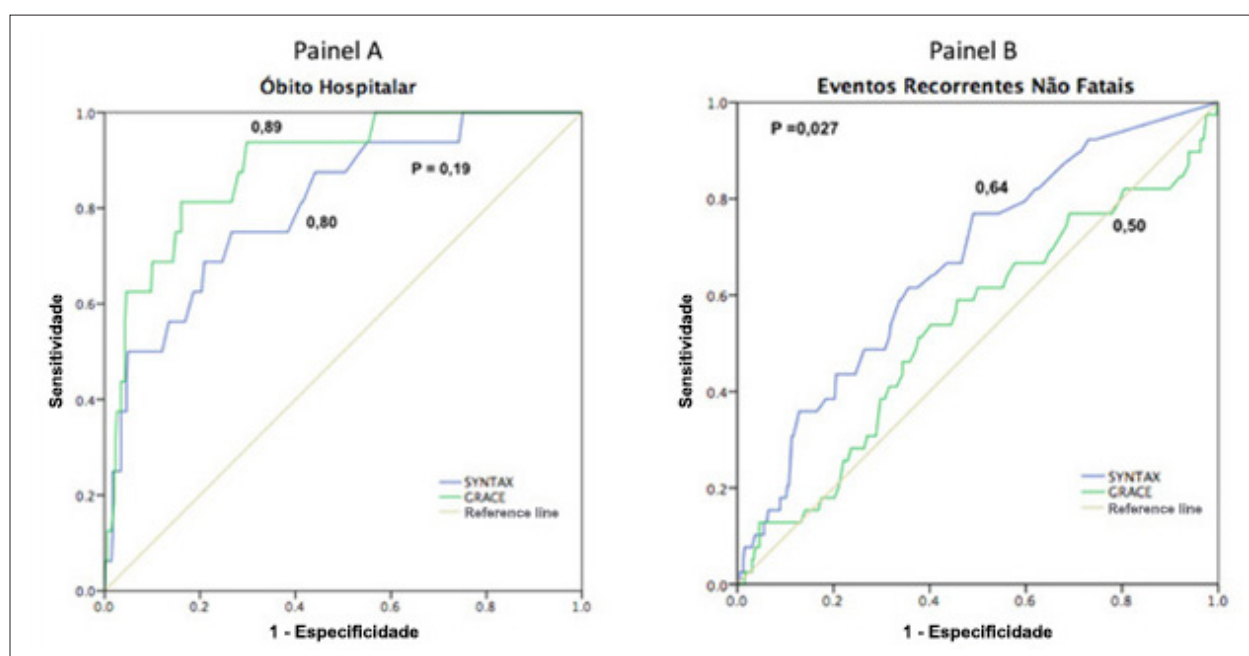


Figura 1 – Estatística-C da predição de óbito cardiovascular e eventos recorrentes não fatais, evidenciando a acurácia de cada escore em relação ao tipo de desfecho.

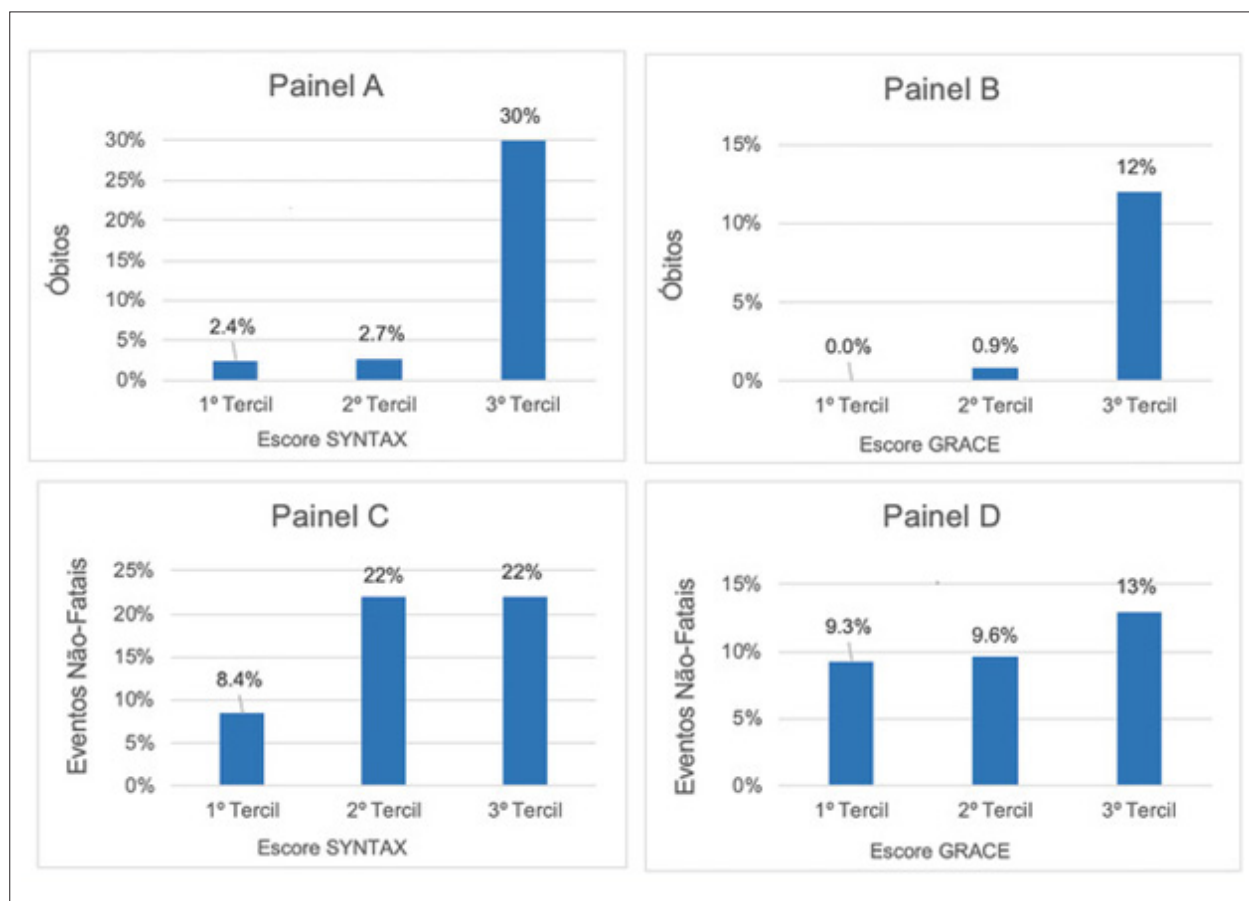


Figura 2 – Distribuição de desfechos por tercis dos escores SYNTAX e GRACE. Apresentado valor de $p < 0,001$ no Painel A; $p < 0,001$ no Painel B; $p = 0,007$ no Painel C; e $p = 0,565$ no Painel D.

Tabela 2 - Comparação das características clínicas entre pacientes que apresentaram morte ou sobreviveram ao evento

Variáveis	Óbito	Sobrevida	Valor de p
Tamanho amostral	19	346	
Idade	78 ± 10	63 ± 13	< 0,001
Pressão arterial sistólica	139 ± 32	153 ± 28	0,06
Frequência cardíaca	89 ± 20	79 ± 18	0,03
Creatinina	3,24 ± 2,6	1,15 ± 0,6	<0,001
Killip > 1	9 (48%)	42 (12%)	<0,001
Troponina positiva	19 (100%)	248 (72%)	0,007
ECG isquêmico	10 (53%)	116 (34%)	0,08

características entre pacientes que evoluíram com evento não fatal versus pacientes livres de evento – Tabela 3.

Ao avaliarmos o evento óbito, a maioria daqueles que apresentaram o desfecho possuíam doença obstrutiva triarterial e/ou comprometimento de tronco de coronária esquerda (81%). Nos sobreviventes, apenas 25% tinha doença triarterial ou de tronco, seguidos de 22% com obstrução de dois vasos, 29% com obstrução de um vaso e 24% livres de lesão obstrutiva ($p = 0,01$). Naqueles que apresentaram desfechos não fatais, a proporção de livres de coronariopatia obstrutiva, obstrução de um vaso, dois vasos, triarterial/tronco de coronária esquerda foram de 7,7%, 23%, 26% e 44%, respectivamente, comparados a 25%, 29%, 21% e 25%, respectivamente, nos indivíduos livres de eventos ($p = 0,04$).

Discussão

O presente estudo propõe um maior refinamento na predição de risco em portadores de síndrome coronariana aguda (SCA). Demonstrou-se que tanto o paradigma clínico (GRACE) como o anatômico (SYNTAX) apresentaram boa capacidade preditora para óbito. Porém, apenas o modelo anatômico foi capaz de prever eventos recorrentes não fatais. Essa demonstração de que os escores habitualmente utilizados no manejo clínico de portadores de SCA podem possuir uma predileção por diferentes desfechos, até o momento, não havia sido descrita na literatura.

Sabe-se que extensão anatômica da doença coronária é um preditor independente de progressão de placa e eventos coronarianos recorrentes.¹² Ao avaliarmos o mesmo modelo

preditor angiográfico utilizado nesta coorte, estudo prévio com tomografia de coerência ótica demonstrou maior frequência de características compatíveis com vulnerabilidade de placa (placa rica em conteúdo lipídico, fibroateroma de capa fina, ruptura de placa na lesão culpada e múltiplas placas rotas no vaso culpado) em pacientes portadores de SCA com escore SYNTAX mais elevado (≥ 16), do que em tercís do escore baixo (< 9) e intermediário (entre 9 e 16).¹³

Outro estudo realizado em portadores de SCA demonstrou que o escore SYNTAX é um preditor independente de recorrência de infarto, com o melhor valor de SYNTAX de 11 para predição desse desfecho nessa população.¹⁴ Além disso, o mesmo grupo demonstrou que quanto maior o valor de SYNTAX após a intervenção percutânea, denominada SYNTAX residual, maior a ocorrência de desfechos fatais e não fatais em 30 dias e 1 ano, com valores preditivos e acurácia discriminatória semelhantes ao escore SYNTAX basal (pré-tratamento).¹⁵ Nosso estudo demonstrou que o escore SYNTAX é um razoável preditor de eventos recorrentes não fatais, estando em consonância com as evidências que associam a carga de doença aterosclerótica a esse tipo de desfecho.

O escore GRACE é um modelo extensamente estudado na predição de eventos cardiovasculares maiores em diversos cenários de SCA.^{16–18} Apesar disso, há uma paucidade de dados na literatura que avaliem a acurácia preditora desse escore para desfechos não fatais de maneira isolada. A maioria dos trabalhos está associada à predição de eventos combinados (*Major adverse cardiac events* ou, na sigla em inglês, MACE). As variáveis clínicas presentes nesse modelo refletem o grau de vulnerabilidade do paciente frente ao insulto apresentado

Tabela 3 - Comparação das características clínicas entre pacientes que apresentaram desfecho não fatal versus os livres de desfecho

	Desfecho	Sem desfecho	Valor de p
Tamanho amostral	39	346	
Idade	68 ± 13	64 ± 13	0,05
Pressão arterial sistólica	159 ± 30	152 ± 28	0,15
Frequência cardíaca	74 ± 19	80 ± 18	0,06
Creatinina	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,7	0,058
Killip > 1	5 (13%)	46 (14%)	0,82
Troponina positiva	30 (77%)	237 (73%)	0,58
ECG isquêmico	16 (41%)	110 (34%)	0,36

Artigo Original

em uma SCA e, apesar de predizer complexidade anatômica, esse modelo não possui uma boa acurácia preditora, conforme dados previamente demonstrados por nosso grupo.¹⁹⁻²¹ O trabalho atual não foi capaz de demonstrar associação entre o escore GRACE e a ocorrência de novos eventos isquêmicos não fatais.

Do ponto de vista mecanicista, a diferença entre os achados dos referidos escores pode ser interpretada através das características das variáveis que cada um analisa. O escore GRACE utiliza em sua composição variáveis relacionadas ao aspecto clínico do paciente e, de certo modo, se associa ao potencial risco de instabilidade de uma ampla gama de pacientes. No entanto, não se correlaciona diretamente com a instabilidade coronariana, uma vez que, pela sua composição, não é possível identificar com propriedade a gravidade das lesões existentes. Por outro lado, o escore SYNTAX, utilizado como o paradigma anatômico, se baseia justamente na gravidade das lesões coronarianas existentes e consegue preencher a lacuna deixada pelo escore anterior.

Ademais, novos eventos coronarianos (recorrência de SCA) potencialmente influenciam a predição de mortalidade, pois infarto causa morte. Por outro lado, óbito cardiovascular como evento inicial não teria como influenciar a ocorrência de evento recorrente subsequente. Essa óbvia observação reforça a lógica dos nossos resultados de que quando eventos recorrentes são preditos, morte também é (escore SYNTAX); porém, a predição de morte decorrente de um insulto cardíaco não garante predição de eventos isquêmicos recorrentes (escore GRACE). Trata-se de um estudo gerador de hipótese, que evidenciou a eventual necessidade de discriminar os desfechos decorrentes de uma SCA, definindo uma utilidade prática para os modelos preditores clínico e anatômico. A utilização de desfechos combinados surgiu nos grandes registros e ensaios clínicos para resolver potenciais limitações de poder estatístico. No entanto, esse método institui um mesmo peso para desfechos diversos, não distinguindo a significância relativa de cada um.²² As implicações práticas deste estudo residem na necessidade de avaliarmos, dentro do contexto clínico-anatômico, a probabilidade isolada dos diferentes desfechos, além de reconhecermos a limitação

do conhecimento de dados clínicos em predizer eventos coronarianos recorrentes. Isso poderia influenciar o processo de tomada de decisão para o tratamento de portadores de SCA, onde o risco clínico inicial habitualmente dita a magnitude do tratamento. Este estudo refuta essa prática, pois diante de um indivíduo com GRACE baixo, ainda haveria a possibilidade de haver um risco angiográfico elevado. Sendo assim, uma predição de eventos global, levando-se em consideração modelos preditores complementares e a predileção por desfechos diversos o melhor caminho para uma adequada estratificação de risco. Este estudo possui como principal limitação o seu tamanho amostral, podendo estar sujeito a erro tipo II. Além disso, apesar de utilizarmos dois escores frequentemente utilizados na prática clínica, ainda assim seria interessante uma avaliação comparativa dos demais escores clínicos e anatômicos para a predição de diferentes desfechos, sob o prisma dos paradigmas anatômico e clínico.

Conclusão

Em conclusão, o presente estudo indica que dados anatômicos contribuem para a predição de eventos recorrentes não fatais e óbito cardiovascular em SCA. Por outro lado, dados clínicos são capazes de predizer morte, mas não influenciam a probabilidade de desfechos não fatais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Viana MS, Correia VCA, Correia LCL; Obtenção de dados: Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Bagano GO, Fonseca LL, Kertzman LQ, Melo MV, Noya-Rabelo MM; Análise e interpretação dos dados: Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Bagano GO; Análise estatística: Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Fonseca LL, Kertzman LQ, Melo MV, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Bagano GO, Fonseca LL, Kertzman LQ, Melo MV, Noya-Rabelo MM, Correia LCL.

Referências

1. Kennedy RL, Harrison RF. Identification of patients with evolving coronary syndromes by using statistical models with data from the time of presentation. *Heart*. 2006;92(2):183-9.
2. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan M V., Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of Coronary Risk by SYNTAX and Derived Scores. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1219-30.
3. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3098-104.
4. Zhang YJ, Iqbal J, Campos CM, Klaveren D V., Bourantas C V., Dawkins KD, et al. Prognostic value of site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: Insights from the SYNTAX trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):423-32.
5. Farooq V, Van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381(9867):639-50.
6. Viana M dos S, Lopes F, Cerqueira Junior AM dos S, Suerdieck JG, Silva AB da, Silva ACB da, et al. Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6):527-32.
7. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem*. 2009;55(5):930-7.
8. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6.

9. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219–27.
10. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. The Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–53.
11. Farooq V, Head SJ, Kappetein AP, Serruys PW. Widening clinical applications of the SYNTAX Score. *Heart*. 2014;100(4):276–87.
12. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(2):143–9.
13. Saka K, Hibi K, Kozuma K, Maejima N, Okada K, Matsuzawa Y, et al. Relation Between the SYNTAX Score and Culprit Vessel Vulnerability in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Apr;8(4):496–8.
14. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2389–97.
15. Génereux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: The residual SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2165–74.
16. Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425.
17. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: A review. *Am Heart J*. 2013;165(4):441–50.
18. D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(3):507–14.
19. Barbosa CE, Viana M, Brito M, Sabino M, Garcia G, Maraux M, et al. Acurácia dos escores GRACE e TIMI na predição da gravidade angiográfica da síndrome coronariana aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(3):818–24.
20. Lacerda YF, Bagano GO, Correia VCA, Lopes FOA, Souza TMB, Fonseca LL, et al. Low accuracy of the grace score for anatomic stratification of patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. In: European Society of Cardiology Congress, August 2018, Munich-Germany. *Eur Heart J*. 2018;39(Suppl):763–4.
21. Avci BK, Ikitimur B, Tok OO, Cimci M, Erturk E, Omar TB, et al. The role of GRACE score in the prediction of high-risk coronary anatomy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Kardiol Pol*. 2015;73(8):592–7.
22. Armstrong PW, Westerhout CM. Composite End Points in Clinical Research: A Time for Reappraisal. *Circulation*. 2017;135(23):2299–307.



Minieditorial: Competência Prognóstica Distinta entre Modelo Clínico e Anatômico nas Síndromes Coronarianas Agudas: Comparação por Tipo de Desfecho

Short Editorial: Distinct Prognostic Competence between the Clinical and Anatomical Models in Acute Coronary Syndromes: Comparison by Type of Outcome

Roberto Coury Pedrosa¹ 

Departamento de Cardiologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Instituto do Coração Edson Saad - Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Eventos cardiovasculares, principalmente o infarto agudo do miocárdio, são as principais causas de morte no Brasil. Em alguns países europeus (por exemplo, França, Portugal, Itália), as taxas de mortalidade em 30 dias por infarto diminuíram nas últimas décadas, chegando a valores tão baixos quanto 3% a 5%. Isso reflete a organização da logística da saúde, incluindo atendimento pré-hospitalar, protocolos unificados, treinamento, regulação central e compromisso com o atendimento.¹ No Brasil, as taxas de mortalidade em 30 dias variam de 3% a 5% em centros avançados e 30% naqueles centros nos quais o atendimento não aplica as diretrizes recomendadas.² Essa disparidade geralmente reflete um sistema de saúde pública ainda deficiente que carece de fluxogramas diagnósticos, protocolos institucionais, regulação central ou profissionais capazes de interpretar o diagnóstico de infarto utilizando um eletrocardiograma (ECG). Infelizmente, ainda verificamos que muitos centros carecem de equipamentos nos setores de emergência (desfibrilador, materiais de intubação, ventiladores, eletrocardiografias, drogas vasoativas, monitores cardíacos, marcapassos temporários e drogas fibrinolíticas) e unidades coronarianas, além da falta de profissionais qualificados para fornecer o melhor tratamento.

O reconhecimento de que as síndromes coronarianas agudas (SCA) constituem uma doença heterogênea em relação ao prognóstico foi fundamental para a correta identificação de indivíduos de maior risco, que necessitam de intervenção mais intensiva.³ Foi demonstrado que nem todos os pacientes com SCA pertencem a categorias de risco alto ou muito alto; há uma porcentagem considerável composta por pacientes jovens sem fatores de risco clássicos que podem ser adequadamente classificados em categorias de risco intermediário ou mesmo baixo. Portanto, é importante identificar os pacientes de maior

risco que necessitam de tratamento mais intensivo. Estudos clínicos importantes contribuíram para a evolução da abordagem em pacientes com SCA.⁴⁻⁷ Atualmente, o foco emergente no envolvimento de fatores socioeconômicos no risco cardiovascular tem sido constantemente relatado.⁸

Nesta edição, Viana et al.⁹ apresentaram um estudo que comparou a capacidade preditiva dos escores SYNTAX¹⁰ e GRACE¹¹ em prever resultados isquêmicos não-fatais (infarto ou angina refratária) e morte cardiovascular durante a hospitalização de pacientes com SCA. Eles chamam atenção para o fato de que eventos isquêmicos não-fatais recorrentes representam o fenômeno de instabilidade da placa aterosclerótica, enquanto a morte após um evento isquêmico resulta da gravidade do insulto e da resistência do paciente. A natureza fisiopatológica diferente desses tipos de eventos pode fazer com que os dados clínicos e anatômicos tenham capacidades prognósticas diferentes, dependendo do tipo de desfecho. Se isso for verdade, a generalização do valor prognóstico em relação aos “desfechos cardiovasculares” seria comprometida, tornando necessário individualizar a previsão de cada modelo para o tipo de desfecho. Considerando a justificativa da escassez de estudos dessa natureza relatados na literatura com o objetivo de responder a essa pergunta, os autores realizaram um estudo serial de casos consecutivos entre 2007 e 2014 em um hospital terciário no Brasil, com o objetivo de avaliar e comparar o valor prognóstico de dados clínicos e anatômicos em relação a resultados fatais e não-fatais em pacientes com SCA. Os pacientes admitidos consecutivamente com SCA submetidos à angiografia coronariana foram recrutados. O escore SYNTAX foi utilizado como modelo anatômico e o escore GRACE como modelo clínico. Dos 365 pacientes analisados, a média de idade foi de 64 ± 14 anos, sendo 58% do sexo masculino, 19% dos quais com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Doença coronariana triarterial ou doença da coronária esquerda estava presente em 36% da amostra.

A mediana do escore SYNTAX foi 9 (IIQ = 2,5–20) e a mediana do escore GRACE foi de 117 (IIQ = 90–144). Ao analisar os tercis de risco previstos pelo escore SYNTAX, 81% dos pacientes apresentaram valor baixo (0 a 22), 10% apresentaram valor intermediário (23 a 32) e apenas 8,5% apresentaram valor alto (≥ 33). Em relação ao escore GRACE, 44% apresentaram baixo risco (<109), 28% risco intermediário (110 a 139) e 29% alto risco (≥ 140). Entre os 365 indivíduos, houve uma incidência de 4,4% de óbito hospitalar e 11% de desfechos isquêmicos não-fatais. Para morte cardiovascular, ambos os escores - SYNTAX e GRACE - apresentaram capacidade

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Infarto do Miocárdio; Síndrome Coronariana Aguda; Saúde Pública; Organização e Administração; Cuidados Médicos; Equipamentos para Diagnóstico; Medição de Risco; Intervenção Coronária Percutânea.

Correspondência: Roberto Coury Pedrosa •

Departamento de Cardiologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Instituto do Coração Edson Saad – UFRJ - Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255. CEP 21941-913, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: coury@hucff.ufrj.br,

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200758>

discriminatória, com estatística-C semelhante: 0,80 (IC95%: 0,70-0,92) e 0,89 (IC95% 0,81-0,96), respectivamente, com $p = 0,19$. Quanto aos desfechos isquêmicos não-fatais, o escore SYNTAX apresentou um valor preditivo (estatística-C = 0,64; IC 95% 0,55-0,73); entretanto, o escore GRACE não mostrou associação com esse tipo de desfecho (estatística-C) = 0,50; IC95%: 0,40-0,61), com $p = 0,027$.

Em conclusão, os autores propõem um refinamento adicional na previsão de risco em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA). Tanto o paradigma clínico (GRACE) quanto o anatômico (SYNTAX) demonstraram ter uma boa capacidade preditiva de morte. Entretanto, apenas o modelo anatômico foi capaz de prever eventos não-fatais recorrentes. Essa demonstração de que os escores comumente utilizados no manejo clínico de pacientes com SCA pode ter predileção por desfechos diferentes não foi descrita na literatura até o momento.

No entanto, a interpretação desses resultados deve considerar a presença de um erro do tipo β nesta análise, devido ao pequeno número de pacientes com eventos de morte (19 óbitos em 365 pacientes). Os fatores de confusão não-controlados e a incerteza introduzida por uma grande diferença no terceiro tercil foram observados em ambos os escores para o evento de morte. O desenho do presente estudo (série de casos), com coleta retrospectiva de dados, representa uma amostra parcial da população de pacientes hospitalizados por SCA, compreendendo uma subpopulação submetida à angiografia coronariana, não representando, portanto, o cenário real da população de SCA atendida em hospital, mas um subgrupo selecionado com o melhor prognóstico para o qual o médico assistente indicou a realização de uma angiografia coronariana. A análise dos dados foi realizada com base em relatos, e os dados de imagem não foram obtidos pela revisão das imagens e dos achados. Por fim, estudou-se uma população em diferentes estágios evolutivos pós-SCA, sendo adotado o exame de angiografia coronariana como referência.

Da mesma forma, reconhecemos que, apesar de sua utilidade, os escores de risco tendem a superestimar o mesmo,¹² além de apresentar poder limitado de discriminação entre indivíduos de alto e baixo risco. Eles superestimam o risco porque às vezes são derivados da população em geral e outras vezes de populações específicas. Há uma dificuldade em estratificar o risco por meio de escores, uma vez que a maioria dos eventos continua ocorrendo em pacientes considerados de baixo risco ou risco intermediário. As limitações dos escores de risco resultam da fisiopatologia da própria SCA. Estudos de randomização mendeliana, estudos de coorte longitudinal com populações jovens, além de estudos realizados em autópsias, demonstraram que a exposição ao risco de aterosclerose ocorre

precocemente, varia em intensidade ao longo da vida e inclui fatores genéticos e ambientais não considerados nos escores. Uma única medida de fatores de risco no indivíduo adulto com SCA falha na quantificação da exposição ao risco dependente do tempo. O risco da doença seria expresso com mais precisão, devido à exposição cumulativa a todos esses determinantes de risco ao longo da vida.¹³

É importante observar que, no processo dinâmico do estabelecimento do risco no paciente no qual há suspeita e / ou confirmação de SCA, os critérios clínicos são de suma importância, conseguindo identificar, sem qualquer outro recurso, os pacientes de maior risco para a ocorrência de morte ou eventos isquêmicos recorrentes. A avaliação clínica continuada é sempre essencial, seja devido a complicações abruptas que exigem mudanças rápidas de conduta ou à necessidade de critérios clínicos ajustados ao caso. A criação e atualização da avaliação de variáveis clínicas que podem prever o risco de resultados adversos em momentos bem definidos no tempo são necessárias, principalmente em termos de custo-efetividade.

Utilizando apenas elementos clínicos, podemos definir pacientes de alto risco para eventos cardíacos maiores, tanto a curto quanto a longo prazo, pelas características de seus sintomas, histórico pessoal e exame físico. No entanto, quatro variáveis sempre parecem significativas ao tentar prever a morte após SCA. Variáveis clínicas: idade, disfunção renal (expressa pela creatinina sérica), histórico de IAM prévio, diabetes mellitus - que indica uma disfunção fisiológica global caracterizada por glicemia elevada - e os dados de disfunção ventricular esquerda.

Portanto, na presença de SCA, na maioria dos casos, é a suspeita clínica inicial que fornece a melhor terapia e o prognóstico. Nas atuais condições socioeconômicas, a avaliação na chegada do paciente ao hospital é a que apresenta maior possibilidade de efetividade junto à doença.

Novamente, enfatizamos que esses “escores” devem servir como guias, e não como “amarras”, para o nosso julgamento clínico, com o último sendo capaz de fazer uso das informações existentes para escolher a melhor alternativa para o paciente. Esses escores devem estar abertos a interpretações e opções de tratamento que podem ser limitadas por recursos financeiros. Um diagnóstico precoce, juntamente com um bom tratamento e reabilitação cardíaca, promove uma boa recuperação do paciente.

Em nosso contexto, mudanças na melhora organizacional, bem como na educação do paciente, profissionais do atendimento de emergência e coordenação com agentes do sistema de saúde público ou privado resultarão em uma diminuição significativa da mortalidade por SCA.

Referências

1. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015; 132(17):1667-78.
2. Matos LN, Carvalho AC, Gonçalves Jr I, Barbosa A, Tarkieltaub E, Moreno AC, et al. Pharmacoinvasive therapy in STEMI patients in emerging countries, different from the developed world, could decrease mortality compared to usual treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10 Suppl):E61-E76.
3. Bruyninckx R, Aertgeerts B, Bruyninckx P, Buntinx F. Signs and symptoms in diagnosing acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: a diagnostic meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2008; 58(547):e1-e8.
4. Varma C, Brecker S. Predictors of mortality in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358 (9292):1473-4. Erratum in: *Lancet*. 2002; 359 (9312):1160.

5. Kanamasa K, Ishikawa K, Hayashi T, Hoshida S, Yamada Y, Kawarabayashi T, et al. South Osaka Acute Coronary Syndrome Study Group. Increased cardiac mortality in women compared with men in patients with acute myocardial infarction. *Intern Med.* 2004;43(10):911-8.
6. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, Jiménez-Navarro M, Rouleau JL, Flaker GC, et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2273-9.
7. Andrés E, Cordero A, Magán P, Alegría E, León M, Luengo E, et al. Long-term mortality and hospital readmission after acute myocardial infarction: an eight-year follow-up study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(5):414-20.
8. Molshatzki N, Drory Y, Myers V, Goldbourt U, Benyamini Y, Steinberg DM, et al. Role of socioeconomic status measures in long-term mortality risk prediction after myocardial infarction. *Med Care.* 2011;49(7):673-8.
9. Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Bagano GO, Fonseca LL et al. Prognostic Contrast between Anatomical and Clinical Models Regarding Fatal and Non-Fatal Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(2):219-225.
10. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan M V., Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of Coronary Risk by SYNTAX and Derived Scores. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(14):1219-30.
11. Avci BK, Ikitimur B, Tok OO, Cimci M, Erturk E, Omar TB, et al. The role of GRACE score in the prediction of high-risk coronary anatomy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Kardiol Pol.* 2015;73(8):592-7.
12. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, DeYoung P, Wong GC, Rose B, Grondin FR, Gallo R, Tan M, Casanova A, Eagle KA, Yan AT on behalf of the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2). Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J* 2009;158(3):392-8.
13. Blaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease? Clinical risk scores are not sufficient to define primary prevention treatment strategies among asymptomatic patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):398-408.



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

Revascularização Completa Versus Tratamento da Artéria Culpada no Infarto com Supradesnivelamento do Segmento ST: Registro Multicêntrico

Complete Revascularization Versus Treatment of the Culprit Artery Only in ST Elevation Myocardial Infarction: A Multicenter Registry

Julia Cremona Cadore,¹ Mariana Vargas Furtado,² Rogério Tadeu Tumelero,⁶ Alexandre Pereira Tognon,⁶ Ana Maria Krepsky,¹ Denis Cadore,³ Karen Brasil Ruschel,² Julia Caldas Bedin,⁴ Thais Conte,⁴ Carisi Anne Polanczyk⁵

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - PPG Ciências Cardiovasculares: Cardiologia,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde,² Porto Alegre, RS - Brasil

Universidade de Passo Fundo,³ Passo Fundo, RS - Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina,⁴ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁵ Porto Alegre, RS - Brasil

Associação Hospitalar Beneficente São Vicente de Paulo,⁶ Passo Fundo, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: São restritos os dados sobre o manejo e o prognóstico dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) com acometimento multiarterial no Brasil, o que mostra a necessidade de investigar as estratégias de revascularização disponíveis.

Objetivo: Avaliar os desfechos relacionados à revascularização completa em comparação com o tratamento da artéria culpada em pacientes multiarteriais com IAMCSST.

Métodos: Foi realizada um estudo de coorte prospectiva em dois centros de hemodinâmica do Sul do Brasil, com seguimento de 1 ano após a intervenção índice. O desfecho primário foi composto de óbito cardiovascular, reinfarto ou angina recorrente e secundários acidente vascular encefálico, parada cardiorrespiratória não fatal, sangramento maior ou necessidade de reintervenção. A probabilidade de ocorrência de desfechos foi comparada entre os grupos através de regressão logística binária. Considerou-se como estatisticamente significativo o valor de probabilidade < 0,05.

Resultados: Participaram 85 pacientes, com média de idade de 62±12 anos, sendo 61 (71,8%) do sexo masculino. Cinquenta e oito (68,2%) pacientes receberam a estratégia de revascularização completa e 27 (31,8%), a de revascularização incompleta. A chance de ocorrência tanto do desfecho primário quanto do secundário foi significativamente maior entre os indivíduos tratados com revascularização incompleta quando comparados com os tratados com estratégia completa [razão de chances (OR) 5,1, intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,6-16,1 vs. OR 5,2, IC95% 1,2-22,9, respectivamente], assim como os óbitos cardiovasculares (OR 6,4, IC95% 1,2-35,3).

Conclusão: Dados deste registro regional, de dois centros do Sul do Brasil, demonstram que a estratégia de revascularização completa esteve associada à redução significativa dos desfechos primário e secundário no seguimento de 1 ano quando comparada à estratégia de revascularização incompleta. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):229-237)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST/mortalidade; Estudos de Coortes; Hemodinâmica; Registros de Óbitos; Angina Pectoris; Acidente Vascular Cerebral; Parada Cardíaca; Intervenção Coronária Percutânea.

Correspondência: Carisi Anne Polanczyk •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: carisi.anne@gmail.com

Artigo recebido em 13/11/2018, revisado em 14/06/2019, aceito em 18/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180346>

Abstract

Background: Data on the management and prognosis of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and multivessel disease are limited in Brazil, showing that the available revascularization strategies should be investigated.

Objective: To assess the outcomes of complete revascularization versus treatment of the culprit artery only in patients with STEMI and multivessel disease.

Methods: A prospective cohort study was conducted at two medical centers in southern Brazil with a 1-year follow-up after the index procedure. The primary outcome was a composite of cardiac death, reinfarction, or recurrent angina, while the secondary outcome was stroke, nonfatal cardiac arrest, major bleeding, or need for reintervention. The probability of outcomes occurring was compared between the groups using binary logistic regression. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Eighty-five patients were included. Their mean age was 62 ± 12 years, and 61 (71.8%) were male. Fifty-eight (68.2%) were treated with complete revascularization and 27 (31.8%) with incomplete revascularization. The chance of both the primary and secondary outcomes occurring was significantly greater among patients treated with incomplete revascularization when compared to those treated with complete revascularization (odds ratio [OR] 5.1, 95% confidence interval [CI] 1.6-16.1 vs. OR 5.2, 95% CI 1.2-22.9, respectively), as well as cardiac death (OR 6.4, 95% CI 1.2-35.3).

Conclusion: Registry data from two centers in southern Brazil demonstrate that the complete revascularization strategy is associated with a significant reduction in primary and secondary outcomes in a 1-year follow-up when compared to the incomplete revascularization strategy. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):229-237)

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction/mortality, Cohort Studies; Hemodynamic; Death Certificates; Angina Pectoris; Stroke; Heart Arrest; Death Certificates; Angina Pectoris; Stroke; Heart Arrest; Percutaneous Coronary Interventions.

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

Introdução

O infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) constitui um problema de extrema relevância em saúde pública,¹ apresentando alta taxa de mortalidade caso não seja tratado adequadamente.² Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam doença arterial coronariana (DAC) multiarterial,³⁻⁴ sendo o prognóstico ainda mais desfavorável.⁵

As opções terapêuticas para esse grupo mais complexo incluem intervenção coronariana percutânea (ICP) primária na artéria culpada pelo infarto (ACI) e ICP nas demais estenoses somente na presença de isquemia espontânea ou achados de risco em testes não invasivos (revascularização incompleta – RI); ICP multiarterial no momento da ICP primária (revascularização completa – RC); ICP primária na ACI e tratamento estadiado das demais estenoses (RC estadiada). Estudos iniciais demonstraram resultados conflitantes.⁶ O estudo PRAMI (*Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction*), no entanto, trouxe uma mudança nesse paradigma, na medida em que demonstrou o benefício da ICP multiarterial comparada com a ICP primária apenas da ACI.⁷ Outros ensaios clínicos reforçaram a hipótese de que uma estratégia de RC poderia ser benéfica e segura em pacientes selecionados com IAMCSST.⁸⁻¹⁰

Com base nesses achados, o American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA), em 2015, atualizaram a recomendação anterior, sendo, então, factível tanto a RC quanto a abordagem estadiada na ocasião da ICP primária em pacientes hemodinamicamente estáveis.⁴ A diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), de 2017, segue a mesma orientação.¹¹ Já a diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), de 2015, considera razoável o tratamento de estenose grave de menor complexidade localizada no sistema coronário relacionado ao vaso infartado.¹² Por outro lado, salienta que estes pacientes

apresentam maior propensão à ocorrência de novos eventos coronários no período de 1 ano, sugerindo, então, que as estenoses coronárias graves não relacionadas diretamente ao procedimento índice devam ser abordadas em um segundo tempo, de forma estadiada.¹²

Neste estudo, objetivamos avaliar os desfechos de vida real relacionados a RC versus tratamento da artéria culpada em pacientes multiarteriais com IAMCSST em dois hospitais da Região Sul do Brasil.

Método

Delineamento da Pesquisa

Estudo de registro, com pacientes hospitalizados por IAMCSST e DAC multiarterial em dois centros no Sul do Brasil. Foram coletados dados prospectivos no período de outubro de 2015 a março de 2016, com informações da internação hospitalar. Foram ainda coletados dados retrospectivos no período de janeiro a setembro de 2015, por revisão de prontuário médico. Os desfechos primário e secundário foram avaliados prospectivamente por contato telefônico mensal, durante 12 meses após alta hospitalar após evento índice.

Seleção de Pacientes

Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos e de ambos os sexos, admitidos nos hospitais supracitados no período de 6 meses, com o diagnóstico de IAMCSST, tratados com ICP primária e DAC multiarterial à cineangiocoronariografia – definida como presença de lesão igual ou superior a 70% pela análise visual da angiografia em duas ou mais projeções, em mais de uma artéria coronária. Pacientes encaminhados a esses hospitais para angioplastia de resgate após o uso de trombolíticos e que apresentavam DAC multiarterial também foram elegíveis.

Foram excluídos pacientes com cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) prévia, choque cardiogênico na admissão, indicação de CRM após angioplastia primária, lesão no tronco da coronária esquerda, lesão na artéria descendente anterior (ADA) proximal ou na artéria circunflexa proximal ou oclusão crônica em artéria não culpada pelo infarto (ANCI), os quais, pela avaliação da equipe assistente, se beneficiariam de cirurgia de revascularização.

Coleta de Dados

A coleta das informações pertinentes ao estudo ocorreu em formulário padronizado durante o período de hospitalização para o tratamento do evento agudo, incluindo características demográficas, exames realizados na emergência do hospital, resultado da cinecoronariografia, tratamento instituído, além dos dados de seguimento pelo período de 1 ano. As condutas adotadas durante o atendimento do paciente foram de responsabilidade da equipe assistencial, sem influência dos pesquisadores. A pesquisa se deu em conformidade com a resolução nº 466/2012 e foi aprovada pelos Comitês de Ética e Pesquisa de ambas instituições. Os pacientes incluídos prospectivamente assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) após o término do exame inicial (cinecoronariografia); para a coleta de dados retrospectivos, os pesquisadores assinaram o termo de sigilo de dados.

Seguimento e Desfechos de Interesse

A evolução e ocorrência dos desfechos intra-hospitalares foram avaliados durante a hospitalização e, posteriormente, através de busca ativa via contato telefônico e revisão de prontuário médico. O desfecho primário foi definido como a ocorrência de: (1) óbito por causa cardiovascular; (2) reinfarto – definido como recorrência da dor isquêmica (embora não seja imprescindível), nova elevação de segmento ST $\geq 0,1$ mV ou nova onda Q, no mínimo em duas derivações contíguas ou valor de marcadores séricos (troponina ou CK-MB) alterados (acima do limite superior do normal conforme valor de referência do laboratório local ou pelo menos 50% acima do valor do exame anterior); ou (3) angina recorrente – definida como retorno da dor, necessidade de uso de nitrato sublingual ou reinternação por angina recorrente.

O desfecho secundário foi composto de: (1) acidente vascular encefálico (AVE); (2) parada cardiorrespiratória (PCR) não fatal; (3) sangramento maior (definido como necessidade de transfusão sanguínea por queda de mais de 3 g/dL no exame de hemoglobina, e/ou hemoglobina abaixo de 10 g/dL, e/ou instabilidade hemodinâmica, e/ou prolongamento na internação por sangramento maior, e/ou AVE hemorrágico, ou (4) necessidade de reintervenção percutânea ou cirúrgica não programada.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada através do IBM SPSS Statistics, versão 22.0 para Windows. A idade e o tempo entre a ICP primária e o novo procedimento foram descritas como média $\pm$ desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa. As distribuições das variáveis numéricas foram comparadas entre

os grupos tratados com RC ou apenas da lesão culpada pelo infarto utilizando-se análise de variância com um critério de classificação e, das variáveis categóricas, utilizando-se o qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade ou teste exato de Fischer quando adequado. A chance de ocorrência de desfecho primário, secundário e óbito por qualquer causa foi comparada entre os grupos acima descritos utilizando-se regressão logística binária. Na análise multivariável, os modelos foram comparados entre si utilizando-se o teste da razão de verossimilhança. As curvas de Kaplan-Meier para IAMCSST foram calculadas para RC e RI. As diferenças na taxa de sobrevida foram avaliadas pelo teste log-rank. As razões de chance foram descritas com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Considerou-se como estatisticamente significativos testes com valor de probabilidade $< 0,05$.

Resultados

No período de janeiro de 2015 a março de 2016, foram admitidos nas emergências dos dois centros 248 pacientes com diagnóstico de IAMCSST; destes, 85 (34,3%) pacientes apresentavam DAC multiarterial.

Do total de 85 pacientes, 58 (68,2%) receberam estratégia de RC e 27 (31,8%) receberam estratégia de revascularização apenas da ACI. A idade média foi 62 ± 12 anos, e 61 (71,8%) participantes eram do sexo masculino. O infarto de parede inferior ocorreu em 42 (49,4%) pacientes, seguido pelo infarto de parede anterior em 37 (43,5%). Os pacientes classificados como Killip I na admissão foram 71 (83,5%) e 67 (78,8%) apresentavam doença coronária biarterial. A ADA foi a responsável pelo infarto em 32 (37,6%) casos, em 36 (42,4%), a lesão foi considerada relacionada ao infarto e 17 (20,0%) pacientes não apresentavam lesões significativas nessa artéria, conforme descrito na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas estratégias de revascularização em nenhuma das características analisadas, incluindo o tempo porta-balão entre os grupos.

Intervenção Coronariana

Dos 58 pacientes que receberam estratégia de RC, 6 (10,3%) realizaram tratamento completo no evento índice – todos apresentavam doença biarterial, sendo o tratamento da ANCI em 4 pacientes para o ramo diagonal e em 2 pacientes, para ADA. Os demais 52 pacientes realizaram o tratamento da ANCI de forma estadiada, sendo 38 na mesma internação e 14 em internação posterior. O tempo médio entre a ICP primária e o novo procedimento foi de 13 ± 11 dias (variando entre 3 e 40 dias). Os detalhes referentes ao tratamento (ICP e terapia medicamentosa) estão descritos na Tabela 2.

Stents convencionais foram implantados em 76 (89,4%) pacientes. Todos receberam dupla antiagregação e estatina nas primeiras 24 horas. O uso de glicoproteína IIb/IIIa ocorreu em 23 (27,1%) casos. Com relação ao escore SYNTAX, 41 (48,2%) pacientes apresentaram escore baixo, enquanto 44 (51,8%) apresentaram escore moderado. Não houve casos com escore SYNTAX alto e não se observou diferença estatisticamente significativa entre as duas estratégias de revascularização quanto à distribuição do escore.

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas da população em estudo (n = 85)

		Estratégia de revascularização			p
		Global	Completa	Incompleta	
Centro					0,43
	1	28 (32,9%)	17 (60,7%)	11 (39,3%)	
	2	57 (67,1%)	41 (71,9%)	16 (28,1%)	
Idade (anos)		62±12	62,7±12	60,6±13	0,46
Sexo masculino		61 (71,8%)	42 (72,4%)	19 (74,0%)	0,99
Raça branca		80 (94,1%)	55 (94,8%)	25 (92,6%)	0,99
História prévia					
	HAS	54 (63,5%)	37 (63,8%)	17 (63,0%)	0,99
	DM	22 (25,9%)	14 (24,1%)	8 (29,6%)	0,79
	Tabagismo	26 (30,6%)	21 (36,2%)	5 (18,5%)	0,16
	DAC prévia	10 (11,8%)	5 (8,6%)	5 (18,5%)	0,34
Localização do IAM					0,94*
	Anterior	37 (43,5%)	26 (44,8%)	11 (40,7%)	
	Inferior	42 (49,4%)	28 (48,3%)	14 (51,9%)	
	Lateral	6 (7,1%)	4 (6,9%)	2 (7,4%)	
BRE		4 (4,7%)	2 (3,4%)	2 (7,4%)	0,80*
Nº de estenoses					0,87
	2	67 (78,8%)	46 (79,3%)	21 (77,8%)	
	3	18 (21,1%)	12 (20,7%)	6 (22,2%)	
ADA					0,28
	Culpada	32 (37,6%)	22 (37,9%)	10 (37,0%)	
	Não culpada	36 (42,4%)	27 (46,6%)	9 (33,3%)	
	Sem lesão	17 (20,0%)	9 (15,5%)	8 (29,6%)	
FEVE < 50%		41 (48,2%)	25 (43,1%)	16 (59,3%)	0,25
Killip					0,62*
	1	71 (83,5%)	50 (86,2%)	21 (77,8%)	
	2	7 (8,2%)	4 (6,9%)	3 (11,1%)	
	3	7 (8,2%)	4 (6,9%)	3 (11,1%)	

Valores expressam média ± desvio padrão ou frequência absoluta e relativa.

p: valor de probabilidade; para idade, análise de variância; demais, qui-quadrado de Pearson ou *teste exato de Fischer.

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; BRE: bloqueio de ramo esquerdo;

ADA: artéria descendente anterior; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Desfechos Clínicos

A mortalidade geral foi de 8,2%, sendo que 86% dos óbitos ocorreram no período intra-hospitalar. A chance de ocorrência tanto do desfecho primário quanto do secundário foi significativamente maior entre os indivíduos tratados com RI quando comparados com aqueles tratados com RC [razão de chances (OR) 5,1, intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,6-16,1 vs. OR 5,2, IC95% 1,2-22,9], respectivamente. Se analisada isoladamente a chance de óbito cardiovascular, o resultado foi semelhante (OR 6,4, IC95% 1,2-35,3), conforme descrito na Tabela 3. Os óbitos ocorreram predominantemente no período intra-hospitalar, com apenas um paciente na estratégia de RI na fase tardia.

Conforme descrito na Tabela 4, observou-se, na análise multivariável, que a RC estava associada a menor chance de ocorrência dos desfechos primário e secundário independente de sexo, idade, diabetes mellitus, lesão na descendente anterior como culpada pelo infarto, presença de lesão na descendente anterior e fração de ejeção < 50%. Ainda, a RC estava associada a menor chance de ocorrência do desfecho primário independente da parede ventricular acometida e da extensão da doença coronária. As curvas de Kaplan-Meier indicaram menor sobrevida em pacientes com doença coronariana multiarterial pós-IAMCSST submetidos a RI em um período de 12 meses (p = 0,017) (Figura 1).

Tabela 2 – Intervenção coronariana e terapia medicamentosa (n = 85)

	Estratégia de revascularização			p
	Global	Completa	Incompleta	
Trombolítico prévio	3 (3,5%)	3 (5,2%)	0	0,57*
Tipo de stent				0,30*
Convencional	76 (89,4%)	50 (86,2%)	26 (96,3%)	
Farmacológico	9 (10,6%)	8 (13,8%)	1 (3,7%)	
Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa	23 (27,1%)	14 (24,1%)	9 (33,3%)	0,53
Terapia clínica em 24h				
AAS	85 (100%)	58 (100%)	27 (100%)	-
Clopidogrel	85 (100%)	58 (100%)	27 (100%)	-
Estatina	85 (100%)	58 (100%)	27 (100%)	-
Betabloqueador	43 (50,6%)	26 (44,8%)	17 (63,0%)	0,19
IECA/BRA	40 (47,1%)	27 (46,6%)	13 (48,1%)	0,99
Nitrato	30 (35,3%)	20 (34,5%)	10 (37,0%)	0,99
Escore SYNTAX				0,34*
Baixo	41 (48,2%)	30 (51,7%)	11 (40,7%)	
Moderado	44 (51,8%)	28 (48,3%)	16 (59,3%)	
Alto	—	—	—	

Valores expressam média ± desvio padrão ou frequência absoluta e relativa.

p: valor de probabilidade; para idade, análise de variância; demais, qui-quadrado de Pearson ou *teste exato de Fischer.

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; BRE: bloqueio de ramo esquerdo;

ADA: artéria descendente anterior; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 3 – Desfechos clínicos e estratégia de revascularização (n = 85)

	Estratégia de revascularização			p
	Completa n (%)	Incompleta n (%)	OR (IC95%)	
Desfecho primário (composto)	6 (10,3%)	10 (37,0%)	5,10 (1,6-16,1)	0,005
Óbito Cardiovascular	2 (3,4%)	5 (18,5%)		
Reinfarto	—	—		
Angina	4 (6,9%)	5 (18,5%)		
Desfecho secundário (composto)	3 (5,17%)	6 (22,2%)	5,24 (1,2-22,9)	0,022
AVE	—	—		
PCR não fatal	2 (3,4%)	—		
Sangramento maior	1 (1,7%)	—		
Reintervenção	—	6 (22,2%)		

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança; AVE: acidente vascular encefálico; PCR: parada cardiorrespiratória.

Discussão

Em registro real da prática clínica, evidenciamos que a estratégia de RC está associada à redução significativa de desfechos duros no seguimento de 1 ano quando comparada à estratégia de RI e que o tratamento das ANCIIs durante a intervenção coronária primária é incomum, sendo que a maioria dos pacientes com DAC multiarterial e IAMCSST receberam tratamento estadiado dentro de 40 dias do evento índice.

A presença de DAC multiarterial ocorre em aproximadamente 40-50% dos pacientes com IAMCSST³⁻⁴ e é considerada um poderoso preditor independente de mortalidade.⁵ Na nossa população em estudo, a prevalência foi de cerca de 35%. A história natural do IAMCSST demonstra que ocorrem distúrbios fisiopatológicos mais generalizados, com potencial de comprometer a perfusão coronariana além da distribuição da ACI, desestabilizando a placa ao longo do leito vascular coronariano.¹³ O processo patológico do IAMCSST envolve toda a árvore coronariana, sendo que a

Artigo Original

Tabela 4 – Associação independente entre estratégia estadiada e incidência de desfecho primário e secundário no seguimento de 1 ano (n = 85)

	Desfecho primário* OR (IC95%)	Desfecho secundário† OR (IC95%)
Não ajustado	5,1 (1,6-16,1)	5,2 (1,2-22,9)
Modelo 2‡	5,2 (1,6-16,5)	5,1 (1,1-23,0)
Modelo 3§	5,1 (1,6-16,4)	4,9 (1,1-23,1)
Modelo 4	5,1 (1,6-16,4)	5,1 (1,1-24,1)
Modelo 5¶	5,1 (1,6-16,7)	4,3 (0,9-21,0)
Modelo 6#	4,6 (1,4-15,3)	3,6 (0,7-19,6)
Modelo 7**	4,7 (1,4-15,7)	2,3 (0,4-14,2)

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança. *Óbito, reinfarto, angina; †Acidente vascular encefálico, parada cardiorrespiratória não fatal, sangramento, reintervenção. ‡Ajustado para idade e sexo §Modelo 2 + ajuste para diabetes mellitus. ||Modelo 3 + ajuste para artéria descendente anterior (ADA) culpada pelo evento. ¶Modelo 4 + lesão na ADA e fração de ejeção < 50%. #Modelo 5 + local do infarto. **Modelo 6 + número de lesões.

dinâmica desse processo inflamatório específico é maior no primeiro mês após o evento agudo,¹⁴ possivelmente explicando o aumento da taxa de mortalidade nos primeiros 30 dias,¹⁵ como visto no presente estudo. Devido ao pior prognóstico desses pacientes, quando se examina o papel da RC no contexto do IAMCSST, deve-se considerar o impacto dos fatores supracitados na determinação de como uma estratégia agressiva pode oferecer benefício clínico.¹³

Em consonância com as indicações das diretrizes contemporâneas, ainda conservadoras, na prática clínica do mundo real, vários registros demonstram que a abordagem de múltiplos vasos é adotada entre 9% e 24,4%.¹⁶⁻¹⁸ No registro português ProACS (*Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes*), por exemplo, esse número é de 19,2%. Neste estudo, a prática foi adotada em 68,2%. De acordo com alguns autores, a discrepância entre as diretrizes vigentes e a prática clínica resulta de diversos fatores, desde a falta de evidências clínicas até questões econômicas envolvendo fontes pagadoras e protocolos vigentes. O assunto continua a suscitar debates e só poderá ser resolvido com um estudo amplo e

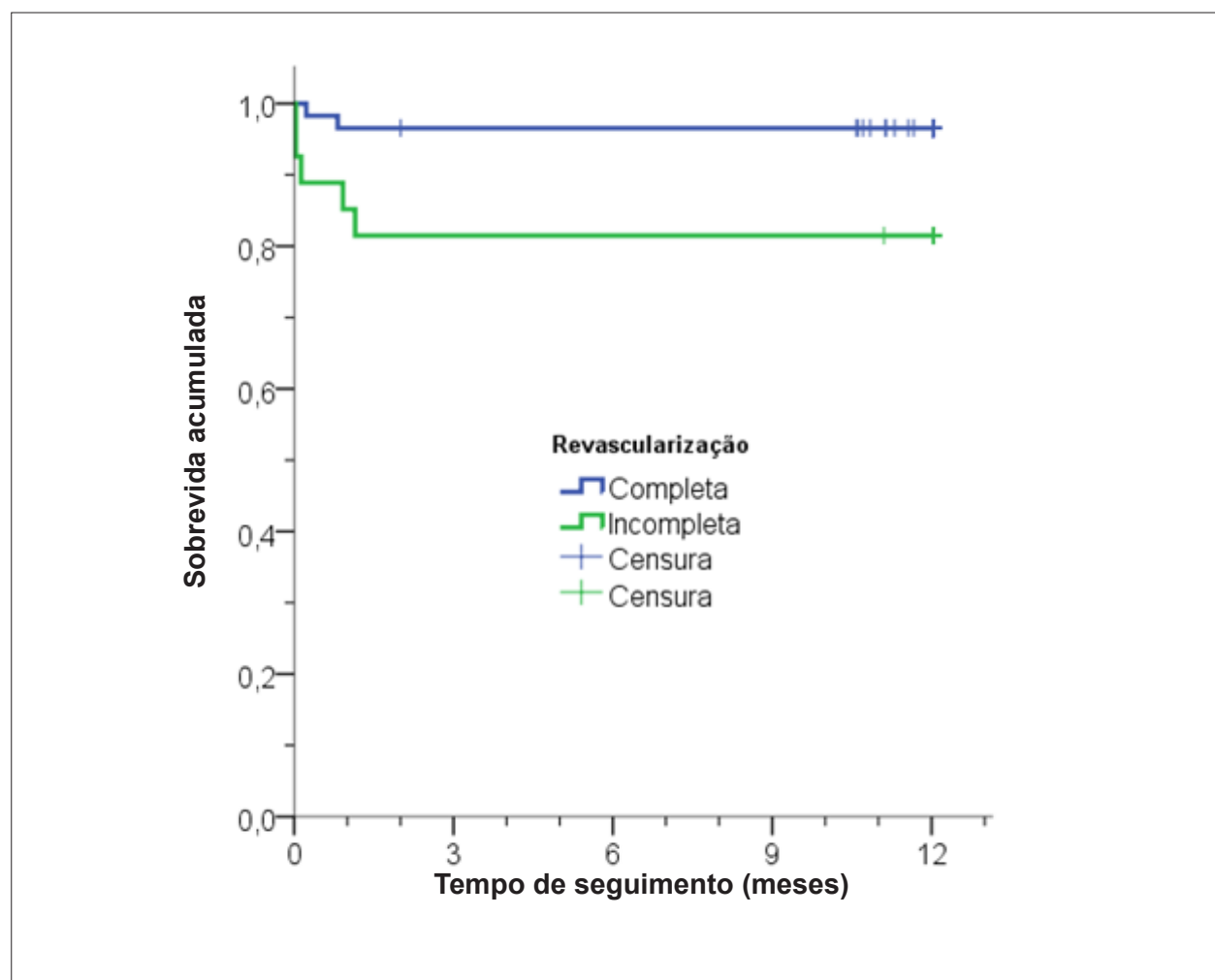


Figura 1 – Sobrevida após revascularização completa (RC) e incompleta (RI) para infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) com doença arterial coronariana (DAC) multiarterial em um período de 12 meses. *Teste de log-rank.

internacional.¹⁹ No contexto do tratamento multiarterial, também foi visto neste estudo a predominância de pacientes biarteriais (78,8%), em concordância com estudos como o PRAMI,⁷ e pacientes com menor complexidade de lesões – não houve casos de pacientes com escore SYNTAX alto –, o que nos leva à reflexão de que, provavelmente, os pacientes mais graves – triarteriais e com escore SYNTAX alto – receberam indicação de tratamento cirúrgico após a angioplastia primária nos centros estudados.

Com relação à terapia farmacológica, seguindo as diretrizes para IAMCSST, 100% dos pacientes receberam dupla antiagregação plaquetária e estatinas. O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa não diferiu entre os grupos, ficando em torno de 27,1% dos casos, embora tenha sido amplamente avaliado por metanálise que concluiu que seus benefícios são maiores em pacientes de alto risco, como naqueles submetidos à RC.²⁰ Outro fator de destaque é a alta taxa de uso de stent convencional – 89,4% dos casos –, o que difere dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) a respeito deste tema.⁷⁻¹⁰ Tal fato chama a atenção para a disparidade entre os pacientes incluídos em ECRs e os pacientes reais, o que reforça a importância de registros populacionais como esses. Embora os ECRs empreguem o delineamento mais amplamente aceito para comparar tratamentos, eles ainda têm deixado muitas questões importantes sem resposta. Acredita-se que uma análise cuidadosa das informações de registros clínicos ofereça uma abordagem complementar aos ensaios clínicos, especialmente considerando a potencial inclusão de amostras mais representativas da população-alvo. Além disso, devido ao fato de os ECRs serem realizados em centros de excelência, não fica claro se seus resultados podem ser generalizados para a prática clínica usual. A experiência do operador, por exemplo, varia entre as instituições e pode interferir no resultado. Através de registros como o presente estudo, podemos perceber que, mesmo em condições não ideais, permanece significativo o benefício da RC em pacientes multiarteriais.²¹ Entre 2006 e 2010, o registro SCAAR (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*) acompanhou a evolução de 23.342 pacientes com doença de múltiplos vasos que realizaram angioplastia coronária com RI e sua possível associação com morte, nova intervenção e infarto agudo do miocárdio a longo prazo. A RI no momento da alta hospitalar se associou a um alto risco de eventos cardíacos adversos em um ano, com um risco ajustado de morte e a combinação de morte/infarto de 1,29 (IC95% 1,12-1,49; $p = 0,0005$) e 1,42 (IC95% 1,30-1,56; $p < 0,0001$), respectivamente.

O principal achado deste estudo é a demonstração de significativo benefício na redução da mortalidade em pacientes submetidos à RC, mesmo quando realizada de forma estadiada. Os casos de RC no evento índice foram incomuns, realizados somente em pacientes biarteriais, com anatomia favorável e menor gravidade na chegada (Killip I). Outro achado importante foi o significativo benefício com relação a revascularização repetida e angina recorrente. Em pacientes com IAMCSST tratados com ICP primária em hospitais reais, a RC não aumenta a mortalidade em curto e longo prazos, mostrando-se segura quando realizada de forma estadiada.²²

Embora o benefício da estratégia estadiada após a ICP primária tenha sido sugerido em diversos estudos, como neste,

permanecem questionamentos a serem resolvidos, como o tempo apropriado para a ICP estadiada. Na prática clínica, fatores como disfunção renal, complexidade das lesões, volume de contraste, dose de radiação, estado hemodinâmico e status do paciente podem influenciar a decisão pelo tempo ideal da revascularização. Uma pesquisa via eletrônica conduzida pela ACC revelou que, embora a maioria dos cardiologistas intervencionistas concorde em realizar a RC de forma estadiada, houve variabilidade significativa nas opiniões no que se refere ao tempo ideal para a próxima ICP. Somente 22% dos entrevistados realizavam a nova intervenção na mesma hospitalização; a maioria recomendou um prazo acima de 15 dias para o segundo procedimento.²³

Apesar das evidências e estudos em andamento, nenhum estudo pode ser capaz de definir uma estratégia única para pacientes com IAMCSST e DAC multiarterial. Como são pacientes heterogêneos, a estratégia deve ser individualizada. Desnecessário dizer que o foco deve ser no tratamento da lesão culpada. A decisão deve levar em conta a complexidade anatômica, função ventricular e perfil do paciente, a fim de se buscar a melhor estratégia, idealmente através de um *heart team*. Uma estratificação de risco completa, com dados clínicos e angiográficos, é crucial para a melhor avaliação destes pacientes.²⁴

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas, especialmente relacionadas ao seu caráter observacional. Não se pode excluir a possibilidade de viés de seleção, apesar de não se ter identificado diferenças estatisticamente significativas quanto às variáveis avaliadas em relação às características basais dos pacientes tratados com RC ou RI e de não se ter observado modificação do efeito da estratégia sobre a ocorrência de desfecho primário pelos fatores considerados na análise multivariável, uma vez que a estratégia de intervenção ficou a critério do operador. Além disso, trata-se de um estudo com número pequeno de pacientes de dois centros do Sul do Brasil, podendo não ser representativo de realidades de outras regiões e serviços não públicos.

Conclusões

No presente estudo, com dados reais da prática clínica de dois centros do Sul do Brasil, encontramos que, em pacientes com DAC multiarterial no contexto do IAMCSST e submetidos à ICP primária, a estratégia de RC está associada com redução significativa dos desfechos primário e secundário no seguimento de 1 ano, quando comparada à RI. Esses dados devem suscitar discussão sobre os protocolos clínicos e institucionais vigentes.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cadore JC, Furtado MV, Tumelero R, Tognon A, Krepsky AM, Cadore D, Polanczyk CA; Obtenção de dados: Cadore JC, Tumelero R, Krepsky AM, Cadore D, Bedin JC, Conte T; Análise e interpretação dos dados: Cadore JC, Furtado MV, Tognon A, Ruschel KB; Análise estatística: Cadore JC, Tognon A, Polanczyk CA; Redação do manuscrito: Cadore JC, Tognon A, Cadore D; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Furtado MV, Ruschel KB, Polanczyk CA.

Artigo Original

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Julia Cremona Cadore pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Errata

No Artigo Original "Revascularização Completa Versus Tratamento da Artéria Culpada no Infarto com Supradesnívelamento do Segmento ST: Registro Multicêntrico", com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180346>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 115(2):229-237, na página 229, corrigir o nome do autor Alexandre Tognon para: Alexandre Pereira Tognon e autor Rogério Tumelero para: Rogério Tadeu Tumelero. Retirar a instituição: Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS - Brasil e alterar para: Associação Hospitalar Beneficente São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS - Brasil das afiliações dos autores Alexandre Pereira Tognon e Rogério Tadeu Tumelero.

Referências

1. Sekercioglu N, Spencer FA, Lopes LC, Guyatt GH. Culprit vessel only vs immediate complete revascularization in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2014;37(12):765-72.
2. Zhang D, Song X, Lv S, Yuan F, Xu F, Zhang M, et al. Culprit vessel only versus multivessel percutaneous coronary intervention in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *PLoS One*. 2014;9(3):e92316.
3. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312(19):2019-27.
4. Levine GM, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek J, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016;133:1135-47.
5. Wolny R, Pregowski J, Bekta P, Chmielak Z, Witkowski A. Early occlusion of the non-infarct-related coronary artery following successful primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2015;11(2):136-40.
6. Levine GM, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek J, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574-651.
7. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1115-23.
8. Kelly DJ, Mc Cann GP, Blackman D, Curzen NP, Dalby M, Greenwood JP, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963-72.
9. Hlinomaz O. Multivessel coronary disease diagnosed at the time of primary PCI for STEMI: complete revascularization versus conservative strategy. PRAGUE 13 trial. [citado 10 Set. 2015]. Disponível em: <http://sbhci.org.br/wp-content/uploads/2015/05/PRAGUE-13-Trial.pdf>.
10. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, et al. Complete revascularization versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI 3-PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-71.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
12. Piegas LS, Timmerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2 Suppl 1):1-105.
13. Pollack A, Mohanty BD, Handa R, Looser PM, Fuster V, King III Sb, et al. Preventive stenting in acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 PtB):131-8.
14. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;343(13):915-22.
15. Lekston A, Tajstra M, Gasior M, Gierlotka M, Pres D, Hudzik B, et al. Impact of multivessel coronary disease on one-year clinical outcomes and five-year mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Kardio Pol*. 2011;69(4):336-43.
16. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am J Cardiol*. 2010;106(3):342-7.
17. Bangalore S, Kumar S, Poddar KL, Ramasamy S, Rha SW, Faxon DP. Meta-analysis of multivessel coronary artery revascularization versus culprit only revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1300-10.

18. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, et al. Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):704-11.
19. Santos AR, Piçarra BC, Celeiro M, Bento A, Aguiar J. Multivessel approach in ST-elevation myocardial infarction: impact on in-hospital morbidity and mortality. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(2):67-73.
20. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2705-13.
21. Califf RM, Pryor DB, Greenfield JC. Beyond randomized trials: applying clinical experience in the treatment of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1986;74(6):1191-94.
22. Jensen LO, Thayssen P, Farkas DK, Hougaard M, Tekelsen CJ, Tilsted HH, et al. Culprit only or multivessel percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *EuroIntervention*. 2012;8(4):456-64.
23. Hambraeus K, Jensevik K, Lagerqvist B, Lindahl B, Carlsson R, Farzaneh-Far R, et al. Long-Term Outcome of Incomplete Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention in SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(3):207-15.
24. Cuisset T, Noc M. Multivessel PCI in STEMI: ready to be the recommended strategy? *EuroIntervention*. 2014;10(Suppl T):T47-54.



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

Seria a Revascularização Completa Verdadeiramente Superior à ICP apenas da Lesão Culpada em Pacientes que Apresentam Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST?

Is Complete Revascularization Truly Superior to Culprit-Lesion-Only PCI in Patients Presenting with ST-segment Elevation Myocardial Infarction?

Christina Grüne de Souza e Silva¹ 

Clínica de Medicina do Exercício – CLINIMEX,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Revascularização Completa Versus Tratamento da Artéria Culpada no Infarto com Supradesnívelamento do Segmento ST: Registro Multicêntrico

A intervenção coronariana percutânea primária (ICP) é uma terapia padrão para pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) e seu objetivo é restaurar o fluxo sanguíneo para a artéria coronária considerada causadora do infarto do miocárdio (conhecida como artéria culpada). Em até metade desses pacientes, estenoses importantes em uma ou mais artérias coronárias que não são responsáveis pelo infarto do miocárdio (lesões não-culpadas) também podem ser vistas durante a angiografia-índice.¹ Como os pacientes com IAMCSST e doença arterial coronariana (DAC) multiarterial têm piores resultados clínicos em comparação com pacientes com doença uniaarterial, questionou-se se o tratamento por ICP de todas as lesões não-culpadas significativas após a ICP primária (revascularização completa) poderia melhorar o prognóstico.

Uma série de ensaios clínicos randomizados (ECR) abordaram esse tópico, comparando os resultados de pacientes com IAMCSST e DAC multiarterial que foram submetidos a revascularização completa versus tratamento por ICP somente da lesão culpada (revascularização incompleta). Anteriormente, ECRs²⁻⁴ de tamanho intermediário mostraram que a revascularização completa é segura e reduz o risco de desfechos compostos, com resultados impulsionados predominantemente pela diminuição do risco de revascularização subsequente. Recentemente, o estudo COMPLETE (*Complete versus Culprit-Only Revascularization Strategies to Treat Multivessel Disease after Early Percutaneous Coronary Intervention [PCI] for STEMI*),⁵ um ECR maior, mostrou que o risco do desfecho composto por morte cardiovascular ou infarto do miocárdio recorrente foi menor no grupo de revascularização completa do que no grupo de ICP apenas da lesão culpada em pacientes com IAMCSST, com esse benefício tendo sido impulsionado por uma redução de novo infarto. Além disso, na maior

meta-análise de ECRs realizada até o momento abordando este tópico,⁶ a revascularização completa foi associada a uma redução da mortalidade cardiovascular em comparação com a ICP apenas da lesão culpada em pacientes com IAMCSST e DAC multiarterial sem choque cardiogênico à apresentação (*odds ratio*, 0,69; intervalo de confiança de 95% [IC95%], 0,48-0,99; $p = 0,05$).

Entretanto, para fornecer uma base de evidências balanceada para a tomada de decisão clínica, os resultados de estudos observacionais devem complementar aqueles obtidos no ECR. Embora seja geralmente aceito que os ECRs são o “padrão ouro” para avaliação de terapias médicas, eles tendem a avaliar intervenções em condições ideais em populações altamente selecionadas, limitando a generalização de seus resultados à prática clínica.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Cadore et al.,⁷ apresentam os resultados de um estudo observacional conduzido em dois hospitais brasileiros comparando a revascularização completa versus ICP apenas da lesão culpada em pacientes com IAMCSST e DAC multiarterial. De um total de 85 pacientes que tinham lesões não-culpadas com estenose de pelo menos 70% na estimativa visual (72% do sexo masculino, média de idade de 62 anos), 58 pacientes (68%) foram submetidos à revascularização completa. No grupo de revascularização completa, a minoria dos pacientes (10%) foi submetida à ICP da lesão culpada durante o procedimento índice de ICP para IAMCSST, enquanto 52 pacientes (90%) foram submetidos à revascularização estadiada (isto é, ICP durante um procedimento separado do procedimento de ICP índice para IAMCSST), com tempo médio entre os procedimentos de 13 dias. Após um ano de seguimento, 8% dos pacientes morreram. O desfecho primário composto (mortalidade cardiovascular, novo infarto do miocárdio, angina recorrente) ocorreu em seis pacientes (10%) no grupo de revascularização completa, em comparação com dez pacientes (37%) no grupo de ICP apenas da lesão culpada (*odds ratio*, 5,1; IC95%, 1,6-16,1; $p = 0,005$). Morte por causa cardiovascular ocorreu em dois pacientes (3%) submetidos à revascularização completa em comparação com cinco pacientes (19%) submetidos à ICP apenas da lesão culpada (*odds ratio*, 6,4; IC95%, 1,2-35,3). Acidente vascular cerebral, parada cardíaca não fatal, sangramento grave ou revascularização subsequente (o desfecho secundário composto) ocorreu

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana; Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST; Revascularização do Miocárdio; Intervenção Coronariana Percutânea.

Correspondência: Christina de Souza e Silva •

Rua Siqueira Campos 93. CEP 22031-072, Copacabana, RJ – Brasil
E-mail: christina.g.dss@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200640>

em três casos (5%) no grupo de revascularização completa em comparação com seis casos (22%) no grupo de ICP apenas da lesão culpada (*odds ratio*, 5,2; IC95%, 1,2-22,9; $p = 0,022$); entretanto, essa diferença não foi significativa após o ajuste para possíveis confundidores.

Embora o estudo acima mencionado forneça resultados otimistas que favorecem a revascularização completa, estudos observacionais maiores que abordaram a questão discutida mostraram resultados conflitantes. Ao analisar os dados do *National Cardiovascular Data Registry*, Cavender et al.⁸ verificaram que as taxas gerais de mortalidade hospitalar eram maiores em pacientes submetidos a revascularização completa (7,9% vs. 5,1%, $p < 0,01$), mesmo em pacientes com choque cardiogênico. Da maneira similar, a análise do registro EUROTRANSFER⁹ mostrou que os pacientes submetidos à ICP de lesão não-culpada apresentavam maior risco de morte em 30 dias e 1 ano em comparação aos pacientes com ICP apenas da lesão culpada, embora essa diferença na mortalidade não fosse mais significativa após ajuste para potenciais covariáveis. Por outro lado, Dimitriu-Leen et al.,¹⁰ observaram que a taxa de mortalidade em 1 ano de seguimento foi significativamente maior nos pacientes tratados com revascularização incompleta em comparação aos pacientes submetidos à revascularização completa (9,8% vs. 4,3%, respectivamente, $p = 0,02$). Entretanto, após a análise por regressão de Cox multivariada, a revascularização incompleta não mostrou uma associação independente com o aumento da mortalidade por todas as causas.

Considerando os resultados apresentados acima, poderíamos concluir que pacientes com IAMCSST e DAC multiarterial devem ser submetidos a revascularização completa? Antes de responder a essa pergunta, alguns problemas encontrados nos estudos que abordam esse tópico devem ser ressaltados. Primeiro, há uma grande heterogeneidade nos protocolos adotados entre os ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que comparam a revascularização completa versus a ICP apenas da lesão culpada, principalmente em relação ao momento da ICP índice ou como revascularização estadiada, e os critérios utilizados para definir estenose significativa - 50% ou 70% determinados visualmente ou guiados pela medida da reserva de fluxo fracionada, o que dificulta a comparabilidade entre os

resultados relatados. Segundo, principalmente em relação ao ECR, deve-se levar em consideração a possibilidade de vies de publicação, quando estudos com resultados estatisticamente significativos têm um aumento da probabilidade de serem publicados, neste caso, favorecendo a revascularização completa. Terceiro, particularmente em relação ao artigo publicado nesta edição da revista *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, estudos com pequena amostra apresentam maior risco de certos tipos de vies, o que pode alterar significativamente seus achados, favorecendo uma ou outra estratégia e, portanto, estudos observacionais maiores ainda são necessários para confirmar os achados de Cadore et al.⁷ Além disso, embora alguns poucos estudos tenham mostrado diferenças em desfechos duros, como infarto do miocárdio e morte cardiovascular, favorecendo a revascularização completa, a maioria não mostra diferença na mortalidade por todas as causas, o que pode sugerir que outras causas de morte potencialmente associadas aos procedimentos de ICP, como infecção, podem não ter sido consideradas.

Finalmente, o tratamento de lesões não-culpadas com ICP no IAMCSST poderia ser discutido em um contexto mais amplo, com base no impacto da revascularização percutânea de lesões estáveis. Evidências recentes fornecidas pelo estudo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*)¹¹ mostraram que em pacientes com doença coronariana estável que apresentavam isquemia moderada ou grave, uma estratégia invasiva inicial, em comparação com uma estratégia conservadora inicial, não reduziu as taxas do desfecho primário composto morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou parada cardíaca não fatal. Portanto, embora pacientes e médicos se sintam mais à vontade com a revascularização de todas as estenoses coronárias do que com a terapia medicamentosa, são necessários mais dados dos ECRs e dos estudos observacionais para avaliar se a revascularização completa fornece benefícios adicionais sobre a ICP apenas da lesão culpada em pacientes com IAMCSST e DAC multiarterial. Por enquanto, uma abordagem razoável deve incorporar o julgamento clínico e qualquer benefício da revascularização de lesões em artérias não-culpadas deve ser contrabalançado por possíveis desvantagens dos procedimentos de ICP adicionais.

Referências

1. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312(19):2019-27.
2. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1115-23.
3. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-71.
4. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963-72.
5. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1411-21.
6. Bainey KR, Engstrøm T, Smits PC, Gershlick AH, James SK, Storey RF, et al. Complete vs Culprit-Lesion-Only Revascularization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020.

Minieditorial

7. Cadore JC, Furtado MV, Tumelero R, Tognon A, Krepsky AM, Cadore D, et al. Complete Revascularization Versus Treatment of the Culprit Artery Only in ST Elevation Myocardial Infarction: A Multicenter Registry. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(2):229-237.
8. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol.* 2009;104(4):507-13.
9. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am J Cardiol.* 2010;106(3):342-7.
10. Dimitriu-Leen AC, Hermans MP, Veltman CE, van der Hoeven BL, van Rosendaal AR, van Zwet EW, et al. Prognosis of complete versus incomplete revascularisation of patients with STEMI with multivessel coronary artery disease: an observational study. *Open Heart.* 2017;4(1):e000541.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-407.



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

Solução Custodiol®-HTK versus Cardioplegia Sanguínea Gelada em Cirurgia Coronária Isolada com Tempo de Pinçamento da Aorta Prolongado: Uma Análise de Propensão Pareada

Custodiol®-HTK Solution vs. Cold Blood Cardioplegia for Isolated Coronary Surgery Requiring Prolonged Cross-Clamp Time: A Propensity-Matched Analysis

Giuseppe Gatti,¹ Pierpaolo Taffarello,¹ Gabriella Forti,¹ Carla Gripari,¹ Gianfranco Gustin,¹ Gianluca Castaldi,¹ Ilaria Fiorica,¹ Aniello Pappalardo¹

Università degli Studi di Trieste,¹ Trieste – Itália

Resumo

Fundamento: A cardioplegia com solução Custodiol®-HTK (histidina-triptofano-cetoglutarato) é amplamente utilizada.

Objetivo: Comparar os desfechos de cirurgia coronária isolada, com tempo de pinçamento da aorta (TPA) prolongado, em pacientes que receberam dose única de HTK ou repetidas doses de cardioplegia sanguínea gelada (MCB).

Métodos: O TPA foi de ≥ 120 minutos para 148 pacientes consecutivos submetidos à cirurgia coronária isolada (2009–2016). A cardioplegia sanguínea gelada e a HTK foram utilizadas em 38 e 110 casos, respectivamente. Os dois grupos foram comparados considerando-se as características basais, os dados operatórios e os desfechos precoces. Uma vez que o perfil de risco e os dados operatórios diferiram significativamente entre os grupos, foi realizada análise utilizando pareamento por escore de propensão, sendo gerados 34 pares.

Resultados: Enquanto o risco operatório esperado foi maior no grupo HTK, quando comparado com o grupo MCB (EUROSCORE II, $p=0,005$), não houve diferença significativa intergrupo em relação à mortalidade hospitalar ($p=0,573$). O balanço hídrico acumulado (positivo) no período pós-operatório ($p=0,003$), o número de transfusões de sangue ($p=0,017$), as taxas de lesão renal aguda ($p=0,002$) e qualquer complicação maior ($p=0,019$) foram mais elevados nos pacientes do grupo HTK. Todos esses resultados foram confirmados mesmo após o pareamento por escore de propensão, embora a diferença tenha sido significativa apenas em relação ao balanço hídrico ($p=0,013$) e bastante significativa em relação às transfusões de sangue ($p=0,054$). No grupo HTK, o tempo de permanência hospitalar e na unidade de terapia intensiva foram mais longos tanto para a amostra global ($p=0,016$ e $0,008$) quanto para a amostra pareada ($p=0,142$ e $0,198$). Na amostra pareada, os valores pico para troponina I cardíaca sérica foram mais baixos no grupo HTK ($p=0,122$); os níveis séricos de creatinina foram mais baixos no grupo MCB ($p=0,023$).

Conclusão: Para os pacientes deste estudo que necessitaram de TPA prolongado, houve uma tendência a desfechos piores quando a cardioplegia com HTK, e não a cardioplegia sanguínea gelada, foi utilizada. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):241-250)

Palavras-chave: Revascularização Miocárdica/complicações, Parada Cardíaca Induzida, Soluções Cardioplégicas/uso terapêutico; Reperfusão Miocárdica, Complicações Pós –Operatórias, Infarto do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, Mortalidade

Abstract

Background: Custodiol®-histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) cardioplegia is widely used.

Objective: To compare the outcomes of isolated coronary surgery requiring prolonged cross-clamp time (XCT) in patients receiving a single-dose HTK or multidose cold blood (MCB) cardioplegia.

Methods: XCT was ≥ 120 minutes for 148 consecutive patients undergoing isolated coronary surgery (2009–2016). HTK and MCB cardioplegia were used in 38 and 110 cases, respectively. The two cohorts were compared on baseline characteristics, operative data, and early outcomes. Because risk profile and operative data differed significantly between the two groups, one-to-one propensity score-matched analysis was performed and 34 pairs were generated.

Correspondência: Giuseppe Gatti •

Università degli Studi di Trieste - via Pietro Valdoni, 7 Trieste 34127 – Itália

E-mail: gius.gatti@gmail.com

Artigo recebido em 18/01/2019, revisado em 25/06/2019, aceito em 17/07/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190267>

Artigo Original

Results: While expected operative risk was higher in the HTK than in the MCB cohort (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II, $p=0.005$), there was no significant intergroup difference regarding in-hospital mortality ($p=0.573$). Overall (positive) postoperative fluid balance ($p=0.003$), number of blood transfusions ($p=0.017$), rates of acute kidney injury ($p=0.002$) and any major complication ($p=0.019$) were increased in HTK patients. These results were all confirmed even after propensity matching, though the difference was significant only for fluid balance ($p=0.013$) and quite significant for blood transfusions ($p=0.054$). In the HTK cohort, intensive care unit and hospital stay were longer both for overall ($p=0.016$ and 0.008) and matched patients ($p=0.142$ and 0.198). In matched patients, peak serum levels of cardiac troponin I were lower in the HTK cohort ($p=0.122$); serum levels of creatinine were lower in the MCB cohort ($p=0.023$).

Conclusion: For the patients of this study who required prolonged XCT, there was a trend towards poorer outcomes when HTK, rather than MCB cardioplegia, was used. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):241-250)

Keywords: Myocardial Revascularization/complications; Heart Arrest Induced; Cardioplegic Solutions/therapeutic use; Myocardial Reperfusion; Postoperative complications; Myocardial Infarction, Stroke; Mortality.

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

Introdução

A Solução Custodiol®-HTK (histidina-triptofano-cetoglutarato) (Pharma, Newtown, PA, USA) é classificada como uma solução cardioplégica cristaloide intracelular devido à sua baixa concentração de sódio e cálcio.¹ A depleção de sódio do espaço extracelular causa a hiperpolarização da membrana plasmática do miócito, induzindo parada cardíaca na diástole. A alta concentração de histidina atenua a acidose causada pela acumulação de metabólitos anaeróbicos durante o período de isquemia; o cetoglutarato melhora a produção de adenosina trifosfato durante a reperfusão; o triptofano estabiliza a membrana celular.² Alega-se que uma única dose de cardioplegia oferece proteção por um período de até 3 horas.^{2,3} Consequentemente, ela é geralmente utilizada para a proteção do miocárdio durante cirurgias cardíacas complexas, seja em adultos^{4,5} ou crianças,⁶ e para a preservação nas cirurgias de transplante.^{7,8} De fato, o tempo de pinçamento da aorta (TPA) seguro, utilizando-se a cardioplegia com solução Custodiol®-HTK, ainda não foi determinado. Além disso, há preocupações em relação à hiponatremia que sucede a rápida administração do grande volume necessário desta solução cardioplégica com baixa concentração de sódio,^{9,10} bem como à eficácia da proteção miocárdica promovida pela técnica de cardioplegia de dose única.^{7,8,11} Ademais, apesar de ser amplamente utilizada, poucos estudos clínicos compararam a solução Custodiol®-HTK com a cardioplegia tradicional, sanguínea ou cristaloide, na cirurgia de revascularização da artéria coronária.¹²

O objetivo deste estudo retrospectivo foi comparar a cardioplegia utilizando solução Custodiol®-HTK e a cardioplegia sanguínea gelada (MCB) de múltiplas doses em pacientes submetidos à cirurgia coronária isolada, quando o TPA prolongado se faz necessário. Tanto a proteção miocárdica quanto o desfecho precoce pós-operatório foram examinados.

Métodos

Entre julho de 2009 e outubro de 2016, a cardioplegia com Custodiol®-HTK foi utilizada em 106 pacientes consecutivos submetidos à revascularização coronária isolada, no Departamento de Cirurgia Cardíaca do Hospital Universitário de Trieste, Italy; para 38 (35,8%) deles, o TPA foi ≥ 120 minutos. Os desfechos pós-operatórios precoces desses 38 pacientes (grupo HTK) foram comparados com aqueles de 110 pacientes consecutivos, submetidos à cirurgia

coronária na cidade de Trieste, durante o mesmo período, cujo TPA foi ≥ 120 minutos, e que receberam cardioplegia sanguínea gelada (grupo MCB). Uma vez que os dois grupos apresentaram resultados significativamente diferentes no que diz respeito ao perfil de risco e aos dados cirúrgicos, também foi realizada uma análise de propensão pareada.

Salvo disposto em contrário, as definições e os valores de corte das variáveis pré-operatórias foram aqueles utilizados no Sistema Europeu para Avaliação de Risco em Cirurgia Cardíaca (EuroSCORE II).¹³ O perfil de risco de cada paciente foi estabelecido antes da cirurgia, conforme o EuroSCORE II. As definições de complicações pós-operatórias estavam em consonância com as definições internacionalmente acordadas sobre complicações pós cirurgia cardíaca.¹⁴ As disfunções neurológicas permanentes (AVC com lesões focais detectadas através de tomografia computadorizada), ventilação invasiva prolongada (> 48 h), infarto do miocárdio, baixo débito cardíaco (requerendo altas doses de agentes inotrópicos, uso de balão intra-aórtico ou de oxigenador de membrana extracorpórea), lesão renal aguda (com ou sem terapia renal substitutiva), falência de múltiplos órgãos, múltiplas transfusões de sangue (três ou mais unidades de concentrado de hemácias), reexploração mediastinal para sangramento ou tamponamento, infecção profunda da ferida esternal (infecção incisional profunda ou mediastinite) e sepse foram definidas como complicações maiores. Mortalidade hospitalar e complicações maiores foram incluídas no desfecho combinado.

Protocolos de Administração de Cardioplegia

A via de administração da solução Custodiol®-HTK e da cardioplegia sanguínea foram sempre a anterógrada e retrógrada, à temperatura de $\sim 4^{\circ}\text{C}$. Cada paciente recebeu 20-25 ml de solução HTK por kg de peso corporal. A pressão de perfusão na raiz da aorta foi mantida constante em 100 mmHg até a parada cardíaca e, em seguida, entre 40-50 mmHg. Durante a perfusão retrógrada, a pressão do seio coronário manteve-se entre 20 mmHg e 25 mmHg. O tempo acumulado de perfusão variou entre 6-8 minutos. Na presença de hiponatremia, foi utilizada solução de cloreto de sódio (3 mEq/ml) para correção; a hipotensão sistêmica foi tratada com infusão de norepinefrina. A hemodiluição foi mitigada pela remoção de parte da solução HTK da raiz da aorta durante a perfusão retrógrada.^{5,7,8} A cardioplegia sanguínea

tradicional (cardioplegia de Buckberg) foi administrada a cada 20 minutos, conforme protocolos padrão.¹⁵

Exames de sangue

Os níveis sanguíneos de hemoglobina, creatinina, sódio, potássio e cálcio foram medidos antes da cirurgia e imediatamente após a internação do paciente na unidade de terapia intensiva; a contagem de plaquetas e o perfil de coagulação sanguínea também foram examinados antes e depois da cirurgia. Os níveis séricos de creatina quinase, creatina quinase-MB, troponina I cardíaca e aspartato aminotransferase foram medidos durante a permanência dos pacientes na UTI. Foram comparados os valores entre as amostras pareadas dos grupos HTK e MCB.

Os pacientes receberam informações sobre o estudo, mas foram dispensados de fornecer consentimento individual, conforme a legislação italiana. Embora envolva seres humanos, este estudo retrospectivo não foi registrado em um banco de dados acessível ao público.

Métodos estatísticos

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média $\pm$ desvio-padrão e aquelas sem distribuição normal, como mediana e o intervalo entre o primeiro e o terceiro quartil. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e percentuais. A comparação estatística das características basais dos pacientes, os dados operatórios e as complicações pós-operatórias foi realizada utilizando-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas, e o teste t de Student não pareado ou o teste U de Mann-Whitney, para variáveis contínuas. Uma vez que os grupos HTK e MCB diferiram significativamente em relação ao perfil de risco, ao número de anastomoses entre as artérias coronárias, e ao TPA, uma análise multivariada foi realizada pelo uso da técnica *stepwise* na regressão logística. A área sob a curva (característica de operação do receptor), com um intervalo de confiança (IC) de 95%, foi utilizada para representar a probabilidade de regressão. Para estimar a probabilidade de cada paciente ser alocado em um ou em outro grupo, um escore de propensão (EP) foi calculado por um modelo não parcimonioso, considerando as seguintes características pré-operatórias dos pacientes: idade, sexo, hipertensão, índice de massa corporal, hemoglobina, diabetes controlada com insulina, doença pulmonar crônica, taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault, diálise crônica, arteriopatia extracardíaca, classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA), Angina classe 4 (CCS), infarto do miocárdio recente, doença da artéria coronária esquerda, número de vasos coronários acometidos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, uso de balão intracoronário, prioridade cirúrgica, risco operatório esperado de acordo com o EuroSCORE II, número de anastomoses entre as artérias coronárias, e a duração do TPA. O pareamento por EP foi aplicado utilizando-se o pareamento por vizinho mais próximo e o pareamento por *caliper* (DP=0,2) do modelo *logit* do EP estimado. Para avaliar o equilíbrio entre as amostras pareadas foram utilizados o teste de McNemar, para variáveis dicotômicas, o teste t de Student, para amostras pareadas,

ou o teste de Wilcoxon, para variáveis contínuas, e a análise das diferenças padronizadas após o pareamento. Diferenças padronizadas <10% foram consideradas um desequilíbrio aceitável entre os grupos de tratamento. Os mesmos testes foram adotados para estimar as diferenças nos dados operatórios e nas complicações pós-operatórias das amostras pareadas. A análise de variância de duas vias foi utilizada para observar a interação entre o tipo de cardioplegia e qualquer complicação maior para características basais relevantes entre as amostras pareadas por EP. Todos os testes foram bicaudais com o valor de p fixado em 0,05 para significância estatística. A inserção de dados foi realizada utilizando-se o Microsoft Office Excel, versão 2007. A análise dos dados foi realizada no programa SPSS for Windows, versão 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Amostra global

Embora os grupos HTK e MCB tenham apresentado diferenças significativas quanto ao risco operatório esperado de acordo com o EuroSCORE II ($p=0,005$), número total de anastomoses coronárias ($p=0,003$) e TPA ($p=0,031$), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à mortalidade hospitalar ($p=0,573$). Entretanto, o balanço hídrico acumulado (positivo) no período pós-operatório ($p=0,003$), lesão renal aguda ($p=0,002$), número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas ($p=0,017$), e taxa global de complicações maiores ($p=0,019$) foram significativamente mais altas nos pacientes do grupo HTK que, consequentemente, apresentaram tempo de internação maior ($p=0,008$) (Tabelas 1-3).

Amostras pareadas por EP

O escore de propensão foi estimado por meio de regressão logística e a área sob a curva ROC foi de 0,75 (95% IC, 0,67–0,81). O emparelhamento individual resultou em 34 pares de pacientes HTK/MCB com características basais, perfis de risco e dados operatórios semelhantes, o que pode ser confirmado pelo fato de todas as diferenças padronizadas terem ficado abaixo de 10% (Tabelas 1 e 2). O balanço hídrico acumulado (positivo) no período pós-operatório foi significativamente maior no grupo HTK quando comparado com o grupo MCB ($p=0,013$) (Tabela 2). No grupo HTK, registrou-se uma tendência a um número maior de unidades de concentrado de hemácias transfundidas ($p=0,054$), aumento do risco de lesão renal aguda ($p=0,150$) e qualquer complicação maior ($p=0,128$), bem como maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva ($p=0,142$) e tempo de internação hospitalar ($p=0,198$) (Tabela 3). O teste de interação mostrou que o uso da solução Custodiol®-HTK nos pacientes com comprometimento renal pode aumentar o risco de qualquer complicação pós-operatória ($p=0,183$; Tabela 4). Entre os dois grupos, não houve diferenças significativas nas alterações dos níveis sanguíneos de hemoglobina, plaquetas e eletrólitos. Do mesmo modo, nenhuma alteração significativa foi observada no perfil de coagulação entre os valores registrados imediatamente antes da cirurgia e aqueles

Artigo Original

Tabela 1 – Características basais e perfis de risco dos pacientes*,†

Características	Amostra global				Amostra pareada por EP			
	Grupo HTK n=38	Grupo MCB n=110	Valor de p	Diferença padronizada	Grupo HTK n=34	Grupo MCB n=34	Valor de p	Diferença padronizada
Idade (anos)	66±9,5	66,3±9	0,850		66,1±10	65,3±9,6	0,740	
70–80	12 (31,6)	40 (36,4)		0,001	12 (35,3)	12 (35,3)		0,027
>80	2 (5,3)	5 (4,5)		0,018	2 (5,9)	1 (2,9)		0,010
Sexo feminino	4 (10,5)	11 (10)	1,000	0,057	2 (5,9)	1 (2,9)	1,000	0,001
Hipertensão	32 (84,2)	85 (77,3)	0,489	0,007	28 (82,4)	24 (70,6)	0,252	0,000
Índice de massa corporal, kg/m ²	28±5,1	27,6±3,7	0,582		28,2±5,1	27,2±3,1	0,318	
>30	10 (26,3)	26 (23,6)		0,008	9 (26,5)	9 (26,5)		0,001
Anemia‡	18 (47,4)	43 (39,1)	0,371	0,010	16 (47,1)	18 (52,9)	0,624	0,000
Diabetes controlada com insulina	5 (13,1)	7 (6,4)	0,298	0,007	3 (8,8)	5 (14,7)	0,709	0,003
Doença pulmonar crônica	4 (10,5)	8 (7,3)	0,731	0,018	3 (8,8)	3 (8,8)	1,000	0,005
TFGe, ml/min§	75,1±39	83,5±28,4	0,156		74,9±40,9	78,6±26,7	0,659	
50–85	12 (31,6)	44 (40)		0,032	10 (29,4)	13 (38,2)		0,001
≤50	10 (26,3)	11 (10)		0,018	9 (26,5)	6 (17,6)		0,003
Diálise crônica	2 (5,3)	2 (1,8)	0,573	0,131	2 (5,9)	1 (2,9)	1,000	0,014
Arteriopatia extracardiaca	13 (34,2)	27 (24,5)	0,247	0,015	12 (35,3)	10 (29,4)	0,603	0,001
NYHA classe IV	2 (5,3)	4 (3,6)	1,000	0,092	2 (5,9)	3 (8,8)	1,000	0,012
CCS classe 4	24 (63,2)	52 (47,3)	0,091	0,026	20 (58,8)	18 (52,9)	0,624	0,002
Infarto do miocárdio recente	7 (18,4)	21 (19,1)	0,920	0,034	6 (17,6)	5 (14,7)	0,740	0,006
Doença arterial coronariana			0,423				0,606	
Lesão de dois vasos	1 (2,6)	9 (8,2)		0,084	1 (2,9)	3 (8,8)		0,004
Lesão de três vasos	37 (97,4)	101 (91,8)		0,008	33 (97,1)	31 (91,2)		0,000
Artéria coronária esquerda	10 (26,3)	43 (39,1)	0,156	0,042	10 (29,4)	10 (29,4)	1,000	0,006
FEVE, %	52,2±13	54,9 ± 10,1	0,205		52±12,7	52,1±11,4	0,960	
31–50	13 (34,2)	30 (27,3)		0,012	11 (32,4)	13 (38,2)		0,001
<31	2 (5,3)	4 (3,6)		0,060	2 (5,9)	2 (5,9)		0,008
Uso de BIA	5 (13,1)	11 (10)	0,762	0,016	3 (8,8)	2 (5,9)	1,000	0,003
Prioridade Cirúrgica			0,275				0,858	
Eletiva	8 (21,1)	37 (33,6)		0,024	8 (23,5)	10 (29,4)		0,006
Urgente	29 (76,3)	72 (65,5)		0,031	25 (73,5)	23 (67,6)		0,003
Emergência	1 (2,6)	1 (0,9)		-	1 (2,9)	1 (2,9)		-
Risco operatório esperado	3,5 (1,6–6,2)	1,7 (1,1–3,9)	0,005		3,3 (1,5–5,8)	3 (1,4–4,8)	0,812	

(EuroSCORE II), %||

*As variáveis contínuas foram expressas como média ± DP, ou mediana e o intervalo entre o primeiro e o terceiro quartil. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e percentuais. †Salvo disposto em contrário, as definições e os valores de corte das variáveis pré-operatórias foram aqueles utilizados no EuroSCORE II. ‡Definida como hemoglobina <13 g/dl para homens e <12 g/dl para mulheres. § A taxa de depuração da creatinina, calculada pela fórmula Cockcroft-Gault, foi utilizada para aproximação da TFG. ||Ref, 13.

CCS: Sociedade Cardiovascular Canadense; TFG: taxa de filtração glomerular estimada; EuroSCORE: Sistema Europeu para Avaliação de Risco em Cirurgia Cardíaca; HTK: histidina-triptofano-cetoglutaramato; BIA: balão intra-aórtico; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MCB: cardioplegia sanguínea gelada multídose; NYHA: New York Heart Association; EP: escore de propensão; DP: desvio-padrão.

Tabela 2 – Dados operatórios*

Dados	Amostra global				Amostra pareadas por EP			
	Grupo HTK n=38	Grupo MCB n=110	Valor de p	Diferença padronizada	Grupo HTK n=34	Grupo MCB n=34	Valor de p	Diferença padronizada
No. de anastomoses coronárias	5,2±1,3	4,6±1	0,003		5,1±1	5,2±1	0,481	
Enxerto de ATI			0,249				0,510	
Bilateral	30 (78,9)	97 (88,2)			27 (79,4)	30 (88,2)		
Unilateral	8 (21,1)	12 (10,9)			7 (20,6)	4 (11,8)		
EVS isolado	0	1 (0,9)			0	0		
TPA, min	136 (128–148)	130 (124–139)	0,031		137 (128–148)	135,5 (125,5–145,5)	0,971	
120–149	29 (76,3)	97 (88,2)		0,001	26 (76,5)	27 (79,4)		0,000
150–179	8 (21,1)	10 (9,1)		0,022	8 (23,5)	5 (14,7)		0,002
180–209	0	3 (2,7)		0,050	0	2 (5,9)		0,007
>209	1 (2,6)	0		-	0	0		-
TV/FV após a liberação da pinça da aorta	2 (5,3)	12 (10,9)	0,362		0	0	-	
Duração da CEC (min)	234 (217–259)	225 (209–253)	0,193		224,5 (216–252)	234,5 (222–261,5)	0,464	
Duração da cirurgia (min)	345 (326–389)	340 (315–369)	0,412		341 (326–378,5)	338 (320–366,5)	0,962	
Balanco hídrico acumulado/ASC (ml/m ²)	+2900 (2440–3590)	+2440 (2030–3140)	0,003		+2860 (2440–3660)	+2500 (2000–3030)	0,013	

* As variáveis contínuas foram expressas como média ± DP, ou mediana e o intervalo entre o primeiro e o terceiro quartil. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e percentuais. ASC: área da superfície corporal; CEC: circulação extracorpórea; HTK: histidina-triptofano-cetoglutarato; ATI: artéria torácica interna; MCB: cardioplegia sanguínea gelada multidose; EP: escore de propensão; DP: desvio-padrão; EVS: enxerto de veia safena; TV/FV: taquicardia/fibrilação ventricular; TPA: tempo de pinçamento da aorta.

obtidos imediatamente após a internação dos pacientes na UTI, ao passo que as diferenças nos níveis de creatinina foram significativas ($p=0,023$; Figura 1). Finalmente, os valores pico para troponina I cardíaca foram mais baixos no grupo HTK do que no grupo MCB, embora a diferença não tenha sido muito significativa ($p=0,122$; Figura 2).

Discussão

O achado mais relevante deste estudo foi que, na cardioplegia sanguínea tradicional, a solução Custodiol®-HTK não melhorou os desfechos clínicos de uma amostra limitada de pacientes submetidos à cirurgia coronária isolada com TPA de 120 minutos ou mais. De fato, após o pareamento por propensão, foram observados níveis elevados de creatinina em pacientes do grupo HTK logo após a cirurgia, bem como uma tendência a um maior número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas, aumento do risco de lesão renal aguda (e terapia renal substitutiva) e qualquer complicação maior, e tempos de permanência na UTI e de hospitalização maiores. Além disso, o teste de interação mostrou que o uso da solução Custodiol®-HTK nos pacientes com complicação renal pode aumentar o risco de qualquer complicação pós-operatória. No entanto, o pior desempenho dessa cardioplegia intracelular no subgrupo de pacientes de difícil manejo deste estudo não esteve relacionado à proteção miocárdica inadequada. Na

realidade, entre os grupos HTK e MCB não houve diferenças nem nas taxas de infarto do miocárdio e baixo débito cardíaco, nem nas taxas de seus substitutos, tais como terapia inotrópica prolongada e uso do BIA no intra e pós-operatório. Além disso, os valores pico para troponina I cardíaca tenderam a ser mais baixos no grupo HTK quando comparado com o grupo MCB. A necessidade de aumento de unidades de concentrado de hemácias, principalmente durante a cirurgia, no grupo HTK deveu-se sobretudo à hemodiluição associada à infusão de cardioplegia cristalóide, em grandes volumes, conforme exigido por esse método. Apesar de parte da solução HTK ter sido removida da raiz da aorta durante a infusão de modo retrógrado, o balanço hídrico acumulado (positivo) no período pós-operatório foi, de fato, significativamente maior nos pacientes HTK do que nos pacientes do grupo MCB, até mesmo após a análise de propensão pareada. Na verdade, não houve aumento do sangramento pós-operatório, nem qualquer diferença no tocante aos perfis de coagulação sanguínea nos pacientes HTK, quando comparados com os pacientes MCB. Tanto a hemodiluição, quanto a necessidade de transfusões subsequentes que ocorreu no grupo HTK durante a operação, bem como o balanço hídrico acumulado (positivo) que se seguiu, poderiam explicar tanto o aumento na taxa de lesão renal aguda (e terapia renal substitutiva) nesses pacientes, quanto o aumento do risco de qualquer complicação pós-operatória nos pacientes do grupo HTK

Artigo Original

Tabela 3 – Desfechos hospitalares*,†

Complicação	Amostra global			Amostra pareada por EP		
	Grupo HTK n=38	Grupo MCB n=110	Valor de p	Grupo HTK n=34	Grupo MCB n=34	Valor de p
Mortalidade hospitalar/30 dias	2 (5,3)	2 (1,8)	0,573	1 (2,9)	0	1,000
Disfunção neurológica (qualquer)	2 (5,3)	8 (7,3)	1,000	2 (5,9)	5 (14,7)	0,427
Transitória‡	1 (2,6)	8 (7,3)	0,448	1 (2,9)	5 (14,7)	0,197
Permanente (AVC)	1 (2,6)	2 (1,8)	1,000	0	1 (2,9)	1,000
Ventilação invasiva prolongada (>48 h)	3 (7,9)	6 (5,5)	0,695	2 (5,9)	3 (8,8)	1,000
Fibrilação atrial, recente	6 (15,8)	16 (14,5)	0,862	5 (14,7)	4 (11,8)	1,000
Infarto do miocárdio	0	1 (0,9)	1,000	0	1 (2,9)	1,000
Disfunção do VD	4 (10,5)	8 (7,3)	0,731	4 (11,8)	1 (2,9)	0,356
Baixo débito cardíaco	6 (15,8)	10 (9,1)	0,362	3 (8,8)	3 (8,8)	1,000
Terapia inotrópica prolongada (>12 h)	23 (60,5)	57 (51,8)	0,354	19 (55,9)	19 (55,9)	1,000
Uso do BIA no intra e pós-operatório	0	9 (8,2)	0,112	0	3 (8,8)	0,239
Lesão renal aguda	8 (21,1)	4 (3,6)	0,002	7 (20,6)	2 (5,9)	0,150
Terapia renal substitutiva	5 (13,2)	0	0,001	4 (11,8)	0	0,114
Falência de múltiplos órgãos	3 (7,9)	3 (2,7)	0,339	2 (5,9)	1 (2,9)	1,000
Débito do dreno torácico de 48h/ASC, ml/m2	685 (390–1074,5)	551 (372,5–970)	0,463	616,5 (390–1074,5)	633 (381–953,5)	0,609
No. de unidades de CH	1,5 (1–3)	1 (0–2)	0,017	2 (1–3)	1 (0–2)	0,054
Múltiplas transfusões (>2 unidades de CH)	12 (31,6)	19 (17,3)	0,062	11 (32,4)	7 (20,6)	0,271
Transfusões maciças (>4 unidades de CH)	5 (13,2)	2 (1,8)	0,012	4 (11,8)	0	0,114
Reexploração mediastinal	4 (10,5)	6 (5,5)	0,454	3 (8,8)	2 (5,9)	1,000
Infecção profunda da ferida esternal	1 (2,6)	4 (3,6)	1,000	0	1 (2,9)	1,000
Sepse	0	2 (1,8)	1,000	0	1 (2,9)	1,000
Qualquer complicação maior§	17 (44,7)	27 (24,5)	0,019	15 (44,1)	9 (26,5)	0,128
Tempo de internação (dias)	13,5 (10–18)	10 (8–15)	0,008	14 (10–19)	10 (8–15)	0,198
Tempo na UTI (dias)	3 (2–5,5)	2 (1,5–3)	0,016	3 (2–5,5)	2 (1,5–3)	0,142

*As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ DP, ou mediana e o intervalo entre o primeiro e o terceiro quartil. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e percentuais. †Salvo disposto em contrário, as definições de complicações pós-operatórias estavam em consonância com as definições internacionalmente acordadas sobre complicações pós cirurgia cardíaca. ‡Inclusive retardo no despertar, distúrbios psiquiátricos manifestos e convulsões. §Inclusive mortalidade hospitalar, AVC, ventilação invasiva prolongada, infarto do miocárdio, baixo débito cardíaco, lesão renal aguda, falência de múltiplos órgãos, múltiplas transfusões sanguíneas, reexploração mediastinal, infecção profunda da ferida esternal e seps. ASC: área da superfície corporal; HTK: histidina-triptofano-cetoglutarato; BIA: balão intra-aórtico; MCB: cardioplegia sanguínea gelada multidosse; EP: escore de propensão; CH: concentrado de hemácias; VD: ventrículo direito.

com comprometimento renal. Certamente, alguns efeitos metabólicos sistêmicos podem estar envolvidos. Por exemplo, algum grau de acidose metabólica frequentemente ocorre após o uso da solução de Custodiol®-HTK, que deve ser imediatamente neutralizado.¹⁻³ Todavia, uma vez que não foram relatados dados perioperatórios referentes ao pH ou lactacidemia, essa hipótese não pôde ser confirmada neste estudo. Por outro lado, dado que a solução Custodiol®-HTK vem sendo utilizada com sucesso na preservação da função renal, na cirurgia de transplante de rim,¹⁶ a lesão renal direta parece improvável.

Embora tenha havido uma diferença evidente em relação à mortalidade hospitalar entre os dois grupos do estudo (5,6% versus 1,8%), essa diferença não foi significativa ($p=0,573$), talvez por conta do número limitado de pacientes

do estudo. Entretanto, não houve diferença na mortalidade hospitalar ($p=1,000$) após o pareamento por propensão, o que compensou a diferença no risco operatório esperado na amostra global. Não houve registro de aumento de taquicardia ventricular espontânea ou fibrilação após a liberação do pinçamento da aorta. Nenhum aumento significativo do risco de disfunção ventricular direita foi relatado. O uso tanto da solução de Custodiol®-HTK quanto da cardioplegia sanguínea não trouxe benefícios para os pacientes com anemia, angina instável, infarto do miocárdio recente ou disfunção ventricular esquerda. O controle perioperatório rigoroso e eficaz da hiponatremia, que foi recebido pelos pacientes do estudo, poderia explicar a baixa taxa de qualquer disfunção neurológica transitória que tenha ocorrido no grupo HTK. A taxa mais baixa de quaisquer disfunções neurológicas transitórias observadas

Tabela 4 – Análise da taxa de qualquer complicação pós-operatória maior* em diferentes subgrupos de com teste de interação†

Características	Grupo HTK %	Grupo MCB %	OR	95% IC	Interação
					Valor de p
Global	44,1	26,5	2,19	0,79–6,08	0,132
Sem anemia	33,3	25	1,5	0,34–6,7	0,391
Anemia‡	56,2	27,8	3,34	0,8–13,9	
TFGe >85 ml/min§	33,3	33,3	1,00	0,22–4,56	0,183
TFGe ≤85 ml/min§	52,6	21,1	4,17	1–17,3	
CCS classes 1–3	50	31,2	2,2	0,5–9,75	0,970
CCS classe 4	40	22,2	2,33	0,56–9,72	
Infarto do miocárdio recente	46,4	27,6	2,27	0,76–6,85	0,864
Sem infarto do miocárdio recente	33,3	20	2	0,13–32	
FEVE >50%	38,1	26,3	1,72	0,45–6,64	0,522
FEVE ≤50%	53,8	26,7	3,21	0,66–15,6	

*Inclusive mortalidade hospitalar, AVC, ventilação invasiva prolongada, infarto do miocárdio, baixo débito cardíaco, lesão renal aguda, falência de múltiplos órgãos, múltiplas transfusões de sangue, reexploração mediastinal, infecção profunda da ferida esternal e sepse. † Salvo indicação em contrário, as definições e os valores de corte das variáveis pré-operatórias foram aqueles utilizados no EuroSCORE II. ‡ Definida como hemoglobina <13 g/dl para homens e <12 g/dl para mulheres.

§ A taxa de depuração da creatinina, calculada pela fórmula Cockcroft-Gault, foi utilizada para aproximação da TFG. CCS: Sociedade Cardiovascular Canadense; IC=Intervalo de confiança; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; EuroSCORE: Sistema Europeu para Avaliação de Risco em Cirurgia Cardíaca; HTK: histidina-triptofano-cetoglutarato; FEVE: Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo; MCB: cardioplegia sanguínea gelada multidoso; OR: razão de probabilidade.

nos pacientes do grupo HTK em relação ao grupo MCB (embora a diferença não tenha sido muito significativa) foi um resultado inesperado para os autores deste estudo.

O papel da solução Custodiol®-HTK na cirurgia cardíaca em adultos ainda não foi explorado a fundo. Geralmente, os autores que investiga os desfechos subsequentes à cirurgia cardíaca minimamente invasiva utilizando solução Custodiol®-HTK concordam que evitar repetidas infusões pode diminuir o risco de má perfusão coronária devido ao deslocamento do clameamento endoaórtico (se realizado) e aumentar o conforto do médico cirurgião durante o procedimento.¹⁷⁻²⁰ Quase todos os pesquisadores que compararam o Custodiol®-HTK com a cardioplegia sanguínea gelada exibiram desfechos clínicos semelhantes para ambas as opções.^{5,7,8,17,19} De fato, apenas poucos estudos demonstraram alguns benefícios trazidos por uma ou outra estratégia cardioplégica. Por exemplo, Scarscia et al.,⁴ relataram valores baixos de troponina I cardíaca para um TPA >160 minutos em pacientes submetidos à cirurgia da aorta com Custodiol®-HTK. Prathanee et al.,¹² criaram um estigma em torno do uso da cardioplegia com Custodiol®-HTK na cirurgia coronária isolada, ao afirmarem que ele levaria a um aumento significativo do risco de fibrilação ventricular após a liberação da pinça da aorta. Contudo, nenhum significado clínico foi correlacionado com esse fato. Muito recentemente, em uma amostra de 362 pacientes submetidos à cirurgia valvar cardíaca (minimamente invasiva ou aberta), Hummel et al.,²⁰ demonstraram desfechos superiores nos pacientes tratados com HTK, em relação à transfusão de sangue, AVC e reinternação em 30 dias após a alta, o que se traduz em uma economia líquida média de aproximadamente US\$ 3.000,00 por paciente. Finalmente, desfechos equivalentes entre o uso da solução Custodiol®-HTK e a cardioplegia sanguínea

gelada foram observados por Hoyer et al.,¹¹ em 825 amostras de pacientes pareados por escore de propensão, ainda que a cardioplegia sanguínea tenha se mostrado benéfica na disfunção ventricular esquerda.

Considerando-se que uma dose única de solução Custodiol®-HTK supostamente ofereceria proteção micárdica prolongada,^{2,3} ela foi geralmente utilizada durante o período de estudo, na cirurgia coronária, em pacientes com expectativa de cirurgia de longa duração (número elevado de anastomoses coronárias, estreitamento do diâmetro dos vasos coronários, curso intramiocárdico, lesões múltiplas e distais, necessidade de endarterectomia, calcificação coronária difusa, dentre outros fatores). Este fato pode explicar tanto a longa duração da cirurgia e a elevada taxa (cerca de 36%) de pacientes do grupo HTK que foram incluídos no presente estudo. Também é preciso enfatizar que cada anastomose proximal entre a aorta e o enxerto venoso foi realizada durante o pinçamento aórtico.

As principais limitações deste estudo unicêntrico foram sua natureza retrospectiva e o fato de os desfechos de uma amostra limitada de pacientes ter sido investigada. Apenas desfechos precoces foram analisados e nem os desfechos pós-operatórios tardios nem os resultados angiográficos foram explorados. Consequentemente, os resultados obtidos não podem ser, de forma alguma, considerados conclusivos e devem ser verificados em populações maiores de pacientes por meio de experimentos randomizados controlados.

Conclusões

Com base nos resultados do presente estudo, não houve diferenças significativas na proteção micárdica entre a cardioplegia com Custodiol®-HTK e a cardioplegia sanguínea.

Artigo Original

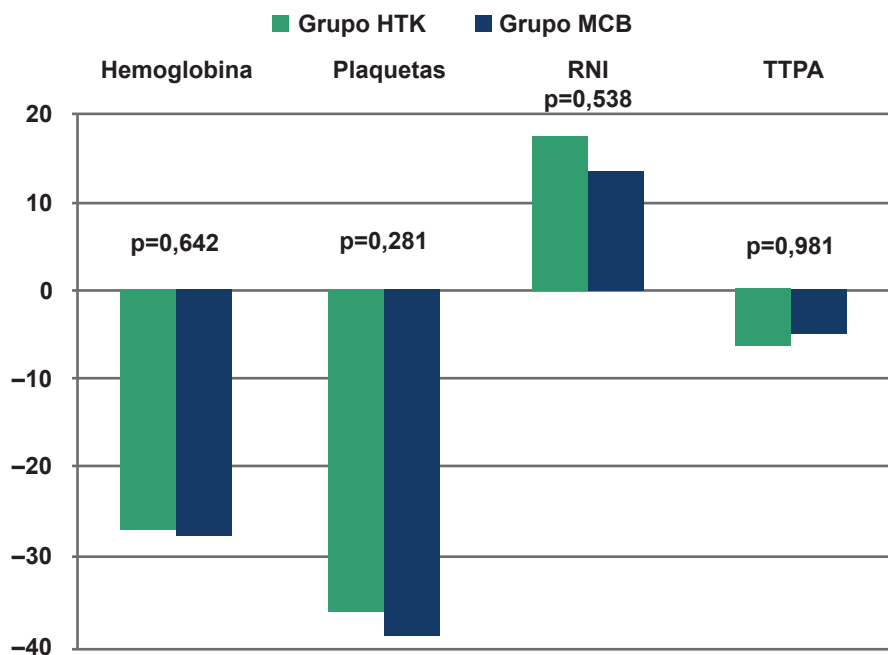


Figura 1A – Grupo HTK vs. Grupo MCB. Amostras pareadas por EP. Diferenças nas alterações dos níveis sanguíneos de hemoglobina, plaquetas, RNI e TTPA entre os valores obtidos antes da cirurgia e imediatamente após a internação do paciente na UTI. TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada; HTK: histidina-triptofano-cetoglutarato; RNI: razão normalizada internacional; MCB; cardioplegia sanguínea gelada multidoses; EP: escore de propensão.

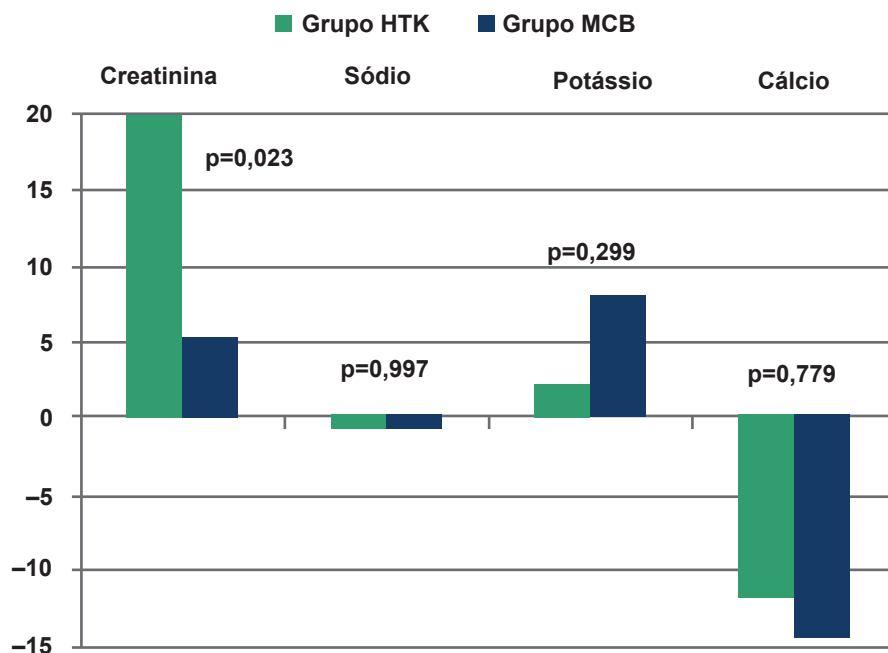


Figura 1B – Grupo HTK versus Grupo MCB. Amostras pareadas por EP. Diferenças nas alterações dos níveis sanguíneos de creatinina, sódio, potássio e cálcio entre os valores obtidos antes da cirurgia e imediatamente após a internação do paciente na UTI. HTK: histidina-triptofano-cetoglutarato; MCB: cardioplegia sanguínea gelada multidoses; EP: escore de propensão.

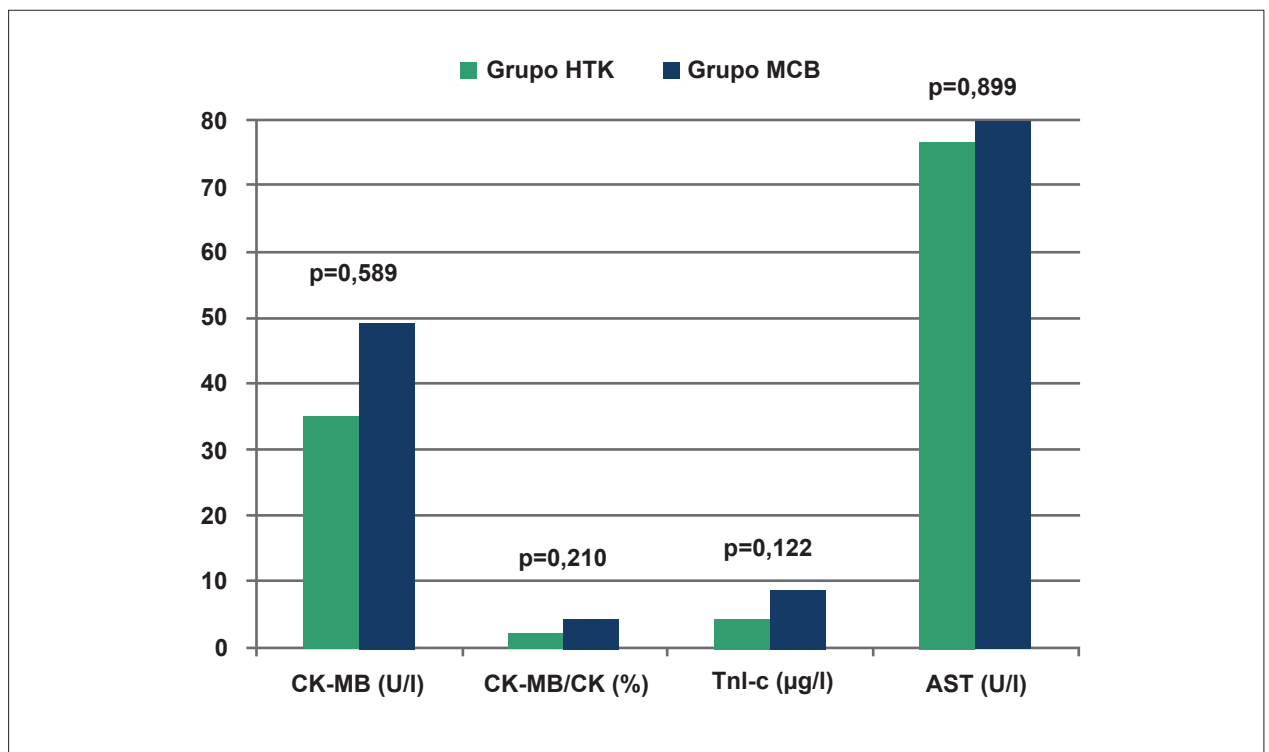


Figura 2 – Grupo HTK versus Grupo MCB. Amostras pareadas por EP. Diferenças nos níveis séricos pico após a cirurgia de CK-MB, CK-MB/CK, Tnl e AST. AST: aspartato aminotransferase; CK: creatina quinase; CK-MB: creatina quinase-MB; Tnl-c: troponina cardíaca I; HTK: histidina-triptofano-cetoglutarato; MCB: cardioplegia sanguínea gelada multídose; EP: escore de propensão.

Entretanto, os desfechos de cirurgias coronárias isoladas nas quais houve necessidade de tempo de pinçamento prolongado pareceram ser piores com o uso da solução Custodiol®-HTK em relação à cardioplegia sanguínea. Embora diferenças no balanço hídrico acumulado no período pós-operatório e na função renal pareçam estar envolvidas, inúmeras variáveis podem ter interferido nos desfechos, que poderiam depender de vários aspectos, tais como diferentes equipes cirúrgicas, técnicas cirúrgicas adotadas, e protocolos de manejo perioperatório, bem como de potencial variabilidade inexplicada de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Gatti G, Taffarello P, Forti G, Gripari C, Gustin G, Castaldi G, Fiorica I, Pappalardo A; Obtenção de dados: Gatti G, Taffarello P, Forti G, Gripari C, Gustin G, Castaldi G, Fiorica I; Análise estatística: Gatti G; Redação do manuscrito: Gatti G, Taffarello P; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual

importante: Gatti G, Taffarello P, Forti G, Gripari C, Gustin G, Pappalardo A.

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. Bretschneider HJ, Hübner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1975;16(3):241-60.
2. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;28(5):295-302.
3. Gebhard MM, Preusse CJ, Schnabel PA, Bretschneider HJ. Different effects of cardioplegic solution HTK during single or intermittent administration. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;32(5):271-6.
4. Scarscia G, Guida P, Rotunno C, De Palo M, Mastro F, Pignatelli A, et al. Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia. *Perfusion*. 2011;26(5):427-33.
5. Viana FF, Shi WY, Hayward PA, Larobina ME, Liskaser F, Matalanis G. Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(3):526-31.
6. Kotani Y, Tweddell J, Gruber P, Pizarro C, Austin EH 3rd, Woods RK, et al. Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a North American multiinstitutional survey. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):923-9.
7. Edelman JJ, Seco M, Dunne B, Matzelle SJ, Murphy M, Joshi P, et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(6):717-28.
8. Ferguson ZG, Yarbrough DE, Jarvis BL, Sistino JJ. Evidence-based medicine and myocardial protection--where is the evidence? *Perfusion*. 2015;30(5):415-22.
9. Kim JT, Park YH, Chang YE, Byon HJ, Kim HS, Kim CS, et al. The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1943-8.
10. Ji B, Liu J, Long C, Yang K, Zheng Z. Potential risk of hyponatremia using histidine-tryptophan-ketoglutarate solution during pediatric cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(6):2120-1.
11. Hoyer A, Lehmann S, Mende M, Noack T, Kiefer P, Misfeld M, et al. Custodiol versus cold Calafiore for elective cardiac arrest in isolated aortic valve replacement: a propensity-matched analysis of 7263 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(2):303-9.
12. Prathanee S, Kuptanon C, Intanoo W, Wongbhadha C, Karunasumaeta C. Custodial-HTK solution for myocardial protection in CABG patients. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(Suppl 7):S164-7.
13. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-44.
14. Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A, Svenarud P, Dalén M, Onorati F, et al. European multicenter study on coronary artery bypass grafting (E-CABG registry): study protocol for a prospective clinical registry and proposal of classification of postoperative complications. *J Cardiothorac Surg*. 2015 Jun 30;10:90.
15. Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):805-14.
16. Klaus F, Castro DB, Bittar CM, Bittar AE, Keitel E, Seelig DC, et al. Kidney transplantation with Belzer or Custodiol solution: a randomized prospective study. *Transplant Proc*. 2007;39(2):353-4.
17. Matzelle SJ, Murphy MJ, Weightman WM, Gibbs NM, Edelman JJ, Passage J. Minimally invasive mitral valve surgery using single dose antegrade Custodiol cardioplegia. *Heart Lung Circ*. 2014;23(9):863-8.
18. Savini C, Murana G, Di Eusanio M, Suarez SM, Jafrancesco G, Castrovinci S, et al. Safety of single-dose histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia during minimally invasive mitral valve surgery. *Innovations (Phila)*. 2014;9(6):416-20.
19. Muneretto C, Bisleri G, Bagozzi L, Repossini A, Berlinghieri N, Chiari E. Results of minimally invasive, video-assisted mitral valve repair in advanced Barlow's disease with bileaflet prolapse. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(1):46-50.
20. Hummel BW, Buss RW, DiGiorgi PL, Laviano BN, Yaeger NA, Lucas ML, et al. Myocardial protection and financial considerations of custodiol cardioplegia in minimally invasive and open valve surgery. *Innovations (Phila)*. 2016;11(6):420-4.



Proteção Miocárdica na Cirurgia Cardíaca – Qual o Método Ideal?

Myocardial Protection in Cardiac Surgery - What is the Ideal Method?

Ahmad Ali Abdouni¹

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Solução Custodiol®-HTK versus Cardioplegia Sanguínea Gelada em Cirurgia Coronária Isolada com Tempo de Pinçamento da Aorta Prolongado: Uma Análise de Propensão Pareada

O estudo da proteção miocárdica tem evoluído junto com a cirurgia cardíaca, no sentido de prevenir lesão miocárdica intraoperatória, que pode cursar com disfunção ventricular, arritmias, baixo débito cardíaco e outras complicações, muitas vezes irreversíveis.

Desde as primeiras cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC) em 1953 com Dr. Gibbon no Massachusetts General Hospital,¹ têm-se estudado diversos métodos de proteção miocárdica, que permitissem cirurgias mais extensas do coração, com maior tempo de pinçamento da aorta. Nas primeiras cirurgias, a hipotermia vinha sendo o método de proteção miocárdica, mas mostrou-se insuficiente para tempos mais longos de isquemia.

Em 1955, Melrose et al.,² publicaram no Lancet uma comunicação preliminar intitulada “Parada Cardíaca Eletiva”. O interessante é que a técnica de Melrose empregava sangue como veículo do citrato de potássio – lançando, portanto, as bases da proteção miocárdica com cardioplegia sanguínea, utilizando o potássio como solução despolarizante, nos moldes do que é realizado até os dias de hoje. Outros agentes foram utilizados posteriormente como magnésio, procaina, quelantes e bloqueadores de cálcio, eventualmente associados entre si, com a utilização de hipotermia ou não. Substratos, como glicose e oxigênio, podem ser fornecidos durante o período de clampeamento aórtico, para garantir algum metabolismo aeróbio nesse período. A adição de outros substratos, como glutamato, aspartato e lactato, assim como ATP ou creatina fosfato, precursores de intermediários do ciclo de Krebs, podem melhorar muito a proteção miocárdica. Diversos autores como Buckberg³ e, no nosso meio, Dr. Braille,⁴ se dedicaram a estudar diversas possibilidades para otimizar a proteção miocárdica.

Segundo diversos autores, o agente cardioplégico ideal necessita cumprir os seguintes requisitos:⁵

1. Parada cardíaca: indução rápida e eficaz da parada cardíaca com o miocárdio relaxado e com o mínimo de consumo de ATP;

Palavras-chave

Cirurgia Torácica; Revascularização Miocárdica; Ponte de Artéria Coronária; Cuidados Intraoperatórios; Soluções Cardioplégicas.

Correspondência: Ahmad Ali Abdouni •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: dr.ahmad@ig.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200622>

2. Proteção miocárdica: efeitos protetores para retardar a lesão celular irreversível causada pela isquemia global e limitar a extensão da lesão de reperfusão;
3. Reversibilidade: reversão imediata da parada cardíaca com frequência cardíaca e força de contração, possibilitando “desmame” precoce da CEC;
4. Baixa toxicidade: meia-vida curta sem efeitos tóxicos em outros sistemas ou aparelhos após a descontinuidade da CEC.

Desde a sua introdução, as soluções cardioplégicas hipercalêmicas se tornaram o padrão ouro na preservação do miocárdio. A parada eletromecânica do coração pode ser atingida através da despolarização do potencial de membrana extracelular, o que reduz o potencial de repouso dos miócitos ventriculares. Após uma dose inicial, quando a quiescência eletromecânica é atingida, doses intermitentes (a cada 20 ou 30 minutos) são necessárias para manter a parada e evitar a disfunção miocárdica. A associação dessas soluções com o sangue do próprio paciente (cardioplegias sanguíneas) tem demonstrado redução nas dosagens das enzimas cardíacas e marcadores de reperfusão.³

A solução HTK (Custodiol®) é uma solução cristaloide com baixa concentração de sódio e cálcio, que atua causando a hiperpolarização da membrana plasmática do miócito pela depleção do sódio no espaço extracelular, induzindo parada cardíaca na diástole (ao contrário da cardioplegia convencional – despolarizante). A combinação de histidina, triptofano e cetoglutaramato na fórmula reduz a acidose intracelular, melhora a produção de ATP e estabiliza a membrana, reduzindo os danos da isquemia. A solução HTK tem sido aclamada como proteção ideal das cirurgias cardíacas de longa duração, sendo utilizada de rotina no transplante cardíaco, cirurgias pediátricas complexas, aneurismas de aorta e reoperações valvares na maioria dos centros, por oferecer proteção miocárdica por até 3 horas com infusão única da solução.⁶ Entretanto, esta solução requer cuidados específicos, como o manuseio da hipervolemia (são 20 – 25 ml/kg de solução infundidos logo após o pinçamento da aorta) e da acidose metabólica, comuns com a utilização desta solução.

A discussão sobre a utilização da solução HTK em cirurgias de revascularização do miocárdio é relevante, uma vez que ainda é a cirurgia cardíaca mais comum no Brasil. O trabalho de Gatti et al.,⁷ tem o mérito de demonstrar a não superioridade do Custodiol® em relação à solução cardioplégica convencional, o que é significativo no nosso meio, uma vez que a utilização desta solução implica em um custo adicional sem benefícios nesta população. Mesmo considerando somente casos mais complexos, com múltiplas anastomoses e tempo de pinçamento da aorta

superior a 120 minutos, houve maior mortalidade no grupo que utilizou o Custodiol® (5,3% x 1,8%), relacionada a outros desfechos analisados como maior incidência de disfunção renal, transfusão sanguínea, tempo de internação em terapia intensiva e hospitalar, ainda que a diferença não tenha sido significativa na análise estatística. Na análise das variáveis relacionadas ao miocárdio, as duas soluções se mostraram equivalentes, sem diferença nas taxas de infarto, de baixo débito cardíaco, arritmia, de utilização de inotrópicos ou nos marcadores de necrose miocárdica (troponina). Alguns trabalhos têm sugerido a análise da função septal ventricular como o melhor marcador para determinar lesão miocárdica pós-operatória, uma vez que o septo interventricular corresponde a 35-40% da massa muscular ventricular total e é responsável por 80% da função ventricular direita.⁸ Reynolds⁹ reportou que 40% dos pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio e 60% dos pacientes com cirurgia valvar apresentam movimentação paradoxal do septo interventricular no período pós-operatório, o que denota algum grau de dano septal, muitas vezes transitório, sendo uma informação valiosa que deve ser obtida pelo ecocardiograma.

Sem dúvida, o Custodiol® tem seu papel em situações específicas, onde a utilização de dose única é tecnicamente importante como nos transplantes cardíacos, cirurgias pediátricas complexas e nas cirurgias minimamente invasivas, onde a infusão de doses repetidas de solução cardioplégica não é possível ou é tecnicamente mais difícil e sujeita a complicações.

Outras soluções alternativas continuam sendo estudadas para a proteção miocárdica. Em 1995, uma nova solução cardioplégica foi introduzida para cirurgias cardíacas

congenitas, em um trabalho conduzido na Universidade de Pittsburgh.¹⁰ A solução, patenteada como “Solução de Del Nido”, é uma solução despolarizante mista de cardioplegia sanguínea e cristalóide que oferece proteção miocárdica segura por até 90 minutos com uma única dose. Além de conter cloreto de potássio como agente despolarizante, a fórmula contém ainda sulfato de magnésio, manitol, bicarbonato de sódio e lidocaína, e passou a ser utilizada também em cirurgias cardíacas de adultos de longa duração com excelentes resultados e com baixo custo, sendo uma alternativa às soluções comercialmente disponíveis.

Não existe a melhor técnica de proteção miocárdica. Apesar da grande variedade de soluções cardioplégicas disponíveis comercialmente, não existe um claro consenso sobre a composição ideal e as técnicas de utilização destas soluções. Além da escolha da solução para cada paciente, existe a questão da via de aplicação (anterógrada, retrógrada ou combinada), em dose única ou intermitente, associada ou não com hipotermia e outras possibilidades. Pinçamento (isquemia) intermitente sem a utilização de soluções cardioplégicas é outra técnica de proteção miocárdica utilizada por alguns grupos com bons resultados. O cirurgião deve estar apto a individualizar sua escolha e optar pela solução ou técnica mais adequada para cada paciente de acordo com seu planejamento cirúrgico, mas o custo também deve ser um fator a ser considerado no nosso meio, principalmente no Sistema Único de Saúde. Soluções mais dispendiosas devem ser reservadas para situações específicas com comprovado benefício.

Referências

1. Miller BJ, Gibbon JH, Jr., Greco VF, Smith BA, Cohn CH, Allbritten FF Jr. The production and repair of interatrial septal defects under direct vision with the assistance of an extracorporeal pump-oxygenator circuit. *J Thorac Surg.* 1953;26(6):598-616.
2. Melrose DJ, Dreyer B, Bentall HH, Baker JBE. - Elective cardiac arrest: a preliminary communication. *Lancet.* 1955;266(6879):21-2.
3. Buckberg GD. Strategies and logic of cardioplegia delivery to prevent, avoid and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93(1):127-39.
4. Oliveira MAB, Brandi AC, Santos CA, Botelho PHH, Cortez JLL, Braila DM - Modes of induced cardiac arrest: hyperkalemia and hypocalcemia - Literature review. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(3):432-6.
5. Fallouh HB, Kentish JC, Chambers DJ. Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(2):220-6.
6. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;28(5):295-302.
7. Gatti G, Taffarello P, Forti G, Gripari C, Gustin G, Castaldi G, et al. Custodiol®-HTK Solution vs. Cold Blood Cardioplegia for Isolated Coronary Surgery Requiring Prolonged Cross-Clamp Time: A Propensity-Matched Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(2):241-250.
8. Nguyen T, Cao L, Movamed A. Altered Right Ventricle Contractility Pattern after Cardiac Surgery: Monitoring of septal function is essential. *Ecocardiography.* 2014;31(9):1159-65.
9. Reynolds HR, Tunick PA, Grossi EA, Dilmanian H, Colvin SB, Kronzon I. Paradoxal septal motion after cardiac surgery: A review of 3292 cases. *Clin Cardiol.* 2007;30(12):621-3.
10. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol.* 2012;44(3):98-103.



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

Integral Velocidade-Tempo da Insuficiência Aórtica: Um Novo Marcador Ecocardiográfico na Avaliação da Gravidade da Insuficiência Aórtica

Velocity-Time Integral of Aortic Regurgitation: A Novel Echocardiographic Marker in the Evaluation of Aortic Regurgitation Severity

José Abellán-Huerta,¹ Juan Carlos Bonaque-González,¹ Ramón Rubio-Patón,¹ José García-Gómez,¹ Santiago Egea-Beneyto,¹ Federico Soria-Arcos,¹ Luciano Consuegra-Sánchez,¹ Rosa María Soto-Ruiz,¹ José Luis Ramos-Martín,¹ Juan Antonio Castillo-Moreno¹

Departamento de Cardiologia, Hospital General Universitario Santa Lucía,¹ Cartagena - Espanha

Resumo

Fundamento: A ecocardiografia é essencial para o diagnóstico e a quantificação da insuficiência aórtica (IA). A integral velocidade-tempo (IVT) do fluxo da IA pode estar relacionada à gravidade da IA.

Objetivo: Este estudo tem por objetivo avaliar se a IVT é um marcador ecocardiográfico de gravidade da IA.

Métodos: Foram incluídos todos os pacientes com IA nativa moderada ou grave e ritmo sinusal que visitaram o nosso laboratório de imagem entre janeiro e outubro de 2016. Todos os indivíduos foram submetidos a um ecocardiograma completo com medição da IVT da IA. A associação entre a IVT e a gravidade da IA foi analisada por regressão logística e modelos de regressão multivariada. Valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Entre os 62 pacientes incluídos ($68,5 \pm 14,9$ anos; 64,5%: IA moderada; 35,5%: IA grave), a IVT foi maior em indivíduos com IA moderada em comparação àqueles com IA grave ($2,2 \pm 0,5$ m versus $1,9 \pm 0,5$ m, $p = 0,01$). Pacientes com IA grave apresentaram valores maiores de diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) ($56,1 \pm 7,1$ mm versus $47,3 \pm 9,6$ mm, $p = 0,001$), volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) ($171 \pm 36,5$ mL versus $106 \pm 46,6$ mL, $p < 0,001$), orifício regurgitante efetivo ($0,44 \pm 0,1$ cm² versus $0,18 \pm 0,1$ cm², $p = 0,002$) e volume regurgitante ($71,3 \pm 25,7$ mL versus $42,5 \pm 10,9$ mL, $p = 0,05$), assim como menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ($54,1 \pm 11,2\%$ versus $63,2 \pm 13,3\%$, $p = 0,012$). A IVT mostrou ser um marcador de gravidade da IA, independentemente do DDFVE, VDFVE e FEVE (*odds ratio* 0,160, $p = 0,032$) e da frequência cardíaca e pressão arterial diastólica (PAD) (*odds ratio* 0,232, $p = 0,044$).

Conclusões: A IVT do fluxo da IA apresentou associação inversa com a gravidade da IA, independentemente do diâmetro e volume do ventrículo esquerdo, frequência cardíaca, PAD e FEVE. A IVT pode ser um marcador de gravidade da IA em pacientes com IA nativa e ritmo sinusal. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):253-260)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Insuficiência da Valva Aórtica/diagnóstico por imagem; Ecocardiografia; Doppler/métodos.

Abstract

Background: Echocardiography is essential for the diagnosis and quantification of aortic regurgitation (AR). Velocity-time integral (VTI) of AR flow could be related to AR severity.

Objective: This study aims to assess whether VTI is an echocardiographic marker of AR severity.

Methods: We included all patients with moderate or severe native AR and sinus rhythm who visited our imaging laboratory from January to October 2016. All individuals underwent a complete echocardiogram with AR VTI measurement. The association between VTI and AR severity was analyzed by logistic regression and multivariate regression models. A p -value $< 0,05$ was considered statistically significant.

Correspondência: José Abellán-Huerta •

Hospital General Universitario de Ciudad Real - Calle Obispo Rafael Torija, s/n Ciudad Real Ciudad Real 13005 – Espanha

E-mail: doctorabellan@gmail.com

Artigo recebido em 11/04/2019, revisado em 17/06/2019, aceito em 18/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190243>

Results: Among the 62 patients included (68.5 ± 14.9 years old; 64.5%: moderate AR; 35.5%: severe AR), VTI was higher in individuals with moderate AR compared to those with severe AR (2.2 ± 0.5 m vs. 1.9 ± 0.5 m, $p=0.01$). Patients with severe AR presented greater values of left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) (56.1 ± 7.1 mm vs. 47.3 ± 9.6 mm, $p=0.001$), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) (171 ± 36.5 mL vs. 106 ± 46.6 mL, $p<0.001$), effective regurgitant orifice (0.44 ± 0.1 cm² vs. 0.18 ± 0.1 cm², $p=0.002$), and regurgitant volume (71.3 ± 25.7 mL vs. 42.5 ± 10.9 mL, $p=0.05$), as well as lower left ventricular ejection fraction (LVEF) ($54.1 \pm 11.2\%$ vs. $63.2 \pm 13.3\%$, $p=0.012$). The VTI proved to be a marker of AR severity, irrespective of LVEDD, LVEDV, and LVEF (odds ratio 0.160, $p=0.032$) and of heart rate and diastolic blood pressure (DBP) (odds ratio 0.232, $p=0.044$).

Conclusions: The VTI of AR flow was inversely associated with AR severity regardless of left ventricular diameter and volume, heart rate, DBP, and LVEF. VTI could be a marker of AR severity in patients with native AR and sinus rhythm. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):253-260)

Keywords: Heart Failure; Aortic Valve Insufficiency/diagnosis, imaging; Echocardiography, Doppler/methods.

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

Introdução

Insuficiência aórtica (IA) é uma das incompetências valvulares mais comuns no mundo desenvolvido.¹ O controle típico da doença envolve uma combinação de sinais e sintomas clínicos e coleta de dados por meio de exames complementares. A ecocardiografia é uma ferramenta fundamental para o diagnóstico e a quantificação da IA² e sua interpretação correta requer uma abordagem que integra medidas e parâmetros qualitativos, semiquantitativos e quantitativos.^{3,4} No entanto, estes parâmetros não estão isentos de limitações.³

A integral velocidade-tempo (IVT) é definida como a área medida abaixo da curva de velocidade Doppler em um determinado ponto. No caso da IA, este valor corresponde ao gradiente de pressão diastólica entre a aorta e o ventrículo esquerdo (VE).⁵ Em pacientes com IA, a IVT é multiplicada pelo orifício regurgitante efetivo (ORE) da aorta para calcular o volume regurgitante (VR) ($VR = ORE \times IVT$).^{2,6,7} Este parâmetro tem demonstrado sua eficácia na determinação da gravidade da IA, mesmo com o valor do ORE sendo calculado com base no método de área da superfície de isovelocidade proximal (*proximal isovelocity surface area* – PISA), que é conhecido por ter limitações inerentes em pacientes com IA.^{3,8,9} Além disso, tendo em conta a referida equação, pacientes com IA grave geralmente apresentam valores maiores de VR² e ORE,^{7,10} mas não há evidência do comportamento da IVT em relação à gravidade da IA.

Ademais, pacientes com IA grave costumam ter pressão diastólica final do VE elevada,¹¹ bem como pressão arterial diastólica (PAD) reduzida.^{12,13} Estas mudanças de pressão podem diminuir a IVT fisiopatologicamente por meio da redução do gradiente de pressão entre a aorta e o VE. Este estudo tem por objetivo determinar se a IVT é um marcador ecocardiográfico de gravidade da IA.

Métodos

Delineamento e População do Estudo

Este estudo observacional transversal retrospectivo foi realizado durante dez meses (de janeiro a outubro de 2016). Todos os pacientes com IA que visitaram o nosso laboratório de imagem cardíaca durante este período foram considerados elegíveis. Os pacientes tinham que apresentar IA moderada

a grave em uma valva nativa (valva não-protética), além de assinar um termo de consentimento livre e esclarecido para serem incluídos no estudo. Foram excluídos os pacientes com fibrilação atrial ou evidência de qualquer tipo de arritmia, jatos múltiplos ou excêntricos de IA. O estudo foi conduzido em conformidade com a declaração de Helsinki e foi aprovado pelo comitê de ética da nossa comissão de pesquisa local.

Características de Referência da População

Todos os participantes do estudo tiveram as seguintes informações demográficas e clínicas coletadas: idade, sexo, histórico de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus e tabagismo. Qualquer tipo de medicamento anti-hipertensivo, hipolipemiente ou antiarrítmico que os participantes estivessem tomando no momento da inclusão no estudo também foram registrados. Durante o ecocardiograma, a altura e o peso de cada paciente foram coletados e três aferições da pressão arterial foram realizadas após 5 minutos de repouso, usando um monitor de pressão arterial M6 Comfort HEM-7221-E8 (Omron Healthcare, Kioto, Japão) – validado por protocolos da Dabl@Educational Trust e da Sociedade Britânica de Hipertensão –, de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Hipertensão/Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* – ESH/ESC).¹⁴ A pressão arterial final foi a média da segunda e terceira aferições. A frequência cardíaca (FC) foi determinada no momento da medição da IVT da IA. Todos os pacientes também tiveram um exame de sangue realizado imediatamente após a coleta para determinar o nível de creatinina plasmática e calcular a taxa de filtração glomerular, com base na equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration*).¹⁵ O analisador hematológico usado foi o PE Chemistry (Roche Diagnósticos, Mannheim, Alemanha).

Variáveis Ecocardiográficas

Ecocardiogramas foram realizados em todos os participantes, utilizando o sistema de ultrassonografia Acuson Siemens SC2000. O método de Simpson biplano foi empregado para obter medições, imagens e vídeos padrão, incluindo o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), em conformidade com as recomendações da Sociedade

Americana de Ecocardiografia.¹⁶ Tanto a espessura quanto o diâmetro foram determinados em modo M com um alinhamento adequado sempre que possível; caso contrário, as medições foram feitas em 2D. A medição da IVT do fluxo da IA foi realizada com registros de Doppler contínuo a partir do corte que mostrasse o melhor alinhamento com o jato regurgitante, em particular, o corte apical 5 câmaras (Figura 1) ou o paraesternal eixo longo em casos de jato regurgitante vertical. Considerando que a FC se comporta como um determinante temporal da IVT da aorta, além da IVT absoluta, o índice IVT (iIVT) também foi calculado por meio da divisão da IVT pela FC (iIVT=IVT/FC). A morfologia das valvas aórticas foi examinada a partir do corte paraesternal eixo curto. Os diâmetros sistólicos da via de saída dos ventrículos direito e esquerdo também foram medidos. O tempo de meia-pressão (TMP) foi calculado utilizando o corte apical 5 câmaras. A vena contracta (VC) foi estimada com Doppler colorido em dois planos ortogonais, de acordo com as recomendações.¹⁶ O ORE foi calculado por meio do método PISA.^{10,17} Para isso, imagens do fluxo regurgitante foram obtidas usando o melhor corte possível para o alinhamento do fluxo convergente. Ao ampliar este corte, a escala do Doppler colorido foi otimizada até o que hemisfério de isovelocidade pudesse ser devidamente diferenciado. O raio PISA foi medido entre a primeira circunferência de *aliasing* em relação ao centro do hemisfério em protodiástole, no momento exato em que o fluxo regurgitante atinge a velocidade máxima. O VR foi definido como o produto de ORExIVT. Ademais, sempre que possível, o VR também foi determinado quantitativamente pela estimativa do volume sistólico aórtico e pulmonar.¹⁸ O fluxo reverso na aorta torácica foi estabelecido por Doppler pulsado na extremidade proximal da aorta descendente por meio do corte supraesternal. O fluxo holodiastólico com velocidade diastólica final >20 cm/s foi considerado como fluxo reverso positivo. Por fim, após uma análise abrangente e integrativa dos diferentes registros estruturais e qualitativos do Doppler e dos parâmetros semiquantitativos obtidos e considerando as recomendações mais recentes,^{3,6} dois ecocardiografistas experientes quantificaram a IA separadamente. Um terceiro ecocardiografista experiente avaliou e quantificou a IA de forma conclusiva, em caso de discordância entre os dois primeiros cardiologistas.

Análise Estatística

A distribuição normal foi testada em todas as variáveis pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média±desvio padrão (DP) e as com distribuição assimétrica como mediana [intervalo interquartil (IIQ)]. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagem. As correlações foram estudadas por meio do método de Spearman ou de Pearson, conforme apropriado. A variabilidade inter-observador para a quantificação da gravidade da IA foi determinada pelo coeficiente de correlação intraclasse e plotagens de Bland-Altman.¹⁹ Análises de confiabilidade utilizando a estatística kappa (κ) definiram a concordância entre os dois ecocardiografistas quanto à gravidade da IA (moderada ou grave). Diferenças iniciais entre pacientes com IA moderada

ou grave foram avaliadas pelo teste t de Student não pareado ou pelo teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e pelo teste χ^2 para as variáveis categóricas. A análise de regressão logística avaliou a associação entre cada variável de referência e a IA grave. Modelos de regressão logística multivariada determinaram as variáveis independentemente associadas com IA grave. As variáveis incluídas foram aquelas com $p < 0,05$ na análise univariada, excluindo o VR, o ORE e a VC por não estarem disponíveis para todos os pacientes, o que poderia causar sobreajuste. O desempenho do modelo em prever a IA grave foi avaliado por medidas de calibração (estatística de Hosmer-Lemeshow) e discriminação (índice C), ambas internamente validadas utilizando a técnica de reamostragem *bootstrap*. A associação entre a IVT da IA e sua gravidade foi explorada por meio de análise multivariada, independentemente da FC e da PAD. A relação entre o iIVT e a gravidade da IA foi avaliada em uma nova análise de regressão logística. Intervalos de confiança (IC95%) foram fornecidos quando necessário. Todos os valores de probabilidade foram bilaterais e valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS, v.18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

A amostra original foi composta de 65 pacientes com IA nativa moderada ou grave em ritmo sinusal. Não foi possível obter um alinhamento adequado do Doppler para o jato regurgitante em três pacientes, que apresentaram jatos muito excêntricos, sendo portanto excluídos. Dos 62 participantes restantes, 40 (64,5%) tinham IA moderada e 22 (35,5%), IA grave. IA aguda foi diagnosticada em 4 pacientes (6,5% da amostra). A concordância entre a quantificação definida pelos dois ecocardiografistas foi $\kappa = 0,83$. Todos os pacientes incluídos eram caucasianos. As características de referência da amostra estão presentes na Tabela 1.

Como mostra a Tabela 2, a IVT do fluxo regurgitante da aorta foi maior em pacientes com IA moderada em relação àqueles com IA grave. O intervalo da IVT foi 2,05 m (1,53–3,58 m) no grupo com IA moderada e 1,88 m (0,96–2,84 m) no grupo com IA grave. Uma correlação inversa e significativa foi identificada entre a IVT e a FC [coeficiente de correlação de Pearson (r_p) = -0,408, $p = 0,001$]. Pacientes com IA grave apresentaram menor FEVE e maior DDFVE, DSFVE, ORE, VR e VC. No entanto, a medida correta destes parâmetros só foi possível em 62,9% da amostra para o ORE, 67,7% para o VR e 72,6% para a VC. Salienta-se que não foi identificada associação estatisticamente significativa entre a gravidade da IA e o TMP, embora uma tendência para isso tenha sido detectada.

Na análise bivariada (Tabela 3), a IVT foi inversamente associada com a gravidade da IA. Além disso, as variáveis clássicas de gravidade relacionadas ao tamanho e à função do ventrículo esquerdo foram associadas com a gravidade da IA. Na análise multivariada, o valor da IVT funcionou como um marcador de gravidade da IA, independentemente do DDFVE, do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE)

Tabela 1 – Características de referência

Características	Total (n=62)	IA moderada (n=40)	IA grave (n=22)	Valor p
Idade (anos)	68,5±14,9	68,6±14,2	66,1±15,5	0,299
Masculino	33 (53,2)	20 (50)	13 (59,1)	0,492
IMC (kg/m ²)	27,5±4,7	26,5±4	29,4±5,9	0,340
PAS (mmHg)	135,6±17,8	133,6±16,7	139,4±19,8	0,213
PAD (mmHg)	62,2±15,5	63,2±12,7	59,8±19,8	0,373
Frequência cardíaca	66,8±11,3	65,8±10,6	68,5±12,4	0,382
Hipertensão arterial	45 (72,6)	29 (72,5)	16 (72,7)	0,985
Diabetes mellitus	11 (17,7)	8 (20)	3 (16,6)	0,530
Dislipidemia	30 (48,4)	20 (50)	10 (45,5)	0,732
Fumantes ativos	10 (16,1)	6 (15)	4 (18,2)	0,744
TFGe (mL/min/1,73 m ²)	77,3 [40,3]	86,6 [42,3]	72,9 [34,6]	0,408
Hemoglobina	13,2±1,8	13,3±1,8	13,2±2	0,893
Betabloqueadores	29 (46,8)	17 (42,5)	12 (54,5)	0,363
Inibidores da ECA	19 (30,6)	11 (27,5)	8 (36,4)	0,469
ARA	16 (25,8)	13 (32,5)	3 (13,6)	0,104
BCC DHP	2 (3,2)	2 (5)	0 (0)	0,286
BCC não-DHP	10 (16,1)	4 (10)	6 (27,3)	0,145
Amiodarona	2 (3,2)	1 (2,5)	1 (4,5)	1
Diuréticos	31 (50)	17 (42,5)	14 (63,6)	0,111
Estatina	26 (41,9)	19 (47,5)	7 (31,8)	0,231
Hospitalização prévia por IC	16 (25,8)	9 (22,5)	7 (31,8)	0,422

ECA: enzima conversora de angiotensina; IA: insuficiência aórtica; ARA: antagonistas do receptor de angiotensina; IMC: índice de massa corporal; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; PAD: pressão arterial diastólica; DHP: dihidropiridina; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IC: insuficiência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica. Variáveis contínuas com distribuição normal são expressas como média±desvio padrão, as com distribuição assimétrica como mediana [intervalo interquartil] e as variáveis categóricas como n (porcentagem).

e da FEVE (Tabela 4). O DSFVE e o volume sistólico final do ventrículo esquerdo foram excluídos da análise multivariada pela colinearidade com o DDFVE ($r_p=0,905$, $p<0,001$) e o VDFVE ($r_p=0,871$, $p<0,001$), respectivamente. Também foram excluídos da análise multivariada o ORE, o VR e a VC, já que eles não puderam ser obtidos para todos os pacientes devido à janela ultrassonográfica inadequada ou dificuldade na medição. Este modelo mostrou maior discriminação (estatística C=0,837, IC95% 0,728–0,947) e uma calibração precisa (Hosmer-Lemeshow $\chi^2=2,30$, $p=0,970$).

Por outro lado, como a FC e a PAD poderiam influenciar fisiopatologicamente a medição da IVT (PAD como determinante de velocidade e FC, de tempo), a associação entre a IVT e a gravidade da IA foi avaliada com ajuste para FC e PAD. A IVT também foi inversamente relacionada à gravidade da IA, independentemente desses fatores (OR 0,232, IC95% 0,056–0,961, $p=0,044$). Por último, o iIVT da IA também mostrou associação inversa com a gravidade da IA (Tabela 3) e agiu como um marcador de gravidade da IA, independentemente do DDFVE, VDFVE e FEVE na análise multivariada (Tabela 4). Além disso, esta variável também foi relacionada à gravidade da IA, independentemente da PAD (OR<0,001, IC95% <0,001–0,001, $p=0,029$).

Discussão

Este estudo sugere que a IVT da IA pode ser usada como um marcador de gravidade em pacientes com IA significativa, considerando que a estimativa da gravidade por meio da ecocardiografia é um processo difícil que envolve a integração de vários exames e parâmetros diferentes.^{2-4,20}

Efetivamente, o ORE pelo método PISA funciona como um parâmetro de estratificação da gravidade da IA^{3,7} e uma relação indireta pode ser identificada entre o ORE e a IVT (ORE=VR/IVT).^{3,10} A IA mais grave apresenta ORE e VR maiores, mas o comportamento da IVT é desconhecido. Neste estudo, a IVT do fluxo regurgitante da aorta foi inversamente associada com a gravidade da IA. Há pouca evidência científica disponível corroborando essa relação. Zarauza et al.,²¹ publicaram um estudo que avaliou o valor da IVT da IA, entre outros parâmetros, em uma amostra de 43 pacientes com IA moderada a grave.²¹ Os autores revelaram achados semelhantes aos encontrados na presente investigação (IVT da IA grave: 1,8±0,7 m versus 1,9±0,5 m; IVT da IA moderada: 2,2±0,8 m versus 2,2±0,5 m, respectivamente). Contudo, no estudo de Zarauza et al.,²¹ as diferenças entre a IVT da IA grave e moderada não alcançaram significância estatística. A diferença no tamanho da amostra de pacientes

Tabela 2 – Valores de parâmetros ecocardiográficos

Parâmetro	Total (n=62)	IA moderada (n=40)	IA grave (n=22)	Valor p
IVT IA (m)	2,1±0,5	2,2±0,5	1,9±0,5	0,010
iIVT IA (IVT/frequência cardíaca)	0,033±0,012	0,036±0,013	0,028±0,01	0,024
TMP aórtica (ms)	397,3±110,1	434,2±127	367,5±86,2	0,062
Vena contracta (mm)	6±1,5	5,5±1,5	7,1±1,2	0,035
ORE (cm ²)	0,31±0,2	0,18±0,1	0,44±0,1	0,002
Volume regurgitante (mL)	56,9±24	42,5±10,9	71,3±25,7	0,05
Fluxo reverso na aorta torácica	33 (53,2)	12 (30,8)	21 (95,5)	<0,001
Espessura do septo IV (mm)	13,1±3,6	12,5±3,5	13,8±3,5	0,460
Espessura da parede posterior (mm)	10,6±2,8	10,3±2,7	11±3,1	0,383
DDFVE (mm)	50,5±9	47,3±9,6	56,1±7,1	0,001
DSFVE (mm)	31±11,4	26,9±12,3	38,4±8,1	<0,001
VDFVE (mL)	131,9±54,3	106±46,6	171±36,5	<0,001
VSFVE (mL)	53,6±36,1	39,9±32,2	78,7±27,5	<0,001
FEVE (%)	59,7±13,2	63,2±13,3	54,1±11,2	0,012
Velocidade de pico da IA (m/s)	4,2±0,51	4,3±0,5	4,1±0,52	0,344
Velocidade de pico sistólico da aorta (m/s)	2,7±1,2	2,8±1,4	2,7±0,9	0,791
Valva aórtica bicúspide	5 (8,1)	3 (4,8)	2 (3,2)	0,826
Pressão de enchimento do VE elevada	26 (41,9)	16 (42,1)	10 (50)	0,566
Insuficiência mitral grave	2 (3,2)	2 (5)	0 (0)	0,286
Estenose mitral grave	1 (1,6)	1 (2,5)	0 (0)	0,455
Estenose aórtica grave	8 (12,9)	6 (15)	2 (9,1)	0,507

IA: insuficiência aórtica; ORE: orifício regurgitante efetivo; IV: interventricular; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; TMP: tempo de meia-pressão; IVT: integral velocidade-tempo; iIVT: índice integral velocidade-tempo. Variáveis contínuas com distribuição normal são expressas como média±desvio padrão e as variáveis categóricas como n (porcentagem).

Tabela 3 – Modelo de regressão logística bivariada (variável dependente: insuficiência aórtica grave)

	Odds ratio	IC95%	Valor p
IVT IA	0,198	0,053–0,748	0,017
iIVT IA	<0,001	<0,001–0,005	0,033
FEVE	0,941	0,895–0,989	0,017
DDFVE	1,144	1,047–1,249	0,003
DSFVE	1,119	1,044–1,199	0,001
VDFVE	1,032	1,015–1,049	<0,001
VSFVE	1,034	1,013–1,057	0,002

IC95%: intervalo de confiança de 95%; IVT IA: integral velocidade-tempo da insuficiência aórtica; iIVT IA: índice integral velocidade-tempo da insuficiência aórtica; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

Tabela 4 – Modelo de regressão logística multivariada (variável dependente: insuficiência aórtica grave)

	Odds ratio	IC95%	Valor p
IVT IA	0,160	0,030–0,856	0,032
FEVE	1,005	0,933–1,082	0,895
DDFVE	1,049	0,934–1,178	0,419
VDFVE	1,030	1,009–1,052	0,005
	Odds ratio	IC95%	Valor p
iIVT IA	<0,001	<0,001–<0,001	0,019
FEVE	1,007	0,932–1,089	0,859
DDFVE	1,063	0,939–1,204	0,333
VDFVE	1,032	1,010–1,055	0,005

IC95%: intervalo de confiança de 95%; IVT IA: integral velocidade-tempo da insuficiência aórtica; iIVT IA: índice integral velocidade-tempo da insuficiência aórtica; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

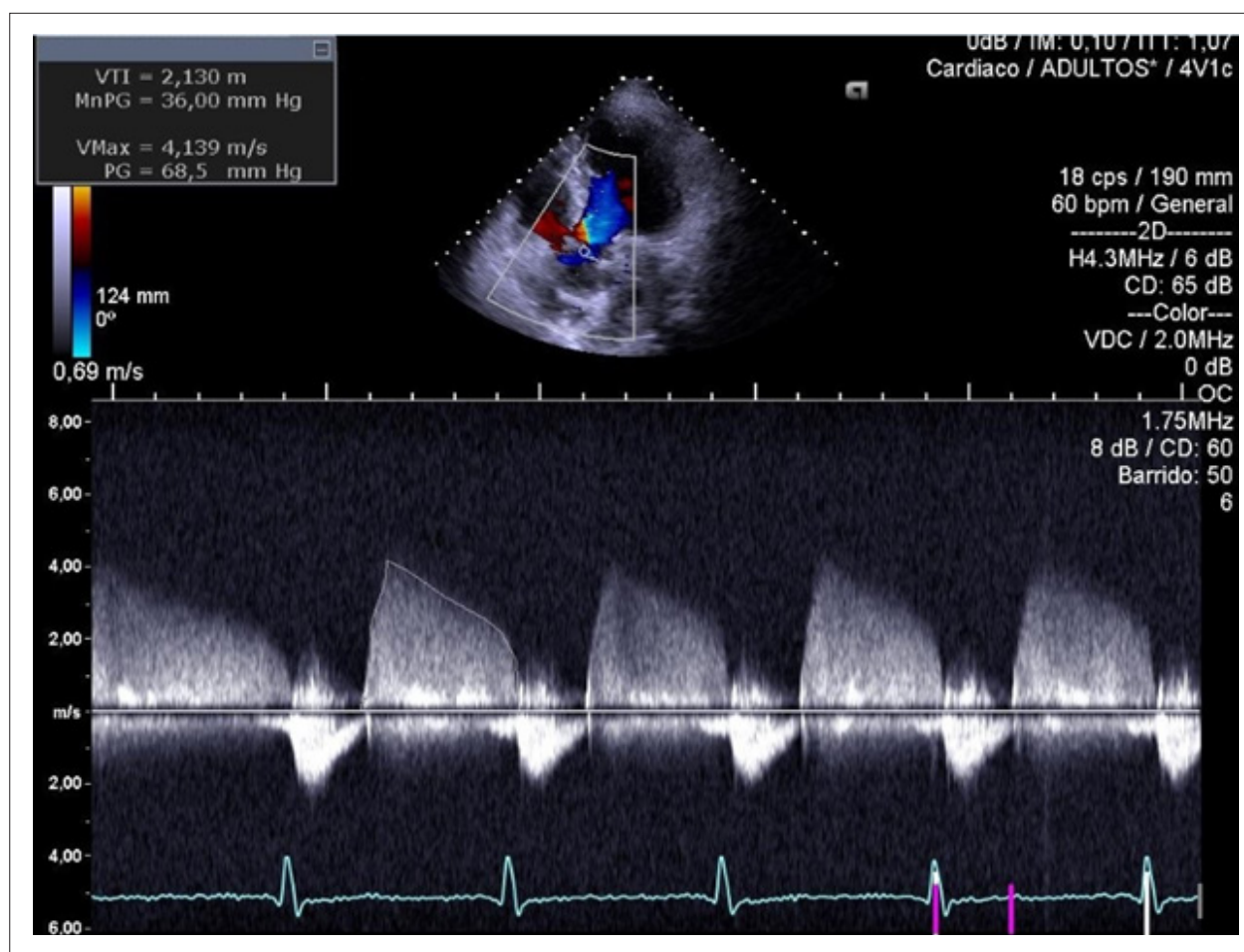


Figura 1 – Medida da integral velocidade-tempo do fluxo da insuficiência aórtica a partir do corte apical 5 câmaras. MnPG: gradiente médio de pressão; PG: gradiente máximo de pressão; Vmax: velocidade máxima do fluxo da insuficiência aórtica; VTI: integral velocidade-tempo da insuficiência aórtica.

com IA moderada (15 versus 40) poderia explicar a falta de um resultado significativo. Até onde sabemos, nenhum estudo avaliou o valor da IVT como um indicador de gravidade da IA.

Um aspecto notável do presente estudo é a associação direta entre a gravidade da IA e os diâmetros e volumes diastólico final e sistólico final, além da relação inversa com a FEVE. Estes resultados corroboram as evidências científicas disponíveis, que defendem o papel preditivo do diâmetro do ventrículo esquerdo e da função ventricular como marcadores de IA avançada e prognósticos negativos.^{11,22-24} Acredita-se que este aspecto reflete uma metodologia adequada e rigorosa para a medição desses parâmetros. Este estudo identificou que a relação entre a IVT e a gravidade da IA não depende de variáveis ecocardiográficas, como diâmetros, volumes ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Este resultado poderia potencialmente respaldar o uso da IVT como indicador na maioria dos cenários ecocardiográfico envolvendo a IA e o ritmo sinusal.

Apesar de serem métodos ecocardiográficos recomendados para determinar a gravidade da IA significativa,^{3,25,26} os cálculos necessários para estimar a VC, o VR e, como já mencionado

anteriormente, o ORE obtido pelo método PISA apresentam diversas limitações.^{3,8,9,17} De fato, este estudo não pôde avaliar se o valor da IVT estava associado com a IA grave, independentemente do ORE, VR ou VC, pois a porcentagem de pacientes para os quais estes dados puderam ser obtidos não foi suficiente para realizar uma análise multivariada válida. Em contraste, a IVT não pôde ser estimada em apenas 3 dos 65 pacientes deste estudo devido a um alinhamento inadequado do jato da IA. Assim, a IVT mostrou ser um parâmetro reprodutível, que pode ser facilmente obtido e examinado na maioria dos pacientes, sendo capaz de fornecer informações valiosas para a estratificação da gravidade da IA.

Destaca-se também que, apesar do TMP ter sido obtido para todos os pacientes que tiveram a IVT calculada, não foram encontradas diferenças significativas entre indivíduos com IA moderada e grave, o que impossibilitou a inclusão deste parâmetro na análise multivariada. Portanto, não foi possível avaliar o valor adicional da IVT com relação ao TMP. Diretrizes clínicas atuais sugerem que o aproveitamento do TMP é baixo em casos de IA crônica²⁻³ e a amostra do presente trabalho é composta sobretudo de pacientes com IA crônica.

A baixa taxa de IA aguda neste estudo (6,5%) impediu uma avaliação estatística viável de coorte da IA aguda. Esta situação poderia explicar a ausência de diferenças entre os valores do TMP dos grupos com IA moderada e grave.

Os resultados deste estudo também sugerem que a associação entre a IVT baixa e a IA grave não parece ser significativamente afetada por variáveis hemodinâmicas, tais como a FC e a PAD. Se outros estudos fundamentarem este comportamento de relacionamento, o uso da IVT poderá alcançar uma grande variedade de pacientes. No entanto, considera-se que a relação entre a IVT e a gravidade da IA não seria significativamente alterada por estas variáveis hemodinâmicas devido à falta de valores extremos. Ressalta-se que uma tendência de PAD mais baixa foi identificada em pacientes com IA grave e que pacientes com fibrilação atrial foram excluídos. Assim, considerando que a FC é um determinante temporal para a IVT da IA, a IVT indexada por FC também foi calculada para normalizar o valor da IVT e aprofundar o estudo da sua relação com a gravidade da IA. Além disso, a FC foi correlacionada inversa e significativamente com a IVT da IA. A relação entre esta nova variável e a gravidade da IA foi não apenas mantida, mas se mostrou mais forte e independente do DDFVE e da FEVE (OR<0,001, p=0,031). Em outros estudos, como o de Zarauza et al.,²¹ a IVT foi normalizada utilizando o comprimento diastólico.²¹ Todavia, existem poucos níveis de consistência na indexação da IVT em termos de FC. Acredita-se que estes achados reforçam a hipótese fisiopatológica de que uma IVT menor esteja associada a uma IA mais grave, independentemente da FC.

Este estudo apresenta diversas limitações. Primeiro, este é um estudo unicêntrico que não analisou pacientes com IA e fibrilação atrial ou prótese valvar; portanto, o valor da IVT aórtica nestas subpopulações é desconhecido. Segundo, a IVT foi obtida por Doppler e, conseqüentemente, está sujeita às limitações desta técnica. Ademais, as análises incluíram apenas pacientes com IA moderada ou grave, em uma tentativa de evitar uma possível subestimação da medição da IVT de jatos regurgitantes leves de baixa densidade; assim, a eficácia da IVT em determinar a gravidade da IA leve permanece incerta. ORE, VR e VC não puderam ser obtidos para todos os pacientes, em parte pela natureza retrospectiva do presente trabalho, impedindo a avaliação do valor da IVT em relação a estes parâmetros na previsão de IA grave em uma análise multivariada. Nenhuma outra técnica exploratória, como ecocardiograma transesofágico, ultrassonografia 3D ou ressonância magnética cardíaca, foi realizada para investigar mais profundamente a gravidade da IA ou o mecanismo de regurgitação.^{27,28} Além disso, a falta de um método padrão-ouro impossibilitou uma avaliação mais precisa do valor da IVT. Ainda, os intervalos de valores

da IVT obtidos fizeram com que o cálculo de um ponto de corte válido se tornasse impreciso. Assim, o baixo número de pacientes incluídos impediu uma validação transversal da IVT mensurada, tornando difícil chegar a conclusões sólidas. Por fim, não foi realizado acompanhamento clínico da amostra, o que impossibilita saber se o valor da IVT tem implicações clínicas ou prognósticas.

Conclusões

A IVT da IA é um parâmetro ultrassonográfico facilmente obtido e reprodutível que parece estar associado com a gravidade da IA. Mais estudos são necessários para avaliar se este parâmetro é capaz de fornecer informações diagnósticas e prognósticas adicionais para pacientes com IA e se ele é útil em outras situações clínicas, como em casos de fibrilação atrial e em indivíduos com prótese valvar.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Abellán-Huerta J, Bonaque-González JC; Obtenção de dados: Abellán-Huerta J, Rubio-Patón R, García-Gómez J, Egea-Beneyto S, Soto-Ruiz M; Análise e interpretação dos dados: Consuegra-Sánchez L, Castillo-Moreno JA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soria-Arcos F, Ramos-Martín JL, Castillo-Moreno JA.

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não contou com 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 - Comisión Investigación Área II SMS sob o número de protocolo 2015-068. 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. Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart*. 2006 Jul;92(7):994-1000.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivas G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96.
3. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.
4. Messika-Zeitoun D, Detaint D, Leye M, Tribouilloy C, Michelena HI, Pislaru S, et al. Comparison of semiquantitative and quantitative assessment of severity of aortic regurgitation: clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(11):1246-52.
5. Griffin BP, Flachskampf FA, Reimold SC, Lee RT, Thomas JD. Relationship of aortic regurgitant velocity slope and pressure half-time to severity of aortic regurgitation under changing haemodynamic conditions. *Eur Heart J*. 1994;15(5):681-5.
6. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-371.
7. Mizushige K, Nozaki S, Ohmori J, Matsuo H. Evaluation of effective aortic regurgitant orifice area and its effect on aortic regurgitant volumen with Doppler echocardiography. *Angiology*. 2000;51(3):241-6.
8. Biner S, Rafique A, Rafii F, Tolstrup K, Noorani O, Shiota T, et al. Reproducibility of proximal isovelocity surface area, vena contracta, and regurgitant jet area for assessment of mitral regurgitation severity. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):235-43.
9. Simpson IA, Shiota T, Gharib M, Sahn DJ. Current status of flow convergence for clinical applications: is it a leaning tower of "PISA"? *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):504-9.
10. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Fett SL, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Application of the proximal flow convergence method to calculate the effective regurgitant orifice area in aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):1032-9.
11. Rumberger JA, Reed JE. Quantitative dynamics of left ventricular emptying and filling as a function of heart size and stroke volume in pure aortic regurgitation and in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1992;70(11):1045-50.
12. Evagelista A. Usefulness of vasodilator therapy in regurgitant valvular diseases. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(3):223-7.
13. Gorlin R, Goodale WT. Changing blood pressure in aortic insufficiency; its clinical significance. *N Engl J Med*. 1956;255(2):77-9.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
15. Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307(18):1941-51.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
17. Bekereditian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;112(1):125-34.
18. Enriquez-Sarano M, Bailey K, Seward J, Tajik A, Krohn M, Mays J. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation*. 1993;87(3):841-8.
19. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
20. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-e185.
21. Zarauza J, Ares M, Vilchez FG, Hernando JP, Gutiérrez B, Figueroa A, et al. An integrated approach to the quantification of aortic regurgitation by Doppler echocardiography. *Am Heart J*. 1998;136(6):1030-41.
22. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation*. 1991;84(4):1625-35.
23. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):746-52.
24. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation*. 1999;99(14):1851-7.
25. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of severity of aortic regurgitation using the width of the vena contracta: a clinical color Doppler imaging study. *Circulation*. 2000;102(5):558-64.
26. Eren M, Eksik A, Gorgulu S, Norgaz T, Dagdeviren B, Bolca O et al. Determination of vena contracta and its value in evaluating severity of aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis*. 2002;11(4):567-75.
27. Muraru D, Badano LP, Vannan M, Ilceto S. Assessment of aortic valve complex by three-dimensional echocardiography: a framework for its effective application in clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(7):541-55.
28. de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A, et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I264-9.



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

Avaliação da Insuficiência Valvar Aórtica por Ecocardiografia: Conceitos Básicos e Novos

Assessment of Aortic Valve Regurgitation by Echocardiography: Basic and New Concepts

Said Alsidawi¹ 

Minneapolis Heart Institute at Abbott Northwestern Hospital,¹ Minneapolis, Minnesota – EUA

Minieditorial referente ao artigo: Integral Velocidade-Tempo da Insuficiência Aórtica: Um Novo Marcador Ecocardiográfico na Avaliação da Gravidade da Insuficiência Aórtica

O ecocardiograma continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico e classificação das cardiopatias valvares,¹ apesar do avanço de outras modalidades de imagem. A insuficiência valvar aórtica (IA) é um distúrbio valvar comum² que também pode ser um dos mais desafiadores para quantificar-se com precisão. O ecocardiograma ajuda a avaliar a gravidade da IA utilizando várias técnicas bidimensionais, tridimensionais e de Doppler colorido, mas o mais importante é que oferece uma oportunidade única para a avaliação hemodinâmica, que é extremamente importante na classificação da gravidade da IA.

No artigo intitulado: “Integral velocidade-tempo da regurgitação aórtica: um novo marcador ecocardiográfico na avaliação da gravidade da insuficiência aórtica”,³ os autores testaram, como prova de conceito, a correlação entre a integral velocidade-tempo (IVT) da IA e a gravidade da insuficiência aórtica em uma análise multivariada e mostraram a relação inversa entre a IVT da IA e a gravidade da IA, independente do diâmetro e volume do ventrículo esquerdo, frequência cardíaca, pressão arterial diastólica ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Eles também mostraram que a IVT da IA é um método que pode ser facilmente obtido e reproduzido para avaliar a gravidade da IA, em comparação com outros métodos comumente utilizados, como a Área de Superfície da Isovelocidade Proximal (PISA). Este estudo apresenta um conceito interessante e promissor que aumentará o nível de confiança ao avaliar a gravidade da IA. Também faz sentido fisiologicamente, pois os pacientes com IA grave têm um gradiente diastólico menor entre a aorta e o ventrículo esquerdo (pressão diastólica final mais alta do ventrículo esquerdo e pressão arterial diastólica mais baixa) que teoricamente resultarão em um valor menor de IVT da IA devido à rápida equalização pressão entre a aorta e o ventrículo esquerdo.

Palavras-chave

Insuficiência da Valva Aórtica; Regurgitação Aórtica; Velocidade do Fluxo Sanguíneo; Diagnóstico por Imagem/métodos; Ecocardiografia; Ecocardiografia Doppler; Ecocardiografia Tridimensional.

Correspondência: Said Alsidawi •

Minneapolis Heart Institute at Abbott Northwestern Hospital - 300 E 28 st
Minneapolis Minnesota 55407-1139, Estados Unidos
E-mail: said.alsidawi@allina.com, saidalsidawi@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200559>

Vale ressaltar, porém, que existem algumas limitações para este estudo. Primeiro, há uma falta de padrão ouro para a avaliação da gravidade da IA, além da “opinião de especialistas”. Segundo, o grupo com IA grave é provavelmente composto de dois grupos separados: o grupo IA grave aguda e o grupo IA grave crônica. É importante distinguir esses dois grupos, pois a IA grave, bem compensada e crônica é provavelmente hemodinamicamente semelhante à IA moderada, com um valor de IVT da IA maior do que aqueles com IA grave aguda. A falta de associação entre a gravidade da IA e o meio-tempo de pressão neste estudo confirma que o grupo com IA grave é provavelmente uma mistura de pacientes com cronicidade variável. Terceiro, alguns jatos de IA serão muito desafiadores para obter uma amostra por Doppler de onda contínua, dada sua excentricidade. Isso é principalmente significativo em pacientes com válvulas aórticas bicúspides ou unicuspidas que tendem a ter jatos regurgitantes muito excêntricos. Por fim, será necessário um acompanhamento clínico para avaliar a sobrevida, a necessidade de cirurgia valvar aórtica ou outros eventos adversos com base no valor da IVT da IA para verificar a utilidade do conceito.

Conclusão

A introdução de novos conceitos ou técnicas que ajudam na classificação da gravidade da IA é um recurso valioso. A IVT da IA é um conceito promissor que é fisiologicamente correto e parece ser reproduzível. Serão necessários ensaios clínicos maiores para avaliar melhor seu papel e, mais importante, seu valor prognóstico e correlação com os resultados clínicos.

É indispensável, no entanto, ter em mente que é muito improvável que encontremos um marcador ecocardiográfico único que seja um padrão ouro na avaliação da gravidade da IA. Os ecocardiografistas devem manter a mente aberta e integrar todos os dados disponíveis para chegar a uma conclusão final. Isso inclui o seguinte:¹

1- Dados clínicos (pressão de pulso ampla, frequência cardíaca, sintomas)

2- Avaliação bidimensional e tridimensional da válvula aórtica (avaliação da anatomia valvar quanto ao número de folhetos, perfurações, vegetação, prolapso da cúspide etc.) e câmaras cardíacas (tamanho e função do VE e VR, tamanho do AE)

3- Doppler colorido (Vena Contracta,⁴ largura do jato comparado à largura da VSVE, avaliação PISA⁵ quando possível e quantificação 3D com Doppler colorido⁶)

4- Doppler espectral (densidade do sinal do jato, meio-tempo de pressão, IVT da IA, IVT da VSVE, IVT valvar aórtica,

padrão de influxo mitral, estimativa da pressão sistólica do ventrículo direito, etc.).

Entretanto, como em outras lesões valvares, ecocardiografistas e estagiários devem evitar diagnosticar a gravidade da IA com base apenas no Doppler colorido, mesmo que seja tentador fazê-lo inicialmente. A avaliação das consequências hemodinâmicas da IA deve ser um componente-chave da avaliação. Por exemplo, é improvável que o diagnóstico de IA grave com tamanho diastólico final normal do ventrículo esquerdo, sem reversão do fluxo diastólico na aorta torácica descendente ou abdominal ou com uma pressão de pulso normal seja preciso e deve ser reavaliado.

Além disso, a utilização de outras modalidades para avaliar a gravidade da IA pode ser necessária quando os dados ecocardiográficos e clínicos forem inconclusivos ou contraditórios. A ressonância magnética cardíaca (RMC) tem um papel importante e promissor na avaliação da gravidade da IA, especialmente com jatos excêntricos ou vazamentos valvares periprotéticos. Ajuda a avaliar a fração regurgitante, utilizando imagens de contraste de fase e o tamanho e a função dos ventrículos esquerdo e direito com boa precisão.⁷ A tomografia computadorizada (TC) cardíaca também pode ser útil para identificar vazamentos periprotéticos e orientar procedimentos cirúrgicos e percutâneos.⁸ Finalmente, um aortograma bem executado, realizado no laboratório de cateterização, pode ser muito valioso quando outras modalidades de teste são inconclusivas.

Referências

1. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster e, Grayburn P, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-71.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello B, Erwin 3rd JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
3. Abellán-Huerta J, Bonaque-González JC, Rubio-Patón R, García-Gómez J, Egea-Beneyto S, Soria-Arcos F, et al. Velocity-Time Integral of Aortic Regurgitation: A Novel Echocardiographic Marker in the Evaluation of Aortic Regurgitation Severity. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(2):253-260.
4. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of severity of aortic regurgitation using the width of the vena contracta: A clinical color Doppler imaging study. *Circulation*. 2000;102(5):558-64.
5. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Fett SL, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Application of the proximal flow convergence method to calculate the effective regurgitant orifice area in aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):1032-9.
6. Pirat B, Little SH, Igo SR, Igo SR, McCulloch M, Nose Y, et al. Direct measurement of proximal isovelocity surface area by real-time three-dimensional color Doppler for quantitation of aortic regurgitant volume: an in vitro validation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(3):306-13.
7. Kammerlander AA, Wiesinger M, Duca F, Aschauer S, Binder C, Tufaro CZ, et al. Diagnostic and Prognostic Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 1):1474-83.
8. Lesser JR, Han BK, Newell M, Schwartz RS, Pedersen W, Sorajja P. Use of cardiac CT angiography to assist in the diagnosis and treatment of aortic prosthetic paravalvular leak: a practical guide. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(3):159-64.



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

Níveis Séricos do BDNF na Proteção Cardiovascular e em Resposta ao Exercício

Serum Levels of BDNF in Cardiovascular Protection and in Response to Exercise

Ivani Credidio Trombetta,¹ José Roberto DeMoura,^{1,2} Cleber Rene Alves,¹ Renato Carbonari-Brito,¹ Felipe Xerez Cepeda,¹ José Ribeiro Lemos Jr.²

Universidade Nove de Julho (UNINOVE),¹ São Paulo, SP - Brasil

Escola de Educação Física da Polícia Militar do Estado de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) são atualmente a maior causa de morte no Brasil e no mundo. Em 2016 as DCV foram responsáveis por mais de 17 milhões de mortes, representando 31% de todas as mortes em nível global. Mecanismos moleculares e genéticos podem estar envolvidos na proteção cardiovascular e devem ser considerados nas novas abordagens terapêuticas. Nesse sentido, recentes estudos têm relatado que o Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) está reduzido em indivíduos predispostos a desenvolverem DCV, e que o treinamento físico aeróbico aumenta as quantidades de BDNF circulante. O BDNF é uma neurotrofina encontrada em altas concentrações no hipocampo e córtex cerebral, sendo considerada molécula-chave na manutenção da plasticidade sináptica e na sobrevivência das células neuronais. Além da plasticidade neuronal, BDNF também é importante na função vascular, promovendo angiogênese por meio da regulação por espécies reativas de oxigênio (ROS). Entretanto, uma variante do gene do BDNF em humanos, o polimorfismo Val66Met (substituição do aminoácido valina por uma metionina na posição 66 do códon), que ocorre em 20-30% da população caucasiana, pode afetar as concentrações de BDNF no plasma e sua atividade em todos os tecidos periféricos contendo receptores tirosina quinase B (TrkB), como o endotélio. De fato, recentemente observamos que o polimorfismo Val66Met prejudica a reatividade vascular e o BDNF circulante em resposta ao treinamento físico. Dessa forma, apresentaremos a seguir uma discussão sobre os níveis séricos de BDNF na proteção cardiovascular, a variante genética Val66Met na reatividade vascular e o efeito do exercício físico.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; BDNF; Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo; Endotélio Vascular; Fatores de Crescimento Neural; Plasticidade Neuronal; Polimorfismo; Exercício Físico.

Correspondência: Ivani Credidio Trombetta •

Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Rua Vergueiro, 235/249.

CEP 01504-001, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ivani.trombetta@gmail.com, ivani.trombetta@uni9.pro.br

Artigo recebido em 07/06/2019, revisado em 03/02/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190368>

Introdução

As principais causas de morte por doenças não transmissíveis são por doenças cardiovasculares (DCV). Mundialmente, as mortes por DCV aumentaram 12,5% entre 2005 e 2015, chegando a 17,9 milhões de mortes.¹ No Brasil, a mortalidade por DCV representou 28% do total de óbitos ocorridos nos últimos cinco anos, atingindo 38% dos óbitos na faixa etária produtiva (18 a 65 anos).²

As DCV mais relevantes em termos de saúde pública são as doenças cardíacas (doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca) e cerebrovasculares. Os fatores de risco para DCV são bem conhecidos (entre eles, obesidade, dislipidemia, diabetes e sedentarismo). No entanto, a sua base molecular é complexa e está ligada a uma ampla gama de vias biológicas, incluindo o metabolismo de lipídios e glicose, inflamação, reparo vascular e angiogênese.

A etiologia principal das DCV é a aterosclerose, um complexo processo inflamatório crônico da parede arterial que envolve o recrutamento e ativação de células na lesão intimal. Essa ativação de células endoteliais por citocinas inflamatórias e lipoproteínas oxidadas, seguida pelo aumento da adesão de monócitos circulantes no sangue ao endotélio e a migração de células musculares lisas vasculares para a camada neo-intima em desenvolvimento, leva ao desenvolvimento da placa aterosclerótica, obstruindo progressivamente o lúmen vascular e reduzindo o fluxo sanguíneo.³ Adicionalmente, na aterosclerose ocorre a disfunção endotelial, caracterizada pela redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) na parede dos vasos sanguíneos.⁴

A disfunção endotelial é um marcador de risco cardiovascular e está presente nas DCV, como hipertensão arterial, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca crônica.⁵ Diversos fatores têm sido associados com a modulação do fluxo sanguíneo endotélio dependente, tais como a biodisponibilidade de L-arginina, de tetraidrobiopterina (BH4), índices de LDL-colesterol e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), entre outros.⁴

Embora a proteína fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) esteja diretamente relacionada com a saúde dos neurônios,⁶ estudos experimentais translacionais e clínicos vêm demonstrando sua forte relação com o sistema vascular. De fato, inicialmente as neurotrofinas tiveram suas ações identificadas basicamente no desenvolvimento e amadurecimento do sistema nervoso. No entanto, desde o final dos anos 1990, surgiram fortes evidências

na literatura que as neurotrofinas estão implicadas em importantes funções cardiovasculares.⁷ Mais recentemente, um importante estudo demonstrou a relação do BDNF circulante com o sistema vascular, especificamente com a angiogênese, por meio da regulação por espécies reativas de oxigênio (ROS).⁸ Portanto, além da função no sistema nervoso, evidências acumuladas sugerem que o BDNF também é importante para o sistema cardiovascular.

Devido à relação do BDNF com a angiogênese, com o aumento da vasodilatação e perfusão tecidual, ele é mais um elo importante entre estilo de vida e saúde vascular, com repercussões na estrutura cerebral e função cognitiva em adultos idosos.⁹ Um estilo de vida que inclua engajamento cognitivo, prática regular de exercício físico e dieta saudável é estratégia chave para manter a saúde cerebral durante o envelhecimento.⁹

Nesse contexto, vários estudos demonstraram que o exercício é um dos principais fatores no aumento dos níveis séricos de BDNF¹⁰⁻¹² e que o aumento dos níveis do BDNF é o elemento chave que liga o exercício aos benefícios cognitivos.¹³ Entretanto, as variações na concentração de BDNF circulante, inclusive seu aumento em resposta ao treinamento físico,¹² podem ser explicadas por uma variante genética do BDNF, um polimorfismo funcional de nucleotídeo único (SNP), responsável pela substituição do aminoácido Valina por uma Metionina na posição 66 do códon. O polimorfismo Val66Met, condição que ocorre em 20-30% da população caucasiana,¹⁴⁻¹⁶ prejudica a secreção regulada e o tráfego intracelular de BDNF.^{14,17} Estas novas descobertas têm aberto um novo campo de investigação em medicina cardiovascular e terapêutica.

Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF)

O BDNF é a neurotrofina mais expressa no sistema nervoso central, encontrada em altas concentrações no hipocampo e córtex cerebral. É molécula-chave envolvida na manutenção da plasticidade sináptica e na sinaptogênese do hipocampo, local de aquisição e consolidação da memória.^{18,19} A produção e secreção alteradas de BDNF foram demonstradas em várias doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson.²⁰⁻²² Em indivíduos cognitivamente normais, a concentração de BDNF no líquido cefalorraquidiano diminui ao longo da vida na ausência de demência, sendo que a menor concentração de BDNF no líquido cefalorraquidiano foi associada fortemente com memória prejudicada e menor função executiva.²³ Conhecimentos atuais apontam para o fato de que a cognição anormal está associada à diminuição de BDNF no hipocampo, sendo esse um fator determinante do prejuízo de fatores como aprendizagem, depressão, humor, transtornos de ansiedade e esquizofrenia.²⁴

Enquanto o BDNF promove sobrevivência neuronal e realça a plasticidade sináptica pela ativação de seu receptor tirosina-quinase B (TrkB), seu predecessor pró-BDNF atua de maneira antagonista, resultando em apoptose celular ao interagir com o receptor p75 das neurotrofinas (p75NTR). Essa importante função demonstra que ambos estão envolvidos em diferentes funções fisiológicas.^{25,26}

O BDNF é produzido pré-sinápticamente nos corpos celulares dos neurônios sensoriais projetados no corno dorsal, enquanto que no hipocampo é produzido predominantemente pelos dendritos pós-sinápticos.^{22,27,28} Periféricamente, o BDNF sérico é encontrado nas plaquetas do plasma sanguíneo e é formado pelas células do endotélio vascular e pelas células sanguíneas mononucleadas periféricas.^{29,30} Seu potencial terapêutico é caracterizado por sua capacidade de atravessar livremente a barreira hemato-encefálica em ambas as direções, via alta capacidade de saturação do sistema transportador.^{22,30,31} No sistema nervoso periférico, o BDNF ainda apresenta um papel adicional, atuando na regeneração axonal. Vale ressaltar que o gene BDNF e seu receptor TrkB são expressos não só no encéfalo, mas também em outros locais do organismo, tais como coração, pulmões e tecido endotelial,^{26,32,33} demonstrando sua funcionalidade em outros órgãos e tecidos do organismo.

O gene BDNF está localizado no braço curto (p) do cromossomo 11 (11p13) e compreende 11 exons e 9 promotores funcionais.³⁴

Um polimorfismo funcional de ocorrência natural no gene do BDNF humano no nucleotídeo 196 (G/A) codifica uma substituição de aminoácido valina pela metionina na posição 66 (Val66Met ou Met66Met). Este polimorfismo resulta em menor produção e menores quantidades circulantes de BDNF¹⁴ e tem sido associado a maior suscetibilidade de distúrbios neurodegenerativos. Funcionalmente, os polimorfismos Met66Met e Val66Met causam prejuízos no tráfego intracelular e na secreção regulada em neurônios.^{14,17}

De fato, a herança desse polimorfismo tem sido associada com pior desempenho cognitivo em idosos saudáveis³⁵ e prejudica a memória de indivíduos.¹⁴ Além disso, o polimorfismo Val66Met leva a um volume hipocampal 4 a 11% menor, observado por ressonância magnética em adultos saudáveis.²³

BDNF e Função Cardiovascular

A ligação entre as doenças cardíacas e deterioração cognitiva tem sido reportada na literatura.^{36,37} Alguns autores acreditam que o mecanismo da “demência cardiogênica” envolva a hipoperfusão cerebral crônica devido à redução no débito cardíaco por várias doenças cardiovasculares.^{38,39} Embora a associação entre distúrbios cognitivos e fatores de risco cardiovascular seja complexa e possivelmente mediada por diferentes mecanismos, a presença de alterações microvasculares cerebrais, clinicamente manifestas ou silenciosas, estão envolvidas. Adicionalmente, recente estudo²⁴ forneceu novos insights sobre o potencial mecanismo molecular pelo qual a doença cardíaca induz a disfunção cerebral. Esses autores, estudando um modelo de camundongo transgênico que tem superexpressão cardíaca específica de microRNA-1-2 (miR-1-2), observaram que a superexpressão cardíaca do miR-1 também induziu a anormalidades comportamentais que estão associadas à regulação negativa da expressão do BDNF no hipocampo. A compreensão mais ampla da forma pelo qual as doenças cardíacas afetam a função cognitiva pode levar a novas estratégias terapêuticas.

A importância dos níveis circulantes do BDNF na proteção cardiovascular ficou evidente no estudo prospectivo de coorte do *Framingham Heart Study* (FHS).⁴⁰ Para avaliar uma relação potencialmente causal entre os níveis de BDNF e DCV, foi realizada uma análise de randomização mendeliana usando as metas do exemplo CARDIoGRAM (Gene de Doença da Artéria Coronária Genômica-Replicação Ampla e Meta-Análise). Nesse estudo, realizado com uma grande amostra de base comunitária, os investigadores observaram que níveis mais elevados de BDNF estão associados a menor risco de eventos cardiovasculares e morte, independente dos fatores de risco padrão, incluindo marcadores de inflamação de baixo grau, índice de massa corporal (IMC), atividade física e depressão.⁴⁰

De fato, um papel importante do BDNF no sistema cardiovascular é a promoção da angiogênese vascular e aumento na densidade capilar.⁴¹ Estudos revelaram que o BDNF atua nas células endoteliais promovendo a neovascularização em resposta a estímulos hipóxicos por meio da via de Akt.⁴²⁻⁴⁴

A primeira evidência do envolvimento do BDNF no processo de angiogênese veio do estudo de Donovan et al.,⁴⁵ sobre o desenvolvimento do miocárdio embrionário, no qual foi evidenciado que a superexpressão do BDNF está associada a um aumento da densidade capilar. Recentemente, um elegante estudo experimental demonstrou, pela primeira vez, que o BDNF promove a formação de tubos angiogênicos por meio da geração de ROS derivados da NADPH oxidase (NOX) pela transdução de sinal do receptor TrkB, provavelmente via ativação de Akt, resultando na migração de células endoteliais.⁸ O estudo sugere que: $\text{TrkB} \Rightarrow \text{NADPH oxidase 2 (Nox2)} \Rightarrow \text{ROS} \Rightarrow \text{Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt}$.⁸

De fato, o BDNF tem sido consistentemente implicado na angiogênese e na manutenção da integridade vascular. Especificamente no endotélio, além da ligação do BDNF com seu receptor de alta afinidade TrkB^{25,46} há, também, a expressão do receptor p75, cuja ligação com o pró-BDNF tem sido relacionada com apoptose de músculos lisos vasculares.^{47,48} Considerando a localização conjugada do BDNF-TrkB e pró-BDNF-p75 no endotélio e devido à atuação fisiológica antagonista existente entre o BDNF e pró-BDNF, é importante se levar em conta o equilíbrio entre plasticidade/sobrevivência e apoptose sobre o fluxo sanguíneo periférico através da razão BDNF/pró-BDNF.

Mais recentemente, a ligação entre esse neurotrófico e a proteção cardiovascular foi evidenciada em estudo de Okada et al.,⁴⁹ realizado com camundongos knockout condicionais de BDNF, nos quais a expressão do BDNF foi sistemicamente reduzida. Nesse estudo os autores demonstraram que um mecanismo mediado pelo Sistema Nervoso Central está envolvido na regulação da função cardíaca após o infarto do miocárdio. Os insultos isquêmicos são transmitidos do coração para o Sistema Nervoso Central através de fibras nervosas aferentes cardíacas após o infarto do miocárdio, aumentando assim a expressão neuronal do BDNF. Um aumento no BDNF circulante promove a sobrevivência dos cardiomiócitos e está associado ao aumento da expressão de fatores pró-angiogênicos. Comparativamente, os animais knockout tiveram maior dano miocárdico após o infarto experimental em comparação com camundongos do tipo selvagem.⁴⁹

Neste contexto, o polimorfismo Val66Met pode afetar as concentrações séricas de BDNF e, consequentemente, influenciar a atividade dos tecidos que contenham os receptores TrkB, sejam eles neurônios ou mesmo tecidos periféricos, como as células endoteliais vasculares.

BDNF e Efeitos Cognitivos do Exercício

Há muitas evidências de que o exercício físico, principalmente o aeróbico, tem efeito benéfico em domínios cognitivos, particularmente nas funções executivas e de memória e reduz a atrofia hipocampal no final da idade adulta, e que o BDNF está fortemente envolvido.^{11,50-57}

Estudos epidemiológicos e de intervenção reforçam a ideia de usar a atividade física como uma estratégia para aumentar a neuroplasticidade em condições patológicas.⁵⁸ Vários estudos têm demonstrado que o exercício físico não apenas causa mudanças estruturais no cérebro, mas também protege contra o declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento.^{57,59}

O exercício físico ativa cascatas moleculares e celulares que promovem a plasticidade neuronal e a neurogênese, induzindo a expressão do gene que codifica o BDNF.^{10,60} As concentrações periféricas de BDNF aumentam tanto no exercício aeróbico agudo como no crônico, sendo que a magnitude desse aumento parece ser dependente da intensidade do exercício.⁶¹

Adicionalmente, maiores benefícios cognitivos são obtidos quanto maior for a duração do programa e da sessão de exercícios e quanto mais idosos forem os indivíduos, sendo que as mulheres apresentam maiores benefícios que os homens.⁵⁶ A diferença entre os gêneros no BDNF do líquido cefalorraquidiano a favor das mulheres pode ser devido a efeitos hormonais,²³ já que os receptores estrogênicos se localizam nas células que expressam o BDNF e seu receptor TrkB, sendo que o estrogênio regula a expressão de BDNF.⁶²

Interessantemente, esse benefício do exercício ocorre mesmo em homens adultos jovens. Isso foi evidenciado num estudo de coorte com homens jovens suecos alistados no serviço militar aos 18 anos ($n=1.221.727$),⁵⁰ no qual foi encontrada significativa associação positiva entre a aptidão cardiovascular e desempenho cognitivo após o ajuste para fatores de confusão relevantes.

Em grande parte, os benefícios do exercício sobre a produção do BDNF e a plasticidade neuronal estão relacionados ao aumento da vascularização cerebral e muscular. De fato, em uma recente revisão⁶³ os autores evidenciaram que os benefícios cognitivos decorrentes da boa aptidão cardiovascular estão relacionados ao aumento da circulação cerebral e à angiogênese. Essa importante adaptação permite o aumento do fluxo e a regulação positiva das neurotrofinas no nicho neurogênico do hipocampo, fenômeno que ocorre mesmo após as sessões agudas de exercícios.⁶³

Especificamente, estudos sobre o efeito do exercício agudo e crônico sobre a concentração sérica de BDNF ainda trazem resultados controversos. Por exemplo, em estudo comparando os efeitos crônicos e agudos do exercício físico sobre a concentração sérica de BDNF, ficou demonstrado que uma única sessão de exercício foi capaz induzir aumento transitório

nos níveis de BDNF, porém os mesmos resultados não foram alcançados em um período maior de treinamento.⁶⁴ Em contrapartida, em outro estudo onde a amostra foi submetida a 6 meses de treinamento, foi encontrada tendência de aumento na concentração sérica de BDNF, além de melhora na função cognitiva.⁶⁵ Resultado semelhante foi encontrado em um estudo longitudinal com idosos, que apresentou como resultado aumento no volume de partes do hipocampo e, de acordo com os autores, esse fato está relacionado com o aumento nos níveis de BDNF.⁵¹

Esses resultados aparentemente controversos podem ser dependentes do curso temporal dos benefícios do exercício especificamente nos níveis plasmáticos de BDNF após exercício, isto é, se logo após uma única sessão de exercício agudo, se após uma sessão após um programa de exercício regular (mostrando alterações na liberação de BDNF depois de repetidas sessões de exercício) ou alterações nos níveis de BDNF no repouso após um programa de exercícios regulares.⁶⁶ De fato, isso foi evidenciado na recente meta-análise sobre os efeitos do exercício no BDNF sérico,⁶⁶ que concluiu que o exercício regular intensificou o efeito de uma sessão de exercício nos níveis de BDNF (g de Hedges=0,59; $P=0,02$). Porém, os resultados indicaram um menor efeito do exercício regular nos níveis de BDNF em repouso (g de Hedges=0,27; $P=0,005$). Existem evidências confiáveis de estudos em humanos indicando que cada episódio de exercício resulta em uma dose-resposta de BDNF e que a magnitude dessa resposta pode ser aumentada ao longo do tempo através de exercícios regulares.⁶⁶

Há grande corpo de evidências que demonstra que o exercício atua em diversas e poderosas vias neuroprotetoras, que podem convergir para promover a saúde cerebral continuada até a velhice. Esses benefícios ocorrem seja em resposta a atividades agudas, seja na prática regular, e ocorre tanto em resposta aos exercícios de alta intensidade como em exercícios aeróbios de intensidade moderada, aumentando os níveis de fatores neurotróficos circulantes e a neurotransmissão, exercendo efeitos benéficos sobre o humor e funções cognitivas em indivíduos de todas as idades.

BDNF e Efeitos Cardiovasculares do Exercício

No sistema cardiovascular o BDNF pode estar envolvido, pelo menos em parte, nos benefícios endoteliais vasculares. Além disso, estudo recente evidenciou que homens idosos ativos apresentam níveis plasmáticos de BDNF significativamente mais altos quando comparados aos seus pares inativos. Nesse estudo o BDNF se correlacionou com o $VO_2\text{máx}$ ($R=0,765$; $p<0,001$). Adicionalmente, houve correlação inversa entre o BDNF e o índice aterogênico (TC/HDL), hsCRP e oxLDL. Esses achados demonstram que um alto nível de aptidão cardiorrespiratória está associado a um nível mais alto de BDNF circulante, que por sua vez está relacionado à menor risco cardiovascular.⁶⁷

É possível que os polimorfismos possam influenciar os efeitos benéficos do exercício. Recentemente, observamos

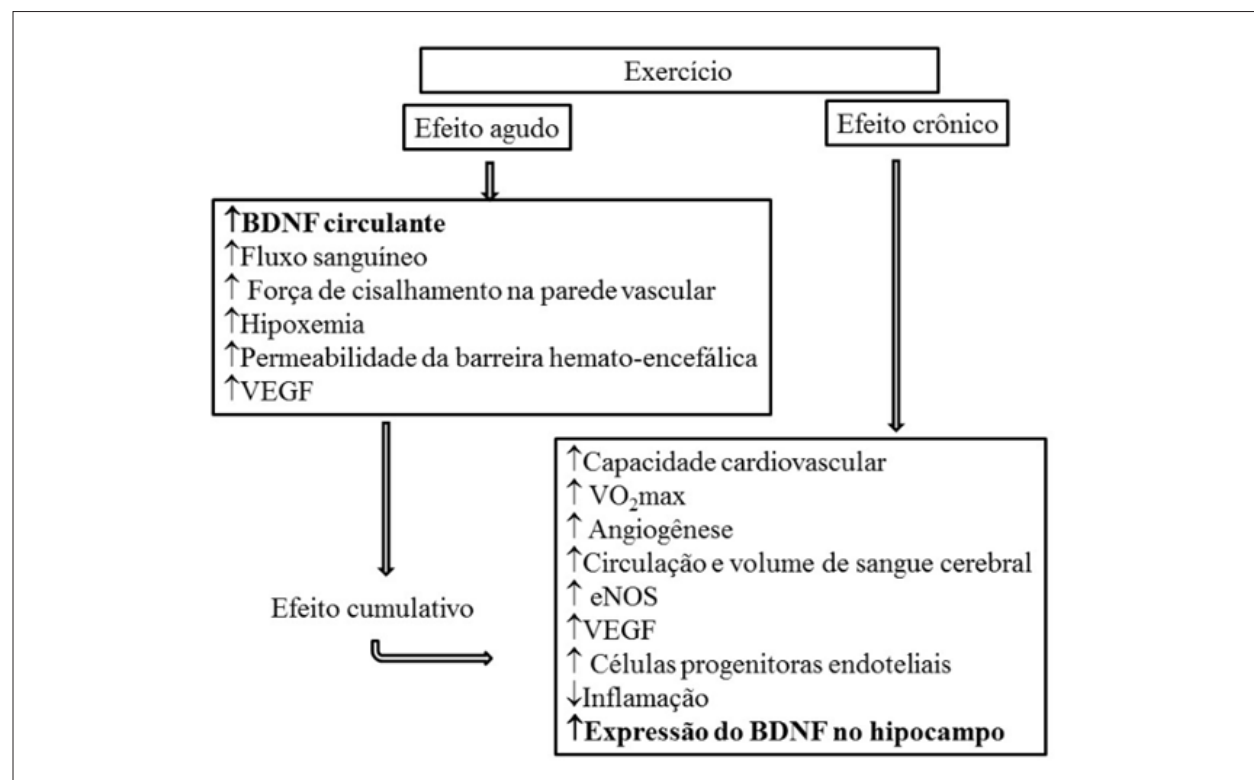


Figura 1 – Efeito agudo e crônico do exercício físico sobre os aspectos cardiovasculares relacionados com o BDNF (Adaptado de Stimpson et al, 2018).

que a reatividade vascular periférica e as respostas séricas de BDNF ao treinamento físico estão prejudicadas pelo polimorfismo Val66Met do BDNF, responsividade esta que está associada às concentrações séricas de BDNF em indivíduos saudáveis.¹²

Considerando todo o exposto, a importância do exercício físico em promover a saúde do cérebro e cardiovascular está ganhando reconhecimento, seja na condição fisiológica do envelhecimento cerebral, seja em indivíduos afetados pelos estágios iniciais da neurodegeneração. De fato, os vários estudos em animais e em humanos sugerem que a atividade física pode reduzir o risco de declínio cognitivo e, portanto, um estilo de vida ativo pode ser considerado uma estratégia preventiva da deterioração da saúde cerebral, assim como ocorre com a disfunção cardiovascular.

Sem dúvida, com o aumento da longevidade, abordagens preventivas de longo-prazo, com ênfase na promoção de hábitos positivos de saúde que atrasem a progressão e o declínio cognitivo, são cada vez mais importantes. Vale lembrar que além de modular o ambiente interno do cérebro, a prática regular de exercício físico atua diretamente sobre o sistema cardiovascular, imunológico e metabólico, tendo um papel essencial em um estilo de vida saudável.

Agradecimentos

ICT tem apoio do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq nº 302809/2018-0) e FXC teve apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP nº 2015/03274-0 e 2016/16831-7) e da Coordenação de Aconselhamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Trombetta IC, Lemos Jr. JR; Redação do manuscrito: Trombetta IC, DeMoura JR, Alves CR, Carbonari-Brito R, Cepeda FX, Lemos Jr. JR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Trombetta IC, Lemos Jr. JR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
2. Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39-46.
3. Caporali A, Emanueli C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiol Rev*. 2009;89(1): 279-308.
4. Da Luz PL, Favarato D. A disfunção endotelial como índice prognóstico e alvo terapêutico. In: Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo: Ed. Atheneu; 2003. p. 203-20.
5. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-69.
6. Hempstead BL. Dissecting the diverse actions of pro- and mature neurotrophins. *Curr Alzheimer Res*. 2006;3(1):19-24.
7. Ieda M, Kanazawa H, Ieda Y, Kimura K, Matsumura K, Tomita Y, et al. Nerve growth factor is critical for cardiac sensory innervation and rescues neuropathy in diabetic hearts. *Circulation*. 2006;114(22):2351-63.
8. Usui T, Naruo A, Okada M, Hayabe Y, Yamawaki H. Brain-derived neurotrophic factor promotes angiogenic tube formation through generation of oxidative stress in human vascular endothelial cells. *Acta Physiol*. 2014;211(2):385-94.
9. Phillips C. Lifestyle modulators of neuroplasticity: how physical activity, mental engagement, and diet promote cognitive health during aging. *Neural Plast*. 2017;2017:3589271.
10. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*. 2002;25(6):295-301.
11. Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):728-34.
12. Lemos JR Jr, Alves CR, de Souza SB, Marsiglia JD, Silva MS, Pereira AC, et al. Peripheral vascular reactivity and serum BDNF responses to aerobic training are impaired by the BDNF Val66Met polymorphism. *Physiol Genomics*. 2016;48(2):116-2
13. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(2):R372-7.
14. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257-69.
15. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic differences of the BDNF 196 G/A (Val66Met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr*. 2004;126B(1):122-3.
16. Pivac N, Kim B, Nedić G, Joo YH, Kozarić-Kovačić D, Hong JP, et al. Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in croatian and korean healthy participants. *Genomics*. 2009;50(1):43-8.
17. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004;24(18):4401-11.

Artigo de Revisão

18. Tang SW, Chu E, Hui T, Helme D, Law C. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett*. 2008;431(1):62-5.
19. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist*. 2012;18(1):82-97.
20. Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol*. 2000;166(1):127-35.
21. Michalski B, Fahnstock M. Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003;111(1/2):148-54.
22. Zhao WQ, Cheng H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol*. 2005;490(1-3):71-81.
23. Li G, Peskind ER, Millard SP, Chi P, Sokal I, Yu CE, et al. Cerebrospinal fluid concentration of brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in non-demented subjects. *PLoS One*. 2009;4(5):e5424.
24. Ma JC, Duan MJ, Sun LL, Yan ML, Liu T, Wang Q, et al. Cardiac overexpression of microRNA-1 induces impairment of cognition in mice. *Neuroscience*. 2015;299:66-78.
25. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev*. 2004;45(2):104-14.
26. Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(5):533-41.
27. Ernfors P, Ibanez CF, Ebendal T, Olson L, Persson H. Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(14):5454-8.
28. Malcangio M, Lessmann V. A common thread for pain and memory synapses? Brain-derived neurotrophic factor and trkB receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(3):116-21.
29. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *Am J Pathol*. 1995;147(2):309-24.
30. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005;26(1):115-23.
31. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553-61.
32. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi JI, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):728-34.
33. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN, et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett*. 2000;470(2):113-7.
34. Shen T, You Y, Joseph C, Mirzaei M, Klistorner A, Graham SL, Gupta V. BDNF polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis*. 2018; 9(3):523-536.
35. Miyajima F, Ollier W, Mayes A, Jackson A, Thacker N, et al. Brain derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav*. 2008;7(4):411-7.
36. de Toledo Ferraz Alves TC, Ferreira LK, Busatto GF. Vascular diseases and old age mental disorders: an update of neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(6):491-7.
37. Alagiakrishnan K, Mah D, Dyck JR, Senthilselvan A, Ezekowitz J. Comparison of two commonly used clinical cognitive screening tests to diagnose mild cognitive impairment in heart failure with the golden standard European Consortium Criteria. *Int J Cardiol*. 2017;228:558-62.
38. Jefferson AL. Cardiac output as a potential risk factor for abnormal brain aging. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):813-21.
39. de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;2012:367516.
40. Kaess BM, Preis SR, Lieb W, Beiser AS, Yang Q, Chen TC, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001544.
41. Deindl E. Mechanistic insights into the functional role of vascular endothelial growth factor and its signalling partner brain-derived neurotrophic factor in angiogenic tube formation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;211(2):268-70.
42. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinverno FA, Monahan KD, Tanaka H, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000;102(12):1351-7.
43. Kim H, Li Q, Hempstead BL, Madri JA. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004;279(32):33538-46.
44. Nakamura K, Martin KC, Jackson JK, Beppu K, Woo CW, Thiele CJ. Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB induces vascular endothelial growth factor expression via hypoxia-inducible factor-1alpha in neuroblastoma cells. *Cancer Res*. 2006;66(8):4249-55.
45. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, Wang S, Ibanez CF, Rafii S, Hempstead BL. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000;127(21):4531-40.
46. Lin CY, Hung SY, Chen HT, Tsou HK, Fong YC, Wang SW, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases vascular endothelial growth factor expression and enhances angiogenesis in human chondrosarcoma cells. *Biochem Pharmacol*. 2014;91(4):522-33.
47. Wang S, Bray P, McCaffrey T, March K, Hempstead BL, Kraemer R. p75NTR mediates neurotrophin-induced apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1247-58.
48. Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci*. 2005;25(22):5455-63.
49. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1902-9.
50. Aberg MA, Pedersen NL, Toren K, Svartengren M, Backstrand B, Johnsson T, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(49):20906-11.
51. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-22.
52. Chang YK, Labban JD, Gapin JL, & Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Res*. 2012;1453(250):87-101.
53. Babaei P, Azali AK, Soltani TB, & Damirchi A. Effect of six weeks of endurance exercise and following detraining on serum brain derived neurotrophic factor and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2013;53(4):437-43.
54. Best, JR Nagamatsu LS, & Liu-Ambrose T. Improvements to executive function during exercise training predict maintenance of physical activity over the following year. *Front. Hum. Neurosci*. 2014;8:353.
55. Dupuy O, Gauthier CJ, Fraser SA, Desjardins-Crèpeau L, Desjardins M, Mekary S, et al. Higher levels of cardiovascular fitness are associated with

- better executive function and prefrontal oxygenation in younger and older women. *Front. Hum. Neurosci.* 2015;9:66.
56. Kramer AF, Colcombe S. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study-revisited. *Perspect Psychol Sci.* 2018;13(2):213-7.
 57. Voss, M. W., Heo, S., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Alves, H., Chaddock, L., et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum. Brain Mapp.* 2013;34(11), 2972–2985. doi: 10.1002/hbm.22119
 58. Gregory SM, Parker B, Thompson PD. Physical activity, cognitive function, and brain health: what is the role of exercise training in the prevention of dementia?. *Brain Sci.* 2012;2(4):684–708. Published 2012 Nov 29. doi:10.3390/brainsci2040684
 59. Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function?. *Brain.* 2016;139(Pt 3):662–673. doi:10.1093/brain/aww407
 60. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.* 1996;726(1-2):49–56.
 61. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24(1):1-10.
 62. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol.* 2006;27(4):404–14.
 63. Stimpson NJ, Davison G, Javadi AH. Joggin' the noggin: towards a physiological understanding of exercise-induced cognitive benefits. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;88:177-86.
 64. Griffin ÉW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav.* 2011;104(5):934-41.
 65. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol Aging.* 2011;32(7):1304-19.
 66. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res.* 2015;60:56–64. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.10.003
 67. Zembron-Lacny A, Dziubek W, Rynkiewicz M, Morawin B, Woźniowski M. Peripheral brain-derived neurotrophic factor is related to cardiovascular risk factors in active and inactive elderly men. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(7): e5253.



Tratamento Medicamentoso da Hipertensão: Do Trio de Ouro ao Octeto

Pharmacological Treatment of Hypertension: From the Golden Trio to the Octet

Audes Diógenes Magalhães Feitosa,¹ Marco Mota-Gomes,² Oswaldo Passarelli Júnior,³ Weimar Kunz Sebba Barroso,⁴ Roberto Dischinger Miranda,⁵ Eduardo Costa Duarte Barbosa,⁶ Andrea A. Brandão,⁷ Wilson Nadruz⁸

Unidade de Hipertensão e Cardiologia Preventiva, PROCAPE, Universidade de Pernambuco,¹ Recife, PE – Brasil

Centro Universitário CESMAC,² Maceió, AL – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,³ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão, Goiânia,⁴ GO – Brasil

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Liga de Hipertensão de Porto Alegre,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Estadual de Campinas,⁸ Campinas, SP – Brasil

O tratamento da hipertensão arterial (HA) envolve diversas opções medicamentosas, o que pode dificultar a uniformização de condutas, contribuindo assim para o insucesso terapêutico.¹ Nos últimos anos, entretanto, diversos estudos e diretrizes de HA de várias sociedades sugeriram classes medicamentosas preferenciais para o tratamento da HA.²⁻⁶ Com base nessas evidências, o presente artigo tem como objetivo propor um algoritmo de tratamento medicamentoso simples e prático que possa ser utilizado em pacientes que tenham desde HA estágio 1 até HA refratária (Figura 1).

O tratamento combina mudanças no estilo de vida (incluindo a redução da ingestão de sódio, controle do peso, realização de atividade física, moderação no consumo de álcool e abolição do tabagismo), descontinuação de substâncias que desencadeiam hipertensão e adição sequencial de anti-hipertensivos.^{2-4,7,8} De acordo com as diretrizes atuais de HA, as classes anti-hipertensivas a serem preferencialmente iniciadas no tratamento do paciente hipertenso incluem o chamado *trio de ouro*:⁹ um inibidor do sistema renina-angiotensina (iSRA) (inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um bloqueador do receptor de angiotensina II), um bloqueador do canal de cálcio (BCC) ou um diurético tiazídico/tipo tiazídico (TIAZ).²⁻⁴ O início do tratamento na maioria dos pacientes compreende dois medicamentos, com o intuito de otimizar a eficiência e a previsibilidade do controle da pressão arterial (PA). Por outro lado, a monoterapia está reservada para pacientes de baixo risco com HA em estágio 1, pacientes pré-hipertensos de alto risco ou pacientes idosos frágeis.^{2,4} As combinações de dois medicamentos habitualmente preferidas são um iSRA com

um BCC ou um iSRA com um TIAZ,⁴ embora em pacientes com alto risco cardiovascular a combinação de iSRA com BCC pareça ser superior à combinação de iSRA com TIAZ na redução de desfechos cardiovasculares.¹⁰ Caso a meta pressórica preconizada não seja atingida com dois medicamentos, o uso de três fármacos deve compreender preferencialmente os componentes do *trio de ouro*. Se a PA não for controlada com o uso dessas 3 classes, sendo a hidroclorotiazida o TIAZ utilizado, o controle pode ser melhorado substituindo-se a hidroclorotiazida por outro TIAZ de longa ação mais potente (clortalidona ou indapamida).^{1,11} Além disso, um diurético de alça, como a furosemida, deve substituir o TIAZ se a taxa de filtração glomerular for <30 mL/min.¹¹

Os betabloqueadores (β B), que no passado eram considerados classes iniciais preferenciais,^{12,13} perderam espaço como primeira escolha no tratamento da HA de acordo com as diretrizes mais recentes. Assim, os β B estão indicados como monoterapia ou em combinação com outras medicações quando existirem indicações específicas, tais como angina, pós-infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia ou controle da frequência cardíaca.²⁻⁴

O controle inadequado da PA mesmo com o uso de 3 classes de fármacos deve ser confirmado pela medida ambulatorial da PA (MAPA) ou medida residencial da PA (MRPA) e após exclusão de causas de HA pseudorresistente (principalmente baixa adesão à medicação e posologia inadequada).^{1,11,14} Pacientes que estão com PA não controlada usando doses máximas de 3 ou mais classes de medicações, incluindo iSRA, BCC e TIAZ, em quem a pseudorresistência foi excluída, são considerados portadores de HA resistente. Além disso, aqueles tomando 4 classes de medicações, incluindo iSRA, BCC e TIAZ, e que estejam com PA controlada, são considerados como hipertensos resistentes controlados. Já aqueles com PA não controlada usando doses máximas de 5 ou mais classes de medicações, incluindo TIAZ de longa ação e espironolactona, são considerados portadores de HA refratária. Nos casos de HA resistente ou refratária, é necessária a realização de exames complementares para investigação de lesão em órgãos-alvo e causas secundárias de HA e, se necessário, estabelecer um tratamento específico para a causa secundária.

Palavras-chave

Hipertensão; Anti-Hipertensivos; Tratamento Farmacológico; Estilo de Vida; Exercício; Perda de Peso; Adesão à Medicação.

Correspondência: Wilson Nadruz •

UNICAMP - Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-872, Campinas, SP - Brasil

E-mail: wilnj@fcm.unicamp.br

Artigo recebido em 06/11/2019, revisado em 22/01/2020, aceito em 09/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190780>



Figura 1 – O octeto medicamentoso para tratamento da hipertensão arterial.

TIAZ: diurético tiazídico/tipo tiazídico; iSRA: inibidor do sistema renina-angiotensina; BCC: bloqueador do canal de cálcio; βB: betabloqueador; α2A: agonista alfa-2 central; α1B: bloqueador alfa-1 adrenérgico; VD: vasodilatador arterial direto. *Caso não haja controle da pressão arterial com TIAZ, iSRA e BCC, e o TIAZ for hidroclorotiazida, substituir o TIAZ por clortalidona ou indapamida. Se a taxa de filtração glomerular for <30 mL/min, substituir TIAZ por diurético de alça, como furosemida. †Se não houver tolerância à espironolactona, especialmente por efeitos antiandrogênicos, considerar substituir esta medicação por amilorida. ‡βB está indicado como escolha inicial caso existam indicações específicas, tais como angina, pós-infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia ou controle da frequência cardíaca.

Evidências crescentes sugerem que, na ausência de controle de PA com uso otimizado e concomitante de iSRA, BCC e TIAZ, a quarta classe anti-hipertensiva a ser utilizada deve envolver o bloqueio da aldosterona por meio do uso de baixas doses de um antagonista de receptor mineralocorticoide, como a espironolactona 25 ou 50 mg/dia, conforme mostrado em diversos estudos e em metanálises.^{5,15-17} Contudo, nem todos os pacientes toleram a espironolactona devido especialmente a efeitos colaterais antiandrogênicos, resultando em sensibilidade mamária ou ginecomastia, disfunção erétil nos homens e irregularidades menstruais nas mulheres. Nesse contexto, resultados do estudo PATHWAY-2 sugerem que a amilorida, um diurético poupador de potássio, na dose de 10 ou 20 mg/dia, é tão eficaz quanto a espironolactona na redução da PA, podendo constituir uma opção terapêutica em substituição à espironolactona nos pacientes com HA resistente.¹⁵ Entretanto, é válido ressaltar que a amilorida, de forma isolada e na dosagem citada, não é disponível atualmente no Brasil.

O estudo ReHOT comparou os efeitos da espironolactona com um agonista alfa-2 central (clonidina) em hipertensos resistentes. Embora não tenham sido encontradas diferenças no desfecho primário (taxa de controle da PA no consultório ou da MAPA) entre a espironolactona e a clonidina, resultados de análises secundárias mostraram reduções maiores na PA de 24 horas com a espironolactona, reforçando a opção da espironolactona como o quarto fármaco preferencial no tratamento da HA resistente.⁶ Contudo, as reduções de PA com clonidina também foram substanciais, e colocam esta medicação também como uma boa opção a ser acrescentada à espironolactona caso não haja controle da PA.

O estudo PATHWAY-2 também investigou o uso de um βB (bisoprolol) ou um bloqueador alfa-1 adrenérgico (doxazosina) como alternativas à espironolactona. Essas medicações não foram tão eficazes quanto a espironolactona, mas reduziram significativamente a PA versus o placebo quando adicionadas ao tratamento de base na HA resistente.⁵ Deste modo, devem ser acrescentadas posteriormente à espironolactona. Como o estudo ALLHAT havia mostrado que a monoterapia com doxazosina foi substancialmente inferior à monoterapia com clortalidona na prevenção de eventos cardiovasculares, especialmente insuficiência cardíaca,¹⁸ consideramos que um bloqueador alfa-1 adrenérgico deva ser uma das últimas escolhas para o tratamento do hipertenso resistente.

Por fim, poucos estudos avaliaram o impacto anti-hipertensivo de vasodilatadores diretos, como hidralazina ou minoxidil, na HA resistente. No entanto, como esta classe pode provocar retenção de líquidos e taquicardia de forma muitas vezes exuberante, também fica habitualmente reservada como uma das últimas escolhas a ser considerada no tratamento da HA resistente.¹¹

Em resumo, com base nas evidências supracitadas, propomos um octeto medicamentoso estruturado para tratamento da HA (Figura 1). Na base do tratamento de todo o paciente hipertenso estão as mudanças no estilo de vida e os componentes do *trio de ouro* (iSRA, BCC e TIAZ). A espironolactona deve ser preferencialmente utilizada como quarta substância, caso não haja controle com as medicações anteriores. Posteriormente, podem ser acrescentados agonistas alfa-2 centrais e βB, sendo que as últimas medicações a serem acrescentadas seriam os vasodilatadores e os bloqueadores alfa-1 adrenérgicos.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Feitosa ADM, Mota-Gomes M, Passarelli Júnior O, Barroso WKS, Miranda RD, Barbosa ECD, Brandão AA, Nadruz W; Redação do manuscrito: Feitosa ADM, Nadruz W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mota-Gomes M, Passarelli Júnior O, Barroso WKS, Miranda RD, Barbosa ECD, Brandão AA.

Potencial Conflito de Interesses

Audes Diógenes Magalhães Feitosa - Servier, Novartis, EMS e Omron (palestras e patrocínio em congressos) Marco Mota Gomes - Biolab, Torrent, Abbott, Novartis, Astra, Libbs, Omron e Servier (palestras, separatas e patrocínio em congressos) Weimar Kunz Sebba Barroso - Servier, Novartis, EMS, Bayer, Amgen, OMRON (palestras, patrocínio em

congressos e pesquisa clínica) Roberto Dischinger Miranda - Servier, Boehringer, Sanofi, Biolab, Bayer (estudo clínico, palestras, separata e patrocínio em congresso) Eduardo Costa Duarte Barbosa - Servier, Medley, EMS e Torrent (palestras, separatas e patrocínio em congressos) Andrea A. Brandão - Servier, Libbs, Novartis, EMS (palestras e patrocínio em congressos).

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq (306154/2017-0).

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Audes D. M. Feitosa pela Universidade Federal de Pernambuco.

Referências

1. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1061-70.
2. Malachias MVB, Jardim PCV, Almeida FA, Lima Jr E, Feitosa GS. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):35-43.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-2269.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
5. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(1008):2059-68.
6. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71:681-90.
7. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
8. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891.
9. Passarelli Jr O. Resistant hypertension: how I treat. *Rev Bras Hipertens*. 2011;18(4):160-2.
10. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359:2417-28.
11. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53-e90.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219.
13. Tavares A, Brandão AA, Sanjuliani AF, Nogueira AR, Machado CA, Poli-de-Figueiredo E, et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl 1):1-51.
14. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85.
15. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):464-75.
16. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(3):257-63.
17. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2017 Apr 15;233:113-17.
18. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283(15):1967-75.



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

Biomarcadores de Lesão Miocárdica e Complicações Cardíacas Associadas à Mortalidade em Pacientes com COVID-19

Myocardial Injury Biomarkers and Cardiac Complications Associated with Mortality in Patients with COVID-19

Paulo Ricardo Martins-Filho,¹ José Augusto Soares Barreto-Filho,^{1,2} Victor Santana Santos³

Universidade Federal de Sergipe,¹ Aracaju, SE - Brasil

Fundação São Lucas - Centro de Ensino e Pesquisa,² Aracaju, SE - Brasil

Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca,³ Arapiraca, Al - Brasil

Resumo

Fundamento: O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA emergente associado à doença respiratória aguda grave conhecida como COVID-19. Embora a COVID-19 seja predominantemente uma doença pulmonar, alguns pacientes apresentam graves danos cardiovasculares. Realizamos uma síntese de evidências quantitativas de dados clínicos, biomarcadores de lesão miocárdica e complicações cardíacas associadas ao óbito hospitalar em pacientes com COVID-19.

Métodos: Buscamos nas bases de dados PubMed, Embase e Google Scholar para identificar estudos que comparassem dados clínicos, biomarcadores de lesão miocárdica e complicações cardíacas entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes da COVID-19. Os tamanhos dos efeitos foram apresentados como diferença média ou diferença média padronizada para variáveis contínuas e razão de risco para variáveis dicotômicas, com intervalos de confiança de 95%. Foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios para agrupar os resultados.

Resultados: Foram incluídos seis estudos retrospectivos que relataram dados de 1.141 pacientes (832 sobreviventes e 309 não sobreviventes). Verificamos que condições cardiovasculares subjacentes; elevação de troponina cardíaca I de alta sensibilidade; N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B e creatina quinase-MB; e complicações cardíacas foram associadas ao aumento do risco de óbito em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

Conclusões: A confirmação de que condições cardiovasculares subjacentes, elevação de biomarcadores de lesão miocárdica durante a infecção por COVID-19 e descompensação cardiovascular aguda são preditores de mortalidade na infecção por SARS-CoV-2 deve incentivar novas pesquisas para esclarecer possíveis mecanismos e testar tratamentos adequados. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):273-277)

Palavras-chave: Coronavírus; COVID-19; SARS-CoV-2; Mortalidade.

Abstract

Background: SARS-CoV-2 is an emerging RNA virus associated with a severe acute respiratory disease known as COVID-19. Although COVID-19 is predominantly a pulmonary disease, some patients have severe cardiovascular damage. We performed a quantitative evidence synthesis of clinical data, myocardial injury biomarkers, and cardiac complications associated with in-hospital death in patients with COVID-19.

Methods: We searched the databases PubMed, Embase, and Google Scholar to identify studies comparing clinical data, myocardial injury biomarkers, and cardiac complications between non-survivors and survivors of COVID-19. Effect sizes were reported as mean difference or standardized mean difference for continuous variables and risk ratio for dichotomous variables with 95% confidence intervals. A random effects model was used to pool the results.

Results: Six retrospective studies reporting data from 1,141 patients (832 survivors and 309 non-survivors) were included. We found that underlying cardiovascular conditions; elevation of high-sensitivity cardiac troponin I, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and creatine kinase-MB; and cardiac complications were associated with increased risk of death for patients with SARS-CoV-2 infection.

Conclusions: The confirmation that underlying cardiovascular conditions, elevation of myocardial injury biomarkers during COVID-19 infection, and acute cardiovascular decompensation are predictors for mortality in SARS-CoV-2 infection must encourage new research to clarify potential mechanisms and test appropriate treatments. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):273-277)

Keywords: Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Mortality.

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

Correspondência: Paulo Ricardo Martins-Filho •

Universidade Federal de Sergipe - Hospital Universitário, Rua Claudio Batista, s/n. CEP 49060-108, Aracaju, SE - Brasil

E-mail: saqmartins@hotmail.com

Artigo recebido em 28/4/2020, revisado em 22/05/2020,

aceito em 03/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200372>

Comunicação Breve

Introdução

O coronavírus 2, da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), é um novo coronavírus que causa uma doença infecciosa emergente com envolvimento pulmonar notável, conhecida como COVID-19. Além da hipótese de que pacientes cardíacos são mais suscetíveis à infecção por COVID-19 por desregulação dos receptores ACE2, relatos individuais preliminares têm demonstrado que pacientes com doença cardiovascular prévia apresentam maior risco de desfechos adversos. Além disso, pacientes que apresentam qualquer marcador clínico ou biológico de envolvimento cardíaco agudo durante a infecção por COVID-19 têm menor probabilidade de sobreviver.¹

Embora o envolvimento cardíaco agudo, seja clínico ou revelado por biomarcadores, tenha sido descrito como uma condição comum entre pacientes hospitalizados por COVID-19, e esteja associado a um maior risco de óbito hospitalar,² as evidências atualmente disponíveis são baseadas em estudos individuais com dados potencialmente sobrepostos.³ Portanto, uma síntese de evidências pode ajudar a confirmar esses achados. Neste estudo, realizamos uma síntese de evidências quantitativas de dados clínicos, biomarcadores de lesão miocárdica e complicações cardíacas associadas ao óbito hospitalar em pacientes com COVID-19.

Métodos

Esta revisão sistemática e metanálise foram conduzidas de acordo com as diretrizes de Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA).⁴ Em vista da necessidade urgente para esta revisão, registro de PROSPERO não foi solicitado.

Buscamos nas bases de dados PubMed, Embase e Google Scholar identificar estudos que comparassem dados clínicos, biomarcadores de lesão miocárdica e complicações cardíacas entre pacientes sobreviventes e não sobreviventes da COVID-19. Incluímos apenas os estudos com dados clínicos que relataram, no mínimo, as concentrações de troponina cardíaca I de alta sensibilidade (TnI-as). Considerou-se que os pacientes apresentavam lesão miocárdica aguda quando os níveis séricos de TnI-as estavam acima do limite superior de referência (LSR) do percentil 99. Insuficiência cardíaca foi definida quando o nível sérico de N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) excedia a faixa normal, e na presença de sintomas associados, como dispnéia, ortopneia e edema nos membros inferiores. A arritmia foi definida como taquicardia ventricular rápida, com duração superior a 30 segundos, induzindo instabilidade hemodinâmica e/ou fibrilação ventricular, e bradicardia clinicamente significativa na eletrocardiografia. Nós excluímos as publicações com relatos potencialmente sobrepostos baseados na coleção de dados e localização, bem como estudos nos quais a extração dos dados não foi possível. No caso de dados potencialmente sobrepostos, nós selecionamos o estudo com as informações mais completas.

Os relatos foram selecionados em duas etapas, triagem de títulos e resumos e subsequente obtenção e triagem dos artigos em texto completo. Foram realizadas as buscas entre 1º de janeiro de 2020 e 14 de abril de 2020, sem restrições de

idioma. As listas de referências de todos os estudos e revisões elegíveis também foram avaliadas para identificar estudos adicionais para inclusão. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: "COVID-19", "SARS-CoV-2" e "coronavírus". Todos os relatos de COVID-19, independentemente do tema cardiovascular, foram revisados.

Os dados das publicações foram extraídos por dois autores e verificados quanto à precisão. O nosso resultado de interesse foi o óbito hospitalar. Foram consideradas variáveis independentes os dados clínicos (idade, sexo e comorbidades existentes), biomarcadores de lesões miocárdicas (TnI-as, NT-proBNP e creatina quinase-MB [CK-MB]) e complicações cardíacas (lesão cardíaca aguda, insuficiência cardíaca e arritmias).

A Ferramenta de Avaliação de Qualidade de Estudos de Coorte e Transversais Observacionais dos Institutos Nacionais da Saúde dos EUA (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>) foi utilizada para avaliar a qualidade de cada estudo. Esta ferramenta é composta por 14 itens que avaliam a representatividade e seleção da amostra, a descrição e a mensuração da exposição, o acompanhamento dos participantes e o tratamento das variáveis confundidoras. Os achados foram discutidos qualitativamente. As discordâncias foram resolvidas por discussão.

Os tamanhos dos efeitos foram apresentados como diferença média (DM) ou diferença média padronizada (DMP) para variáveis contínuas e como razão de risco (RR) para variáveis dicotômicas, com intervalos de confiança (IC) de 95%. Para calcular DM e DMP, as médias e os desvios padrões (DP) dos biomarcadores de lesão miocárdica foram obtidos de cada estudo. Se as médias e os DP não foram diretamente relatados na publicação, foram utilizados métodos indiretos de extrair estimativas.^{5,6} Quando os dados não foram apresentados em tabelas ou no texto e não foi possível entrar em contato com os autores, os dados foram extraídos usando o software de digitalização de gráficos WebPlotDigitizer (disponível em <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer>). Nem todos os estudos relataram dados sobre todas as variáveis preditoras, e a análise agrupada foi estimada a partir dos dados disponíveis para cada variável.

Foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios para agrupar os resultados, e $p < 0,05$ bicaudal foi usado para determinar a significância. A classificação de Cohen foi utilizada para interpretar a magnitude do tamanho do efeito dos biomarcadores de lesão miocárdica. $DMP > 0,8$ foi considerada de grande tamanho de efeito. A heterogeneidade estatística foi quantificada pelo índice I^2 , e potencial viés de publicação foi analisado para TnI-as, utilizando o teste de regressão de Egger e inspeção visual de gráficos de funil. Devido ao número pequeno de estudos que relataram dados para NT-proBNP e CK-MB, a análise de viés de publicação não foi realizada para estes. As análises foram realizadas utilizando Review Manager 5.3 (Cochrane IMS, Copenhagen, Dinamarca).

Resultados

Após a triagem de 8.091 títulos e resumos, 31 artigos foram avaliados em texto completo para elegibilidade. Foram excluídos 25 estudos, dos quais sete foram por causa

de dados potencialmente sobrepostos. Foram incluídos seis estudos retrospectivos,^{1,7-11} fornecendo dados de 1.141 pacientes (633 de sexo masculino e 508 de sexo feminino), com infecção confirmada por SARS-CoV-2, 832 sobreviventes e 309 não sobreviventes. A Tabela 1 mostra os detalhes dos estudos incluídos.

O risco de viés dos estudos é mostrado na e-Tabela 1 no conteúdo digital suplementar. Todos os estudos tinham objetivos e critérios de elegibilidade claramente definidos, recrutaram sujeitos da mesma população e descreveram as definições dos fatores de exposição e dos desfechos. No entanto, os estudos não foram capazes de determinar se o tamanho da amostra era representativo da população. Além disso, nenhum dos estudos realizou análise para ajuste de fatores de confusão.

Os resultados da metanálise mostraram diferenças na idade entre os grupos. Não sobreviventes de COVID-19 eram mais velhos em comparação com os sobreviventes (DM = 14,3 anos, IC 95% 9,2 a 19,4). Sexo masculino (RR = 1,3, IC 95% 1,2 a 1,4), a presença de hipertensão existente (RR = 1,7, IC 95% 1,2 a 2,4) e doença cardiovascular (RR = 3,3, IC 95% 1,4 a 7,8) também foram associados ao aumento do risco de mortalidade.

A metanálise dos biomarcadores de lesão miocárdica demonstraram um grande aumento de TnI-as (DMP = 1,0, IC 95% 0,8 a 1,2), NT-proBNP (DMP = 1,1, IC 95% 0,7 a 1,4) e CK-MB (DMP = 1,0, IC 95% 0,2 a 1,8) em pacientes não sobreviventes. Valores elevados de TnI-as acima do LSR do percentil 99 foram associados a um aumento de 8 vezes no risco de óbito hospitalar (RR = 8,0, IC 95% 2,2 a 28,5). Não foram observadas evidências de vieses de publicação substancial para TnI-as. Foi verificado que as complicações cardíacas, incluindo lesão cardíaca aguda (RR = 8,9, IC 95% 4,2 a 19,3), insuficiência cardíaca (RR = 5,1, IC 95% 2,5 a 10,7) e arritmias (RR = 4,9, IC 95% 1,2 a 10,9) eram fatores de risco para óbito relacionado à COVID-19. Comparações de dados clínicos, biomarcadores da lesão miocárdica e complicações

cardíacas entre não sobreviventes e sobreviventes da COVID-19 são exibidas na Tabela 2. Os gráficos de floresta e os gráficos de funil são apresentados no conteúdo digital suplementar (e-Figuras 1 – 3).

Discussão

A vigilância de eventos cardiovasculares associados à COVID-19 parece bem justificada.¹² Este estudo confirma e quantifica melhor a associação de biomarcadores da lesão miocárdica e/ou complicações cardíacas agudas com o óbito hospitalar em pacientes com COVID-19. No entanto, ainda não está claro se o envolvimento cardíaco agudo é provocado principalmente pela SARS-CoV-2 ou se é um envolvimento cardíaco multifatorial inespecífico de uma infecção sistêmica grave.¹³ Tem sido proposto que o SARS-CoV-2 possa induzir a lesão cardíaca por múltiplos mecanismos, incluindo invasão viral direta de cardiomiócitos e subsequente miocardite, uma vez que partículas virais têm sido identificadas nas células do miocárdio.¹⁴ Porém, alterações na TnI ao longo do tempo e a ausência de sinais típicos na ecocardiografia e no ECG em pacientes com COVID-19 sugeriram que a lesão miocárdica em pacientes com COVID-19 esteja mais provavelmente relacionada às consequências sistêmicas da doença.¹⁵

Outros mecanismos plausíveis que têm sido sugeridos para explicar a elevação da troponina nesse cenário incluem infarto do miocárdio tipo 1 e, principalmente, tipo 2 devido à síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse, tempestade de citocinas e até síndrome de Takotsubo.¹⁶ Portanto, a infecção por SARS-CoV-2 pode induzir novas lesões cardíacas e/ou atuar como um fator precipitante para agravar as doenças cardiovasculares subjacentes e levar ao óbito.

Nesta metanálise, analisamos biomarcadores bem estabelecidos para o diagnóstico de lesão miocárdica e a previsão de desfechos. A elevação de TnI-as, NT-proBNP e CK-MB foi associada ao aumento do risco de óbito em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos e dados clínicos de pacientes com COVID-19, incluindo óbitos hospitalares

Autores	Desenho	Localização	Coleção de dados	Tamanho da amostra	Idade*	Sexo		Óbitos hospitalares	Sobreviventes
						Masculino	Feminino		
Zhou et al, 2020 ¹	Coorte retrospectiva	Jinyintan Hospital and Wuhan Pulmonary Hospital	Dez 29, 2019 a Jan 31, 2020	191	56,3 (15,6)	119	72	54	137
Cao et al, 2020 ⁷	Coorte retrospectiva	Zhongnan Hospital of Wuhan University	Jan 3, 2020 a Fev 1, 2020	102	52,7 (22,2)	53	49	17	85
Chen et al, 2020 ⁸	Coorte retrospectiva	Tongji Medical College of Wuhan	Jan 13, 2020 a Fev 28, 2020	274	58,7 (19,3)	171	103	113	161
Guo et al, 2020 ⁹	Coorte retrospectiva	Seventh Hospital of Wuhan	Jan 23, 2020 a Fev 23, 2020	187	58,5 (14,7)	91	96	43	144
Wang et al, 2020 ¹⁰	Coorte retrospectiva	Renmin Hospital of Wuhan University	Jan 1, 2020 a Fev 6, 2020	339	70,0 (8,2)	166	173	65	274
Zhang et al, 2020 ¹¹	Coorte retrospectiva	Wuhan No.1 Hospital	Dez 25, 2019 a Fev 15, 2020	48	70,6 (13,4)	33	15	17	31

*Dados relatados como média e desvio padrão.

Comunicação Breve

Tabela 2 - Comparação de dados clínicos, biomarcadores da lesão miocárdica e complicações cardíacas entre não sobreviventes e sobreviventes da COVID-19

Parâmetro	DM (IC 95%) entre sobreviventes e não sobreviventes	DMP (IC 95%) entre sobreviventes e não sobreviventes	RR (IC 95%)	Valor de p	I ²
Clínicos					
Idade, anos	14,3 (9,2 a 19,4)	-	-	< 0,001	88%
Masculino	-	-	1,3 (1,2 a 1,4)	< 0,001	0%
Comorbidades					
Hipertensão	-	-	1,7 (1,2 a 2,4)	0,001	74%
Doença cardiovascular	-	-	3,3 (1,4 a 7,7)	0,005	70%
Biomarcadores de lesão miocárdica					
TnI-as	-	1,0 (0,8 a 1,2)	-	< 0,001	42%
TnI-as (> percentil 99)	-	-	8,0 (2,2 a 28,5)	0,001	93%
NT-proBNP	-	1,1 (0,7 a 1,4)	-	< 0,001	50%
CK-MB	-	1,0 (0,2 a 1,8)	-	0,010	81%
Complicações cardíacas					
Lesão cardíaca aguda	-	-	8,9 (4,2 a 19,1)	< 0,001	79%
Insuficiência cardíaca	-	-	5,1 (2,5 a 10,7)	< 0,001	75%
Arritmias	-	-	4,9 (1,2 a 19,0)	0,020	85%

DM: diferença média; DMP: diferença média padronizada; RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança. Resultados positivos para DMP indicam níveis aumentados de biomarcadores em pacientes não sobreviventes.

O manejo de pacientes com biomarcadores de lesão miocárdica e descompensação cardiovascular aguda é principalmente baseado em cuidados de suporte e abordagem individualizada para melhor orientar o tratamento. Infelizmente, não temos evidências para orientar o uso adequado de agentes antiplaquetários, anticoagulantes, betabloqueadores, inibidores da ECA e estatinas neste cenário crítico, e devemos adaptar o conhecimento atual.¹⁷ Por exemplo, foi recentemente sugerido que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona possam ser deletérios ou benéficos para pacientes com COVID-19,¹⁸ mas ainda não temos as evidências definitivas para esta decisão.

Os achados deste estudo devem ser tratados com cautela. Suas limitações principais são as seguintes: (1) Os estudos são limitados a uma única região e isto reduziu a nossa capacidade de verificar possível variabilidade populacional; (2) houve heterogeneidade moderada a alta entre os estudos e (3) os estudos não realizaram análise para ajuste de fatores confundidores e seus resultados foram baseados em modelos univariados padrões.

Conclusões

Esta metanálise confirma que as condições cardiovasculares subjacentes, a elevação dos biomarcadores da lesão miocárdica durante a infecção por COVID-19 e a descompensação cardiovascular aguda são preditores de mortalidade na infecção por SARS-CoV-2. Estudos futuros são necessários para esclarecer os possíveis mecanismos de lesão cardiovascular e testar tratamentos adequados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Martins-Filho PR, Santos VS; Obtenção de dados e Análise estatística: Martins-Filho PR; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins-Filho PR, Barreto-Filho JAS, Santos VS.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com 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. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):P1054-62.
2. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 25. [Epub ahead of print].
3. Bauchner H, Golub RM, Zylke J. Editorial concern-possible reporting of the same patients with COVID-19 in different reports. *JAMA*. 2020;323(13):1256.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
5. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14(1):135.
6. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Apr 20;5:13.
7. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr. [Epub ahead of print].
8. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1295.
9. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. [Epub ahead of print].
10. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020;80(6):639-45.
11. Zhang F, Yang D, Li J, Gao P, Chen T, Cheng Z, et al. Myocardial injury is associated with in-hospital mortality of confirmed or suspected COVID-19 in Wuhan, China: A single center retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020;17:2020.03.21.20040121.
12. Elkind MSV, Harrington RA, Benjamin IJ. The role of the American Heart Association in the Global COVID-19 pandemic. *Circulation*. 2020;141(15):e743-45.
13. Ferrari R, Di Pasquale G, Rapezzi C. What is the relationship between Covid-19 and cardiovascular disease? *Int J Cardiol*. 2020 Jul 1;310:167-8.
14. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-5.
15. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Yan J, Ping H, Zhou Q, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol*. 2020 July 15;311:116-21.
16. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020 Jun 15;309:70-7.
17. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. [Epub ahead of print].
18. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ V, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23382:1653-9.



O Outro Lado da Moeda: Os Riscos da Discussão de Dados Médico-Científicos pela Mídia Durante a Pandemia de COVID-19

The Other Side of the Coin: Risks of Media Discussions of Scientific Medical Data During the COVID-19 Pandemic

Caio Julio Fernandes,^{1,2} Fernando Ganem,² Fabio Gravina Olivieri,² Marcelo Fadul Vilibor,² Alfredo Salim Helito²

Universidade de São Paulo-Departamento de Cardiopneumologia,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Sírio-Libanês,² São Paulo, SP - Brasil

A pandemia de COVID-19, assim determinada pela ONU em março de 2020, trouxe uma série de mudanças no cotidiano de toda a população. Medidas de isolamento social, quarentena e *lockdown* foram implementadas em diversos países. O número elevado de casos, já próximo de 4 milhões no mundo,¹ com mais de 250.000 mortos pela doença, fez com que houvesse um grande interesse na patologia, e uma verdadeira revolução na produção e divulgação de dados médicos ocorreu por conta disso. Uma grande quantidade de artigos científicos avaliando todos os aspectos de COVID-19, desde a sua epidemiologia, passando pelo seu quadro clínico e por potenciais possibilidades terapêuticas tornou-se disponível para a comunidade médica.² Em pouco mais de 4 meses mais de 10.000 artigos foram publicados sobre o tema e, de forma inédita, disponibilizados gratuitamente, em tempo real, pelos principais periódicos da literatura médica.

Essa velocidade de produção e imensa quantidade de dados disponíveis não vêm sem um preço. Boa parte destes artigos não passou por uma revisão de metodologia adequada, sequer foi avaliada por pares e não foi depurada pelo tempo. A necessidade de compreender a COVID-19 e de buscar melhores alternativas terapêuticas fez com que houvesse uma avalanche de estudos questionáveis. O joio misturou-se ao trigo e recomendações médicas passaram a mudar com uma velocidade assustadora. Dados com maiores graus de confiabilidade e de evidência, advindos de estudos aleatorizados e controlados por placebo passaram a ser considerados demorados demais. Séries de casos e opiniões de especialistas começaram a pautar condutas clínicas, com impacto direto no manejo clínico dos pacientes. Ao invés de demonstrarem soluções, a inundação de estudos passou a ser um problema e a gerar confusão para a prática clínica no manejo dos pacientes com COVID-19.

Palavras-chave

Coronavírus; COVID-19; Pandemia; Quarentena Isolamento Social; Doenças Respiratórias; Doenças Transmissíveis; Diagnóstico Diferencial; Tecnologia da Informação/tendências; Mídias Sociais.

Correspondência: Caio Julio Fernandes •

Universidade de São Paulo – Departamento de Cardiopneumologia - Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: cjcfernandes@yahoo.com.br

Artigo recebido em 11/05/2020, revisado em 14/05/2020, aceito em 14/05/2020

Tomemos a avaliação da anticoagulação dos pacientes com COVID-19 como exemplo. Dados bastante consistentes da literatura sugerem que haja uma patologia vascular nos pulmões dos pacientes vítimas de quadros respiratórios graves de COVID-19. Uma alta incidência de trombose foi identificada nesta população, maior do que em outras situações de gravidade clínica semelhante, mesmo na vigência de anticoagulação profilática adequada.³ Trombos foram identificados na circulação pulmonar, em vasos de pequeno calibre, não identificáveis na angio-tomografia convencional.⁴ A elevação do D-dímero demonstrou impacto na mortalidade de pacientes com COVID-19, sugerindo que pacientes com quadros trombóticos mais graves na microcirculação apresentavam pior prognóstico.⁵ Finalmente, a avaliação da mecânica pulmonar dos pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 demonstrou que a complacência pulmonar desta população não era tão reduzida quanto o esperado. No entanto, havia na mesma população uma elevação surpreendente da fração de “shunt” pulmonar, denotando que boa parte da hipoxemia não se devia a alterações da ventilação (como esperado em outras formas de síndrome do desconforto respiratório agudo), e sim às alterações da circulação pulmonar.⁶

Assim, se há uma patologia trombótica da circulação pulmonar em uma doença grave, faz sentido intuitivo o uso de anticoagulantes para o tratamento dessa condição e a melhora potencial da hipoxemia e da troca gasosa. Séries de casos e estudos retrospectivos demonstraram que haveria um benefício clínico potencial palpável com essa conduta.⁷ No entanto, doses adequadas, maiores agentes a serem empregados e intensidade de coagulação não podem ser definidos por essas modalidades de estudos. Apenas estudos prospectivos aleatorizados e controlados podem prover a evidência necessária para que os pacientes possam ser tratados com segurança, definindo de forma precisa essas questões. Entretanto, enquanto esses estudos não são terminados e estes dados não se tornam disponíveis, vários consensos fazem recomendações muito distintas e, por vezes, contraditórias sobre qual a melhor forma de promover a anticoagulação nos pacientes com COVID-19 (seja ela profilática, terapêutica ou ainda com “esquemas alternativos”)⁸⁻¹⁰ Múltiplas orientações acabam por gerar confusão e insegurança para os médicos, e cautela é fundamental para a interpretação destas informações.

Todavia, há um terceiro componente que, nestes tempos de COVID-19, interpõe-se entre a informação médica, sua interpretação por um médico, e sua transmissão para o paciente: a mídia jornalística. O grande interesse da população por informações sobre a COVID-19 fez com que

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200449>

houvesse uma intensa cobertura pela imprensa de todos os aspectos da doença, inclusive de avanços terapêuticos. Porém, via de regra, a informação passada diretamente do artigo científico pelo jornalista para a população carece de interpretação, de crítica e da avaliação de riscos. E o benefício de levar a informação pode ser suplantado pelo risco que essa informação sem crítica possa causar, caso acarrete uma conduta clínica.

Considere esse exemplo: uma paciente de 62 anos dá entrada na emergência de um hospital com quadro de grandes hematomas ao longo do corpo, de origem espontânea (Figura 1). Quinze dias antes ela iniciara quadro de rinorréia hialina sem febre ou mialgia. Temendo a COVID-19 ela buscara informações sobre a patologia e encontrara dados na mídia sobre um potencial tratamento com anticoagulantes. Ela então buscou se proteger da COVID-19 utilizando diversos anticoagulantes concomitantes. Começara o uso, por conta própria, de rivaroxabana, varfarina e ácido acetil-salicílico. Por via das dúvidas, utilizara também hidroxicloroquina e azitromicina (também influenciada por dados da mídia jornalística, que destacaram estudos com potencial benefício destas terapêuticas).¹¹ À entrada, apresentava hemoglobina

de 12, INR de 26 e TTPA com R de 2. Foi internada e a anticoagulação foi revertida. Submetida tanto ao PCR para busca do SARS-CoV-2 (causador da COVID-19) quanto à pesquisa sorológica, ambas resultaram negativas. Assim, esta paciente nunca teve COVID-19, mas poderia ter morrido por complicações de terapias ainda em avaliação para o tratamento de uma doença que ela nunca teve. A COVID-19 foi identificada há apenas 5 meses. Por mais grave que ela seja, por maior que seja o número de vítimas, há a necessidade de tempo e experiência, tanto para seu manejo clínico¹² quanto para a interpretação de dados científicos produzidos em quantidades e velocidades nunca antes vistas. A democratização da informação é fundamental, e esse papel é feito com excelência pela imprensa. No entanto, informações técnicas brutas, sem a necessária depuração conferida pela experiência clínica podem ter consequências bastante deletérias, ao serem absorvidas sem cuidado por uma população fragilizada pelo receio da doença. O acesso à informação, providenciado pela mídia é fundamental para que o paciente possa participar ativamente do seu tratamento. Entretanto, este tratamento sempre deve ser orientado pelo profissional mais capacitado para fazê-lo, o médico.



Figura 1 – Hematomas espontâneos em uma paciente de 62 anos, que fez uso de ácido acetil salicílico, rivaroxabana e varfarina para se proteger da gravidade de uma eventual infecção por COVID-19 (entretanto, seu PCR e sorologia vieram negativos). À entrada seu INR era 26 e o R do TTPA de 2. Com a reversão da anticoagulação e observação clínica, a paciente não apresentou outras complicações hemorrágicas.

Referências

1. World Health Organization.(WHO) Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report of the World Health Organization 2020.[Cited in 2020Apr12]. Available from: <https://www.who.int/docs/default/coronavirus>
2. Mesquita CT, Oliveira A, Seixas FVL, Paes A. Infodemia, Fake News and Medicine: Science and The Quest for Truth. *Int J Cardiovasc Sci.* . 2020;ahead of print.
3. Helms J, Tacquard C, Severac F,Leonard-Lorant Y, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020. Doi:10.1007/s00134-020-06062-x
4. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RAFerraz da Silva LF, Oliveira EP, Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1517-9.
5. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu H, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; ahead print.
6. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020.
7. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, et al, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020:S0735-1097(20)35218-9.
8. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020.
9. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 30;pvaa-036.
10. Nascimento JHP, Gomes BFdO, Júnior PnRdC, et al. COVID-19 and Hypercoagulable State: A New Therapeutic Perspective. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):829-33.
11. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Huang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949.
12. Fernandes CJS. Devemos abordar todos os pacientes com COVID-19 da mesma forma? *J Bras Pneumol.*2020;46(4):e20200218.



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

Doenças do Aparelho Circulatório em Indivíduos com COVID-19: Descrição do Perfil Clínico e Epidemiológico de 197 Óbitos

Circulatory System Diseases in Patients with COVID-19: Description of Clinical and Epidemiological Profile of 197 Deaths

Carlos Dornels Freire de Souza,¹  Thiago Cavalcanti Leal,¹ Lucas Gomes Santos¹

Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca,¹ Arapiraca, AL - Brasil

Caro Editor,

Em dezembro de 2019, a China reportou à Organização Mundial da Saúde (OMS) um surto de pneumonia na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei. Poucos dias depois, o agente causador foi identificado, o *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹

A doença, batizada de *coronavirus disease 2019* (COVID-19), rapidamente se espalhou pelos países e, em 11 de março de 2020, a OMS declarou pandemia global.¹ No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro e a primeira morte em 17 de março, em São Paulo. Em 09 de abril, o Brasil somava 155.000 casos confirmados e 10.000 mortes pela doença.²

Os recentes estudos já apontam a dupla relação entre o aparelho circulatório e a COVID-19:³⁻⁵ i. o vírus pode causar alterações cardiovasculares, como arritmias, lesão cardíaca aguda, miocardite, dentre outras; ii. a presença de doenças do aparelho circulatório eleva o risco de agravamento e mortalidade pela COVID-19. Essa relação tem sido motivo de preocupação por parte de clínicos e cientistas. Partindo deste pressuposto, este estudo objetivou descrever o perfil clínico e epidemiológico de óbitos por COVID-19 que tinham doenças do aparelho circulatório previamente.

Trata-se de um estudo observacional transversal envolvendo 197 óbitos por COVID-19 ocorridos em Pernambuco que tinham pelo menos uma doença do aparelho circulatório previamente. Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, faixa etária, sinais/sintomas, comorbidades e fatores risco e tempo entre os primeiros sintomas e o óbito. Os dados foram obtidos da página eletrônica de monitoramento da COVID-19 do estado (<https://dados.seplag.pe.gov.br/apps/corona.html>) em 07 de maio de 2020. Após a coleta, o banco de dados passou por ajustes das variáveis para a subsequente análise. Neste

estudo, foi utilizada apenas a estatística descritiva (frequência absoluta, frequência relativa, média e desvio padrão) com o auxílio do software SPSS versão 24.0 (IBM Corporation). Por utilizar dados de domínio público, este estudo dispensou a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Em 07 de maio de 2020, o estado de Pernambuco já havia registrado 9.325 casos e 749 óbitos em decorrência da COVID-19. Desses óbitos, 293 (39,11%) possuíam o campo “comorbidades” preenchido (12 informavam que os pacientes não possuíam comorbidades e 281 citando as comorbidades). Dos 281 com comorbidades relatadas, 197 apresentavam pelo menos uma doença do aparelho circulatório, o que correspondeu a 70,10% dos indivíduos com comorbidades relatadas e a 26,30% de todos os óbitos.

Observou-se predomínio do sexo feminino (53,3%; n = 105) e de indivíduos com 50 anos ou mais (92,3%; n = 182). Os seguintes quatro sinais/sintomas apresentaram frequência superior a 50%: dispneia (80,7%; n = 159), tosse (72,1%; n = 142), febre (67,0%; n = 132) e saturação de oxigênio < 95% (58,9%; n = 116) (Tabela 1).

Quanto à presença de comorbidades, 78,7% (n = 155) apresentavam duas ou mais comorbidades, sendo pelo menos uma relacionada ao aparelho circulatório. Dentre elas, a hipertensão arterial sistêmica foi observada em 82,7% (n = 163) dos indivíduos e a cardiopatia não especificada em 25,9% (n = 51) dos indivíduos (Tabela 1).

Além do comprometimento do aparelho circulatório, as doenças e fatores de risco mais comuns na população estudada foram diabetes mellitus (53,8%; n = 106), obesidade (11,2%; n = 22), doença renal crônica (10,7%; n = 21), acidente vascular cerebral prévio (8,1%; n = 16), tabagismo (7,6%; n = 15), doença pulmonar obstrutiva crônica (4,6%; n = 9) e câncer (4,1%; n = 8). O tempo médio (em dias) entre o início dos sintomas e o óbito foi de $9,7 \pm 7,8$. Salienta-se que dos 197 pacientes incluídos neste estudo, em 10 deles não foi possível calcular o tempo entre o início dos primeiros sintomas e o óbito (Tabela 1).

O perfil evidenciado neste estudo está em consonância com o observado em outras partes do mundo.³⁻⁵ No entanto, três aspectos chamam a atenção: i. a elevada proporção de indivíduos com múltiplas comorbidades (78,7% dos pacientes possuíam duas ou mais doenças/fatores de risco de base), ii. a ampla variedade de doenças/fatores de risco observado e iii. o estado clínico em que indivíduos chegaram ao atendimento hospitalar (função respiratória comprometida).

O somatório de comorbidades/fatores de risco em uma única pessoa pode elevar o risco de mortalidade pela

Palavras-chave

Coronavírus-19/complicações; Febre; Síndrome Respiratória Aguda Grave; Dispneia; Transtornos Respiratórios; Fatores de Risco; Hipertensão; Diabetes Mellitus.

Correspondência: Carlos Dornels Freire de Souza •

Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca - Medicina
Av. Manoel Severino Barbosa. CEP 57309-005, Arapiraca, AL – Brasil
E-mail: carlos.freire@arapiraca.ufal.br

Artigo recebido em 10/05/2020, revisado em 14/05/2020, aceito em 14/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200453>

Carta ao Editor

Tabela 1 - Caracterização clínica e epidemiológica dos óbitos por COVID-19 em Pernambuco com doenças do aparelho circulatório. Pernambuco, Brasil, 2020 (n=197)

Variável	n	%
Sexo		
Feminino	105	53,3
Masculino	92	46,7
Idade (anos)		
20-29	2	1,0
30-39	3	1,5
40-49	10	5,2
50-59	26	13,2
60-69	53	26,9
70-79	58	29,4
80+	45	22,8
Sinais/sintomas		
Febre	132	67,0
Dispneia	159	80,7
Tosse	142	72,1
Saturação de oxigênio < 95%	116	58,9
Dor de garganta	12	6,1
Astenia	9	4,6
Diarreia	9	4,6
Náuseas/vômito	7	3,6
Cefaleia	3	1,5
Mialgia	3	1,5
Perda de Peso	2	1,0
Dor abdominal	1	0,5
Coriza	1	0,5
Prisão de ventre	1	0,5
Nº comorbidades		
Somente uma	42	21,3
Duas	81	41,1
Três ou mais	74	37,6
Sistema cardiovascular e hematológico		
Hipertensão arterial sistêmica	163	82,7
Cardiopatia não especificada	51	25,9
Insuficiência venosa crônica	5	2,5
Doença arterial coronariana	4	2,0
Trombose	3	1,5
Arritmia	2	1,0
Doença de Chagas	1	0,5
Anemia	1	0,5
Sistema endócrino/metabólico		
Diabetes mellitus	106	53,8

Obesidade	22	11,2
Dislipidemia	2	1,0
Hipotireoidismo	1	0,5
Sistema respiratório		
Tabagismo	15	7,6
Doença pulmonar obstrutiva crônica	9	4,6
Pneumonia	2	1,0
Tuberculose	1	0,5
Asma	1	0,5
Sistema neurológico		
Acidente vascular cerebral (evento prévio)	16	8,1
Doença mental não especificada	5	2,5
Doença neurológica não especificada	4	2,0
Alzheimer	4	2,0
Miastenia	1	0,5
Outras condições/fatores de risco		
Doença renal crônica	21	10,7
Câncer	8	4,1
Etilismo	5	2,5
Doença dermatológica não especificada	3	1,5
Doença hepática	2	1,0
Amputação de membro	3	1,5
Outras condições com apenas um registro (HIV, pancreatite, transplante prévio, osteoporose, restrito ao leito).	1	0,5
Tempo entre início dos sintomas e o óbito (média e desvio padrão, em dias)		9,7±7,8

COVID-19, embora ainda não existam estimativas precisas destes riscos. Em estudo conduzido em um hospital na cidade de Wuhan, China, envolvendo 416 pacientes internados com COVID-19, 44 (10,6%) e 22 (5,3%) tinham doença cardíaca coronariana e doença cerebrovascular, respectivamente. Outras comorbidades também foram observadas, como insuficiência cardíaca crônica (4,1%; n = 17), insuficiência renal crônica (3,4%; n = 14), doença pulmonar obstrutiva crônica (2,9%; n = 12) e câncer (2,2%; n = 9), assim como foi observado em nossa investigação. A mortalidade foi maior nos indivíduos com injúria cardíaca (51,2% no grupo com injúria vs. 4,5% no grupo sem injúria) e doenças preexistentes foram fatores associados à maior mortalidade.⁴

A associação entre várias comorbidade/fatores de risco pode explicar o quadro de comprometimento respiratório no momento da admissão, com dispneia e saturação de oxigênio < 95%, o que indica grave comprometimento pulmonar desses pacientes. A íntima relação funcional entre os sistemas cardiovascular (duplamente comprometido pela doença de base e pela infecção por SARS-CoV-2) e pulmonar (injúria pulmonar acentuada) deve ser valorizada no processo de cuidado dos pacientes com COVID-19 que apresentam doenças do aparelho circulatório.³⁻⁵

Por fim, destacamos a necessidade de adotar e/ou fortalecer mecanismos que reduzam a contaminação de indivíduos com doenças do aparelho circulatório pela COVID-19. Para aqueles

já contaminados, o diagnóstico precoce e o monitoramento do quadro clínico devem ser rigorosamente observados, de modo a evitar o agravamento e a morte desses indivíduos.

Referências

1. World Health Organization. (WHO) Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 51. [internet [Cited in 2020 May 10]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
2. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil: painel de casos de doenças pelo coronavírus 2019 (COVI-19) [internet]. [Cited in 2020 May 10]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
3. Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 e o coração. *Arq Bras Cardiol.* 2020;144(4):598-600.
4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *JAMA Cardiol.* 2020;e200950.
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8.



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

Posicionamento do Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC/SBC) sobre a Atuação Médica em suas Áreas Durante a Pandemia por COVID-19

Position Statement of the Brazilian Society of Cardiology Department of Exercise Testing, Sports Exercise, Nuclear Cardiology, and Cardiovascular Rehabilitation (DERC/SBC) on Activities Within its Scope of Practice During the COVID-19 Pandemic

Realização: Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC) da Sociedade Brasileira de cardiologia (SBC) a (SBA), Associação Médica Brasileira (AMB)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Autores do Posicionamento: Gabriel Blacher Grossman,^{1,2} Carlos Alberto Cyrillo Sellera,^{3,4} Carlos Alberto Cordeiro Hossri,^{5,6} Lara Terra F. Carreira,^{7,8} Antônio Carlos Avanza Jr.,^{9,10} Pedro Ferreira de Albuquerque,^{11,12} Maurício Milani,¹³ Luiz Eduardo Mastrocola,⁵ Luiz Eduardo Fonteles Ritt,^{14,15} Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas,¹⁶ Tales de Carvalho,^{17,18} William Azem Chalela,^{19,20} Nabil Ghorayeb,^{5,6} Romeu Sergio Meneghelo,^{6,21} Maurício Batista Nunes,²² Salvador Manoel Serra²³

Hospital Moinhos de Vento,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Clínica Cardionuclear,² Porto Alegre, RS – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Santos,³ Santos, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos,⁴ Santos, SP – Brasil

Hospital do Coração (Hcor),⁵ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Nossa Senhora do Pilar,⁷ Curitiba, PR – Brasil

Cardiologia Nuclear Curitiba,⁸ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Vila Velha,⁹ Vitória, ES – Brasil

Clínica Centrocor,¹⁰ Vitória, ES – Brasil

Universidade Federal de Alagoas,¹¹ Maceió, AL – Brasil

Hospital Memorial Arthur Ramos,¹² Maceió, AL – Brasil

Clínica Fitcordis,¹³ Brasília, DF – Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹⁴ Salvador, BA – Brasil

Hospital Cardiopulmonar,¹⁵ Salvador, BA – Brasil

MinasCor Centro Médico,¹⁶ Belo Horizonte, MG – Brasil

Clínica de Prevenção e Reabilitação Cardiosport,¹⁷ Florianópolis, SC – Brasil

Universidade do Estado de Santa Catarina,¹⁸ Florianópolis, SC – Brasil

Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP),¹⁹ São Paulo, SP – Brasil

Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital SÍrio-Libanês,²⁰ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,²¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Português,²² Salvador, BA – Brasil

Centro de Cardiologia do Exercício do Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (CCEx/IECAC),²³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Grossman GB, Sellera CAC, Hossri CAC, Carreira LTF, Avanza Jr. AC, Albuquerque PF, et al. Posicionamento do Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC/SBC) sobre a atuação médica em suas áreas durante a pandemia por COVID-19. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):284-291

Nota: Estes Posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200797>

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento do Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC/SBC) sobre a Atuação Médica em suas Áreas Durante a Pandemia por COVID-19
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador do Posicionamento:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados ao posicionamento em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao posicionamento 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
Antônio Carlos Avanza Jr.	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Alberto Cordeiro Hossri	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Alberto Cyrillo Sellera	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gabriel Blacher Grossman	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lara Terra F. Carreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Eduardo Fonteles Ritt	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Eduardo Mastrocola	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mauricio Batista Nunes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mauricio Milani	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Nabil Ghorayeb	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Pedro Ferreira de Albuquerque	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Romeu Sergio Meneghelo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Salvador Manoel Serra	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Tales de Carvalho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
William Azem Chalela	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

Sumário

1. Regras Gerais	286
2. Teste Ergométrico e Teste Cardiopulmonar de Exercício	286
3. Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica	287
4. Cardiologia Nuclear	288
4.1. Adaptação da Prática da Cardiologia Nuclear Durante a Pandemia	288
4.1.1. Considerações Gerais no Agendamento do Exame	288
4.1.2. Considerações no Momento da Chegada do Paciente ao Serviço	288
4.1.3. Considerações Durante o Exame ²⁴	289
5. Cardiologia do Esporte	289
5.1. Atividade Físico-Esportiva na Pandemia por COVID-19	289
5.2. Atividade Física em Residência	289
5.3. Atividade Física ao Ar Livre	289
5.4. Atividades Físicas em Academias	290
5.5. Fui Acometido por COVID-19 – Quando Posso Voltar à Atividade Física?	290
5.6. Avaliação de Atletas que Foram Acometidos por Infecção por COVID-19	290
Referências	290

1. Regras Gerais

- O Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC) acompanha atentamente a pandemia por COVID-19 e suas consequências, encontrando-se alinhado com a Associação Médica Brasileira (AMB), com as posições publicadas pelos departamentos especializados e sociedades filiadas.
- Reconhece que a contenção da pandemia é de estratégia fundamental.
- Este documento reúne de forma atualizada as recomendações para minimizar os riscos dos pacientes e a exposição dos executores durante esse período pandêmico.
- Dada a dinâmica da pandemia, qualquer dessas recomendações poderá ser atualizada caso surjam novos fatos e evidências científicas.
- Todas as medidas preventivas orientadas pelo Ministério da Saúde (MS) e Organização Mundial de Saúde (OMS) deverão ser adotadas de forma sistemática com cuidados de alta qualidade para pacientes com doenças cardiovasculares, por serem considerados de elevados riscos.
- Todo e qualquer procedimento deve respeitar as normas preconizadas de higienização, uso de equipamento de proteção individual (EPI) e restrição de contatos.
- Eventual suspensão, continuação ou interrupção de atividades inerentes às áreas do SBC/DERC devem observar as determinações das autoridades sanitárias locais ou as normas internas das instituições de saúde.

- A remuneração dos exames de teste ergométrico (TE), teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), cardiologia nuclear e reabilitação cardiopulmonar, no momento, não poderá sofrer redução em decorrência das medidas tomadas pela pandemia, salvo orientação em contrário da Câmara Técnica Permanente da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos da AMB.

2. Teste Ergométrico e Teste Cardiopulmonar de Exercício

- Avaliação cuidadosa de queixas e sintomas respiratórios e de outros quadros infecciosos agudos desde o contato telefônico para marcação e na confirmação ou não do exame, de modo a evitar a saída desnecessária dos pacientes em locais onde haja distanciamento social. Evitar a vinda de acompanhantes, exceto nos exames de menores de 18 anos e incapazes.^{1,2}
- O paciente que já tiver apresentado COVID-19 e encontrar-se recuperado, assintomático e estável clinicamente deve postergar a realização do TE e TCPE por, no mínimo, 30 dias após o quadro. Mesmo após a COVID-19, o paciente deverá seguir todas as recomendações e procedimentos descritos neste documento.
- Considerando os riscos potenciais de geração de contaminantes durante TE e TCPE, recomendamos reduzir o número de exames o máximo possível – idealmente, um por hora por ergômetro.
- Após a confirmação do agendamento, orientar os pacientes para virem com as roupas e calçados adequados, pois não haverá possibilidade de utilização de vestiários nas clínicas e hospitais.
- Na chegada do paciente, realizar a reavaliação dos sintomas (preenchimento de questionário epidemiológico específico ou entrevista). Verificar a temperatura corporal além de fornecer máscara cirúrgica logo na entrada do serviço de saúde. As recepcionistas e secretárias deverão usar máscara facial e luvas durante todo o tempo, bem como manter distância segura dos pacientes atendidos.^{3,4}
- De modo habitual, aplicar termo de consentimento livre e esclarecido, que é obrigatório.

No entanto, sugere-se adição de considerações complementares em função da pandemia vigente: não é possível precisar acuradamente quais os riscos quantitativos de adquirir o coronavírus em um TE e TCPE, mas:

- As medidas preventivas possíveis serão tomadas para minimizar a contaminação.
- Há, provavelmente, maior risco de contrair infecção durante TE e TCPE em relação a um exame fora da pandemia.
- O médico executante deve contextualizar de forma adequada as indicações dos exames e, em casos suspeitos de COVID-19 ou de outra síndrome respiratória aguda (história de febre, tosse, coriza, astenia, taquicardia, cianose, alterações da ausculta pulmonar), comunicar ao médico assistente e suspender a realização do exame.

- A solicitação de TE e TCPE requer, durante a consulta, um exame físico completo do paciente antes da indicação dos mesmos. Devido a essa condição, não é possível a solicitação desses exames através de consultas por telemedicina.⁵
- As salas de realização de exame devem ser amplas e ventiladas. Preferir ambientes com ventilação natural, evitando os sistemas de climatização de ambiente comuns (ventilador e ar-condicionado) devido ao risco potencial destes em dispersar contaminantes no ambiente.⁶
- Sabe-se que o TE e TCPE são exames de risco teórico de contaminação para o médico executante e equipe executora. Sugere-se que os médicos executores e auxiliares (técnico de enfermagem, paramédicos, enfermeiras) usem, a cada exame, máscara com filtração mínima equivalente à PFF2/N95, óculos de proteção e luvas de procedimentos. Manter o maior tempo possível um distanciamento físico do paciente superior a 2 metros. Sugere-se observar as recomendações institucionais e das secretarias municipais e estaduais da saúde.
- O paciente deve usar máscara com filtração mínima equivalente à PFF1, como as máscaras cirúrgicas, desde sua entrada na área de exames. O paciente deverá higienizar as mãos por meio de lavagem prévia com água e sabão e álcool em gel 70% antes de contato com qualquer superfície e equipamentos existentes na sala de exame.
- Em exames realizados em clínicas e hospitais, antes do início do exame, confirmar realização de higienização e limpeza dos aparelhos e superfícies potencialmente contaminantes. Seguir os protocolos institucionais e que contemplem as recomendações das autoridades sanitárias referentes a esses procedimentos.⁶

No caso de realização de exames em consultórios ou clínicas que não tenham os protocolos instituídos, recomenda-se:

- Fazer limpeza comum do cabo do aparelho de ECG do TE/TCPE com um tecido embebido em álcool a 70%.
- Realizar limpeza e desinfecção para qualquer patógeno transmissível na barra de apoio do ergômetro, tapete da esteira, selim do cicloergômetro, manguito do esfigmomanômetro, estetoscópio e outras superfícies de contato utilizando um ou mais dos produtos recomendados:^{1,7}
- Com base no hipoclorito de sódio (solução de hipoclorito de sódio ativo a 0,5%).
- Com base em amônia quaternária (QUAT), tomando o cuidado de que a concentração total para o uso deve ser menor que 0,8%.
- Com base no peróxido de hidrogênio acelerado a, no máximo, 0,5%.
- À base de álcool 70% ou álcool e amoníaco quaternário (QUAT).
- Preferencialmente, utilizar materiais descartáveis para realização de TE e TCPE, em especial, quanto aos eletrodos de monitoramento. Descartar todos os materiais de maneira adequada e em local apropriado.
- No caso do TCPE, o médico executante deve confirmar a capacidade efetiva de esterilização de todo o sistema de condução e análise dos gases expirados, além de seguir os

protocolos institucionais que contemplem as recomendações das autoridades sanitárias.

- O médico executante deverá se atualizar, verificar e adequar o material de emergência e reanimação cardiorrespiratória, de modo a adequar às novas recomendações para atendimentos de intercorrências e complicações durante a COVID-19.^{8,9}
- Os serviços de TE e TCPE deverão atualizar seus protocolos de transferência de pacientes em caso de intercorrências e emergências, de acordo com a disponibilidade e orientações dos convênios, cooperativas de saúde e órgãos públicos de socorro.¹⁰
- Os profissionais (médico executante e auxiliares) com suspeita e diagnóstico de COVID-19 devem ser afastados das atividades, seguirem tratamento e isolamento recomendados.⁶
- Manter os critérios de escolha de ergômetros e protocolos de esforço, os clássicos critérios diagnósticos e prognósticos do TE e do TCPE e as condições pré e pós-analíticas (probabilidades) tradicionalmente utilizadas. Sugerimos descrever no laudo o comportamento do intervalo QT no esforço e no quarto minuto da recuperação.^{11,12}
- No momento atual, é razoável considerar o adiamento da realização de TE e TCPE nos casos em que, provavelmente, não impactará diretamente nos cuidados ou nos resultados clínicos nos próximos meses.³

3. Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica

A COVID-19 tem causado profundo impacto nos serviços de saúde, inclusive nos serviços de reabilitação cardiopulmonar e metabólica (RCPM), fundamentais no manejo clínico dos pacientes com doenças cardiovasculares, pneumopatias e doenças metabólicas, que proporcionam significativas reduções nas taxas de internações hospitalares e mortalidade geral.¹³⁻¹⁷

No entanto, no momento, o isolamento social tem sido a pedra angular no controle da COVID-19, especialmente dos pacientes de maior risco para internação hospitalar, complicações respiratórias e mortalidade, que são justamente aqueles com indicação para os programas de RCPM.^{18,19} Portanto, em sintonia com as recomendações das autoridades sanitárias mundiais e nacionais, devido ao risco de contágio, os serviços de RCPM com atividades presenciais foram interrompidos.

No contexto da COVID-19, sendo a RCPM imperativa, por exemplo, em processos de recuperação da capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca^{17,20} ou após eventos e intervenções cardiovasculares, quando o tempo de início dos exercícios após a alta hospitalar pode influenciar na recuperação funcional, controle da doença e redução da mortalidade, consideramos que devem ser priorizados os programas de RCPM a distância, baseados em domicílio, com o apoio do uso de tecnologia digital, que têm sido adotados com bons resultados iniciais por muitos serviços nacionais e internacionais.^{17,21}

Os exercícios domiciliares devem seguir as recomendações habituais da RCPM convencional, com prescrições individualizadas, sempre que possível baseadas em avaliações prévias.^{17,21} Por segurança, orienta-se que, durante os exercícios físicos, seja considerada a escala de percepção de esforço, com

Posicionamento

recomendação de intensidade leve e/ou moderada. No momento atual, sugerimos que sejam evitados exercícios de alta intensidade, muito desgastantes, com percepção de esforço muito elevado (muito forte).

Ressalta-se que, diante da heterogeneidade nacional da curva epidemiológica dos casos de COVID-19, peculiaridades regionais, incidências de novos casos e necessidades de internações, além de aspectos relacionados com infraestrutura e taxa de ocupação dos serviços de saúde públicos e privados, diferentes recomendações podem ser pertinentes nas localidades, sempre de acordo com as orientações das organizações e autoridades sanitárias.²²

Assim que sinais de controle da pandemia forem evidentes, havendo maior flexibilização do isolamento social pelas autoridades sanitárias, os serviços convencionais de RCPM com atividades presenciais poderão retomar suas atividades de forma gradual e com a rigorosa observância aos cuidados pertinentes de proteção dos pacientes e profissionais de saúde. Na ocasião do reinício paulatino das atividades, recomendamos:

- Pacientes, profissionais da equipe assistencial e acompanhantes com sintomas gripais ou contato com casos confirmados/suspeitos nos últimos 14 dias devem se manter afastados pelo prazo recomendado pelas organizações e autoridades sanitárias.²³
- Na triagem dos pacientes que chegam ao serviço, é recomendada a medida de temperatura na região frontal por infravermelho (sem contato cutâneo).
- Uso de máscara facial, álcool em gel e lavagem das mãos com água e sabão são recomendados como obrigatório pelos pacientes e demais frequentadores do ambiente de exercícios, sendo que os profissionais da equipe assistencial devem seguir as determinações dos órgãos de saúde, sindicatos e conselhos profissionais em relação ao uso de EPI.
- Disponibilização de álcool a 70% em *spray* e papéis descartáveis para higienização dos equipamentos de exercícios, antes e após o uso individual, devendo ser evitado o uso compartilhado de equipamentos em circuitos de treinamento (aparelhos de musculação, pesos livres, espaldares e outros).
- Promoção de maior circulação de ar nas salas de exercícios, mantendo, sempre que possível, portas e janelas abertas.
- Redução da quantidade de pacientes atendidos simultaneamente, possibilitando maior distanciamento entre eles.
- Adoção de horários predefinidos de atendimentos, com duração rigorosamente controlada, com intervalos entre as sessões, a fim de evitar a sobreposição de grupos e permitir higienização do ambiente e equipamentos.

Observação: visando à proteção jurídica dos serviços, recomenda-se a solicitação de carta de encaminhamento ao programa de reabilitação do médico assistente, bem como a exigência da assinatura de termo de consentimento após esclarecimento pelos pacientes.

4. Cardiologia Nuclear

A orientação para os serviços de cardiologia nuclear durante a pandemia é de que se realizem apenas os estudos urgentes e

em pacientes sintomáticos, quando o resultado do exame tiver o potencial de alterar o manejo evolutivo imediato ou que possa impactar o prognóstico do paciente a curto prazo. Também se faz urgente a avaliação de pacientes internados e de pronto atendimento, objetivando direcionar a conduta, reduzir o tempo de internação e expandir a capacidade hospitalar.^{3,24}

4.1. Adaptação da Prática da Cardiologia Nuclear Durante a Pandemia

4.1.1. Considerações Gerais no Agendamento do Exame^{24,25}

- Aumentar o intervalo entre os exames para evitar aglomerações.
- No ato do agendamento, perguntar se o paciente apresenta sinais ou sintomas sugestivos de possível infecção por COVID-19 (febre, tosse, dispneia, fadiga incomum, mialgia, diarreia, anosmia, hiposmia, disgeusia ou ageusia). Em caso afirmativo, de preferência, adiar o agendamento.
- Perguntar se o paciente foi exposto a algum caso confirmado ou suspeito nas 2 semanas anteriores. Em caso afirmativo, de preferência, postergar a marcação do exame.
- Torna-se importante entrar em contato com os pacientes no dia anterior ao exame para garantir que não estejam apresentando sinais ou sintomas suspeitos. Em caso afirmativo, reagendar o exame se possível.
- Os pacientes devem ser instruídos a comparecer ao exame sozinhos. Caso seja necessário o acompanhante, vir com apenas uma pessoa, idealmente sem fatores de risco de relevância como diabetes, cardiopatias não estáveis, arritmias, idosos > 65 anos de idade, entre outros.
- Solicitar para que os pacientes e acompanhantes venham usando EPIs (máscaras faciais como requisito mínimo) ou considerar fornecê-las para serem usadas durante todo o tempo que estiverem no serviço de medicina nuclear.

4.1.2. Considerações no Momento da Chegada do Paciente ao Serviço²⁴⁻²⁶

- Na chegada ao laboratório nuclear, deve-se questionar novamente o paciente quanto à presença de sintomas e exposição à COVID-19 (por meio do preenchimento de questionário epidemiológico específico e/ou entrevista).
- Dado o risco de transmissão por portadores assintomáticos, a equipe de atendimento ao paciente na sala de espera e demais funcionários não médicos no laboratório devem usar máscara o tempo todo.
- Solicitar para que os pacientes e acompanhantes permaneçam com as máscaras faciais enquanto estiverem no serviço de medicina nuclear.
- As instalações devem garantir que as salas de espera tenham fácil acesso à lavagem das mãos e/ou álcool em gel.
- Manter pelo menos 2 metros de distância entre as pessoas, evitando aglomerações nas salas de espera e instalações do serviço. Orientar que sigam as regras de espaçamento, etiqueta respiratória e lavagem frequente das mãos e/ou álcool em gel.
- Evitar a interação entre pacientes internados e ambulatoriais, bem como a de pacientes oncológicos e imunocomprometidos

nos casos de serviços que realizem mais de uma modalidade de exame.

4.1.3. Considerações Durante o Exame²⁴⁻²⁶

A) Com relação à equipe de trabalho e ambiente

- Aplicar os princípios gerais de uso de EPIs da saúde durante todo o exame.
- Minimizar o número de funcionários em contato com o paciente.
- Minimizar o tempo de contato paciente/equipe.
- Reforçar a higienização frequente das mãos.
- Se o paciente apresentar sintomas suspeitos, a equipe em contato com ele deverá usar EPI completo (máscara, proteção ocular, avental e luvas) e fornecer uma máscara ao paciente.
- Em pacientes com COVID-19 ativo confirmado, qualquer teste deve ser feito apenas se absolutamente necessário. Consultar as políticas locais de controle de infecção e considerar agendamento como último estudo do dia e em equipamento separado, se possível. Após o exame, uma limpeza terminal completa deve ser realizada na sala e equipamentos.
- Gantry, maca, esteira, equipamentos de pressão arterial, estetoscópio e bombas de infusão devem ser limpos após cada exame por pessoal com EPI apropriado.
- É mandatória a realização de limpeza regular das superfícies de contato incluindo maçanetas, superfícies de mesa, computadores, teclados, telefones e equipamentos de ditado por funcionário usando EPI apropriado.

B) Seleção do protocolo de exame²⁴

- Selecionar o protocolo de menor duração.
- Considerar protocolos de imagem de um dia.

C) Seleção do protocolo de estresse²⁴

- Como o vírus SARS-CoV-2 é transmitido por gotículas, os procedimentos que envolvem a produção de gotículas ou aerossóis são considerados de maior risco. Sendo assim, o estresse farmacológico é preferido ao TE.
- Se o TE for considerado necessário, a equipe deve usar os EPIs (preferencialmente, máscara N95/PFF2) e manter distância do paciente quando não estiver prestando a assistência direta ou injetando o radiofármaco – seguir as orientações deste documento quanto à realização do TE.
- Manguitos automáticos para medida da pressão arterial devem ser considerados.

D) Interpretação do exame²⁴⁻²⁶

- Evitar vários médicos e/ou estagiários no mesmo local, se possível.
- Nos exames em que se realiza a tomografia computadorizada para a correção de atenuação, as imagens devem ser interpretadas no contexto de possíveis achados pulmonares de COVID-19.

5. Cardiologia do Esporte

5.1. Atividade Físico-Esportiva na Pandemia por COVID-19

A atividade física regular é essencial para promoção de saúde e correção dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, e o sedentarismo piora a evolução e aumenta a mortalidade das doenças crônico-degenerativas. Tanto para o isolamento compulsório como no caso da haver liberação sanitária para as pessoas se deslocarem livremente, listamos orientações para prática de atividade física em domicílio, para academias, em ambientes ao ar livre e esportes em geral.²⁷

5.2. Atividade Física em Residência

De forma geral, as seguintes orientações devem ser seguidas:²⁷

- Praticar exercícios em locais ventilados, mantendo, sempre que possível, janelas e portas abertas.
- Se mais de uma pessoa for se exercitar no mesmo ambiente, manter distância mínima de 2 metros, ou seja, uma pessoa a cada 4 m².
- De preferência, a prática de atividade física deve ser feita individualmente e, por segurança, executar os exercícios a que esteja habituado.
- Realizar higienização completa com água e sabão ou álcool em gel (70%) das mãos e equipamentos durante a atividade física.
- Usar e trocar toalhas individuais descartáveis ou de tecido.
- Controlar o esforço dispendido nos treinos, com as recomendações previamente estabelecidas pelo seu médico, evitando excessos físicos.
- Suspender os exercícios caso surja algum sintoma: cansaço, dor no peito ou nas costas, tonturas, palpitações, dores musculares, febre, náuseas, vômitos, diarreia ou outros sintomas de estado gripal.
- Sedentários ou destreinados há muito tempo das atividades físicas só devem realizar atividades físicas leves.

5.3. Atividade Física ao Ar Livre

Obrigatório seguir as orientações da autoridade de saúde local quanto às restrições da prática ao ar livre.²⁷ Onde as medidas de restrição forem reduzidas, recomenda-se a forma individualizada e isolada, com os devidos cuidados antes referidos. Devemos ter em mente que, no curto prazo, não há tratamento específico para o vírus, e algumas medidas de cuidado devem ser mantidas.

Atualmente, não existem muitos padrões validados de recomendações específicas para a prática de atividade ao ar livre em uma pandemia. Apenas um estudo belgo-holandês sugeriu que a distância de 2 metros é ineficaz para evitar a propagação do vírus, e sugere:

1. Distância de 4 a 5 metros, a ser obedecida entre as pessoas que andam uma atrás da outra.
2. Distância de 10 metros, ao correr ou andar de bicicleta lentamente.
3. Distância de 20 metros, ao andar de bicicleta rapidamente.

Devemos ressaltar que as medidas adotadas, assim como as condutas sugeridas, sofrem constantes mudanças de acordo com o cenário da pandemia.²⁸⁻³⁰

Posicionamento

5.4. Atividades Físicas em Academias

- Disponibilizar álcool em gel a 70% e máscaras faciais para uso dos alunos e colaboradores em todas as áreas da academia (recepção, musculação, peso livre, salas de coletivas, piscina, vestiários, etc.).
- Sugere-se controle ativo de temperatura na entrada da academia.
- Limpeza geral e desinfecção dos ambientes por 30 minutos, uma a duas vezes/dia.
- Kits de limpeza em pontos estratégicos das áreas de musculação e peso livre, contendo toalhas de papel para descarte imediato após uso e produto específico de higienização dos equipamentos de treino: colchonetes, halteres e máquinas.
- Limitar a quantidade de alunos na academia e o espaço em que cada aluno deve se exercitar, nas áreas de pesos livres e nas salas de atividades coletivas onde a ocupação simultânea será a cada 4 m² (p. ex., áreas de treino, vestiário).
- Deixar o espaçamento de um equipamento sem uso para o outro.
- Liberar a saída de água no bebedouro somente para uso de garrafas próprias.
- Academias dos condomínios/residenciais: sendo liberadas pelas autoridades sanitárias, recomenda-se reservar horário exclusivo para os moradores da mesma unidade habitacional. Após o uso, é obrigatório realizar medidas de limpeza adequadas.²⁹

5.5. Fui Acometido por COVID-19 – Quando Posso Voltar à Atividade Física?

Qualquer que seja a atividade física regular escolhida, só deve ser reiniciada após negatificação da PCR e

liberação clínica. As atividades físico-esportivas de qualquer intensidade necessitam da avaliação médica de pré-participação, objetivando diagnóstico de possíveis sequelas.³⁰⁻³⁴

5.6. Avaliação de Atletas que Foram Acometidos por Infecção por COVID-19

- Atletas com infecção assintomática e presença de anticorpo confirmada.
- Atletas com histórico de doença leve (sem hospitalização) relacionado com COVID-19, confirmado ou suspeito.
- Atletas com histórico de doença moderada a grave (com hospitalização) relacionado com COVID-19, confirmado ou suspeito.
- Atletas com histórico de infecção por COVID-19 (independentemente da gravidade) com lesão miocárdica confirmada por um ou mais dos seguintes exames: alterações no ECG hospitalar, elevação de troponina ultrasensível ou peptídeo natriurético, arritmia ou função cardíaca comprometida.

Obrigatório realizar a avaliação pré-participação (APP) com ECG e demais exames complementares de acordo com a avaliação inicial. Sempre que possível, comparar com exames anteriores, com foco para rastrear achados pós-infecciosos persistentes ou novos.

No retorno ao treinamento, no caso de atletas que tenham apresentado alterações em exames cardiológicos quando acometidos por COVID-19, as imagens cardíacas em série serão necessárias, sendo tal retorno gradual. Além disso, devido ao acometimento cardíaco, deve ser acompanhado por um especialista.

Edição de Agosto de 2020, vol. 115 (2), págs. 284-291

No “Posicionamento do Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC/SBC) sobre a Atuação Médica em suas Áreas Durante a Pandemia por COVID-19”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200797>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 115(2): 284-291, na página 290, onde se lia:

“Qualquer que seja a atividade física regular escolhida, só deve ser reiniciada após negatificação da PCR e liberação clínica.”

O correto é:

“Para pessoas previamente diagnosticadas com Covid-19 sintomático, que permanecem assintomáticos após a recuperação, um novo teste não é recomendado dentro dos próximos 3 meses após a data do início da infecção, e a liberação para atividade física dependerá da liberação clínica.”

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. (SBC) Recomendações ao Cardiologista para minimizar os riscos de exposição durante a pandemia de COVID-19. 2020, 23 março. [Acesso em 24 março 2020] Disponível em: <https://www.portal.cardiol.br/post/comunicado-da-diretoria-de-qa-da-sbc-minimizando-a-exposi%C3%A7%C3%A3o-do-cardiologista-%C3%A0-covid-19>.
2. Associação Médica Brasileira (AMB) Diretrizes AMB: COVID-19. 09 de abril de 2020. [Acesso em 09 de abril 2020] Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2020/04/DIRETRIZES-AMB-COVID-19-atualizado-em-09.04.2020.pdf>.
3. Gluckman TJ; American College Of Cardiology. General Guidance on Deferring Non-Urgent CV Testing and Procedures During the COVID-19 Pandemic. ACC Clinical Guidance and Practice. Mar 24, 2020. [Acesso em 24 março 2020] Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/24/09/42/general-guidance-ondeferring-non-urgent-cv-testing-and-procedures-during-the-covid-19-pandemic>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Infographic: Sequence for Putting on Personal Protective Equipment (PPE). [Acesso em 03 março 2020] Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/ppe/PPE-Sequence.pdf>
5. European Society of Cardiology (ESC) ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. [Acesso em 28 maio 2020]. Disponível em: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>

6. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. (CRB) Recomendações gerais de prevenção de infecção pelo COVID-19 para clínicas e serviços hospitalares de diagnóstico por imagem. [Acesso em 14 março 2020]. Disponível em: https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2020/03/CBR_Recomenda%C3%A7%C3%B5es-gerais-de-preven%C3%A7%C3%A3o-de-infec%C3%A7%C3%A3o-pelo-COVID-19-para-cl%C3%ADnicas-e-servi%C3%A7os-hospitalares-de-diagn%C3%B3stico-por-imagem.pdf
7. Conselho Federal de Medicina. Posição sobre a pandemia de COVID-19: contexto, análise de medidas e recomendações. 17 de março de 2020. [Acesso em 18 março 2020]. Disponível em: <http://portal.cfm.org.br/images/PDF/covid-19cfm.pdf>
8. Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) Recomendações para Intubação Orotraqueal em pacientes portadores de COVID-19. Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE), Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Conselho Latino Americano de Emergências Cardiovasculares e Ressuscitação (CLARE). [Acesso em 15 abril 2020] Disponível em: <https://abramede.com.br/recomendacoes-para-iot-em-pacientes-portadores-de-covid-19/>.
9. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With the Guidelines - Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association in Collaboration with the American Academy of Pediatrics, American Association for Respiratory Care, American College of Emergency Physicians, The Society of Critical Care Anesthesiologists, and American Society of Anesthesiologists: Supporting Organizations: American Association of Critical Care Nurses and National EMS Physicians. *Circulation*. 2020 Apr 09 [Acesso em 10 abril 2020]. Disponível em: [CIRCULATIONAHA.120.047463](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.001)
10. Shah PB, Welt FGP, Mahmud E, Phillips A, Kleiman NS, Young MN, et al. Triage Considerations for Patients Referred for Structural Heart Disease Intervention During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An ACC/SCAI Consensus Statement. *JACC Cardiovasc Interv*. abril de 2020 [acesso em 20 abril 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.001>
11. Meneghelo RS; Araújo CGS; Stein R; Mastrocolla LE; Albuquerque PF; Serra SM et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(5 supl 1):1-26. [Acesso em 12 março 2020] Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000800001>
12. Serra, SM, Lima RSL. Teste ergométrico, teste cardiopulmonar de exercício, cardiologia nuclear, reabilitação cardiopulmonar e metabólica, cardiologia do esporte e do exercício: o livro do DERC. Rio de Janeiro: Elsevier; 2020.
13. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(1):1-12.
14. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD003331.
15. Herdy AH, Lopez-Jimenez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. Consenso Sul-Americano de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(2 Suppl 1):1-31.
16. Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, Silveira AD, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(5):943-98.
17. Adawi KT, Supervia M, Lopez-Jimenez F, Contractor A, Grace SL. Cardiac rehabilitation availability and density around the globe. *EclinicalMedicine*. 2019; 13:31-45. 13: 31–45.
18. Yeo T J, Wang YTL, Low T T. (2020). Have a heart during the COVID-19 crisis: Making the case for cardiac rehabilitation in the face of an ongoing pandemic. *Eur J Prev Cardiol*. 2020.
19. Wong, JEL, Leo, YS, Tan, CC. COVID-19 in Singapore—current Experience. Critical global issues that require attention and action. *JAMA*. Epub ahead of print 20 February 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2467.
20. Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*. 2011; 12:92.
21. Zhang YM, Lu Y, Tang Y, Yang D, Wu HF, Bian ZP, et al. The effects of different initiation time of exercise training on left ventricular remodeling and cardiopulmonary rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Disabil Rehabil*. 2016; 38(3):268-76.
22. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SC, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6:CD007130.
23. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(18):2352-71.
24. Skali H, Murthy VL, Mouaz H. Al-Mallah MH, Mouaz H, Bateman TM, Beanlands R, et al. Guidance and Best Practices for Nuclear Cardiology Laboratories during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An Information Statement from ASNC and SNMMI. *J Nucl Cardiol*. 2020 May 15:1-8.
25. Paez D, Gnanasegaran G, Fanti S, BOMANJI M, Hacker M, Satherkerke HS, et al. COVID-19 pandemic: guidance for nuclear medicine departments, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Apr 15:1-5 doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04825-8>
26. Loke KSH, Tham WY, Bharadwaj P, Keng F, Huang Z, Bin Idu M, et al. Adapting to a novel disruptive threat; Nuclear Cardiology Service in the Time of the Coronavirus (COVID-19) Outbreak 2020 (SARS REBOOT). *J Nucl Cardiol*. 2020 Apr 19; 1-5 Online ahead of print.
27. American College of Sports Medicine. Staying Physically Active During COVID-19 pandemic. 2020 Mar 16. [Acesso em 22 maio 2020] Disponível em: <https://www.acsm.org/read-research/newsroom/news-releases/news-detail/2020/03/16/staying-physically-active-during-covid-19-pandemic>
28. Niiler E. Are Running or Cycling Actually Risks for Spreading Covid-19? *Science*. 2020; 84:14.
29. Mann RH, Clift BC, Boykoff J, Beker S. Athletes as community; athletes in community: covid-19, sporting mega- events and athlete health protection. *Br J Sports Med*. 2020 Apr 17; bjsports-2020-102433.; 0:1–2. doi:10.1136/bjsports-2020-102433.
30. Baggish AL, Drezner JA, Kim JH, Martinez MW, Prutkin JM. The resurgence of sport in the wake of COVID-19: cardiac considerations in competitive athletes. (Blog) *Br J Sports Med*. 2020 Apr 24.
31. Phelan D, Kim JH, Chung EC. A game plan for the resumption of sport and exercise after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. *JAMA Cardiol*. 2020 May 13. Doi: 10.1001/jamacardiol.2020.2136. On line ahead of print.
32. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NA 3rd, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015; 132(22):e273-80.
33. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019 Jan 1; 40(1):19-33.
34. Ghorayeb N, Stein R, Daher DJ, Silveira AD, Ritt LEF, Santos DFP, et al. Atualização da Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(3):326-68.



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

Posicionamento sobre Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos Pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (COVID-19) – 2020

Position Statement on the Use of Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients Infected with the New Coronavirus (COVID-19) – 2020

Realização: Grupo de Estudos de Antitrombóticos (GEAT) do Departamento de Cardiologia Clínica (DCC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Autores do Posicionamento: Alexandre de Matos Soeiro,^{1,2} Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal,¹ Marcel de Paula Pereira,^{1,2} Eduardo Gomes Lima,^{1,3} Ana Cristina Baptista da Silva Figueiredo,⁴ João Luiz Fernandes Petriz,⁵ Dalton Betolim Precoma,^{6,7} Carlos Vicente Serrano Jr.¹

Instituto do Coração (Incor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital BP Mirante,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital 9 de Julho,³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Glória D'Or,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Barra D'Or,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Sociedade Hospitalar Angelina Caron,⁶ Curitiba, PR – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,⁷ Curitiba, PR – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Soeiro AM, Leal TCAT, Pereira MP, Lima EG, Figueiredo ACBS, Petriz JLF, et al. Posicionamento sobre Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos Pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (COVID-19) – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):292-301.

Nota: Estes posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.

E-mail: diretrizes@cardiol.br

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento do Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC/SBC) sobre a Atuação Médica em suas Áreas Durante a Pandemia por COVID-19
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador do Posicionamento:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados ao posicionamento em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao posicionamento em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor 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
Antônio Carlos Avanza Jr.	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Alberto Cordeiro Hossri	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Alberto Cyrillo Sellera	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gabriel Blacher Grossman	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lara Terra F. Carreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Eduardo Fonteles Ritt	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Eduardo Mastrocola	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mauricio Batista Nunes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mauricio Milani	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Nabil Ghorayeb	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Pedro Ferreira de Albuquerque	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Romeu Sergio Meneghelo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Salvador Manoel Serra	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Tales de Carvalho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
William Azem Chalela	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

Sumário

1. Introdução

2. Fisiopatologia Envolvida	294
2.1. Mecanismo de Entrada Celular	294
2.2. Injúria Miocárdica	294
2.3. Associação com SCA	294
2.4. Mecanismo Tromboembólico	295
3. Interações Medicamentosas e Efeitos Cardiovasculares	
Pró/Antitrombóticos	295
3.1. Antirretrovirais	296
3.2. Hidroxicloroquina e Cloroquina	296
3.3. Corticosteroides	296
3.4. Heparinas	296
3.5. Imunoglobulinas e Anticorpos Anti-IL6	296
4. Recomendações	297
4.1. Anticoagulantes	297
4.2. Antiplaquetários	298
4.3. Trombolíticos	299
5. Considerações Finais	299
Referências	300

1. Introdução

A pandemia pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) vem gerando debates a respeito do melhor tratamento para a doença e suas complicações. Publicações recentes demonstraram que as doenças cardiovasculares (DCV) estão entre os principais fatores de risco para evolução desfavorável da doença, incluindo hipertensão arterial e diabetes mellitus.¹⁻⁶

Foi demonstrado que pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) apresentam mecanismos pró-trombóticos distintamente ativados, com maior possibilidade de eventos trombóticos ocorrerem. Síndrome coronariana aguda (SCA) com e sem supradesnivelamento do segmento ST pode ocorrer em pacientes com COVID-19, mas a real incidência ainda é incerta.⁷⁻¹⁰

Dessa forma, diversas questões relacionadas ao uso de medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes em pacientes com suspeita ou infecção confirmada por COVID-19 permanecem incertas. Tais recomendações a seguir são válidas para as mais diversas situações clínicas como fibrilação atrial, síndrome coronariana aguda, doença arterial coronariana crônica, intervenção coronariana percutânea, pós-cirurgia cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e tromboembolismo venoso, devendo ser aplicadas caso-a-caso.

2. Fisiopatologia Envolvida

2.1. Mecanismo de Entrada Celular

O vírus SARS-CoV-2 tem como receptor funcional e porta de entrada a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2). Trata-se de uma carboxipeptidase que, diferente da enzima conversora da angiotensina 1, tem efeito contrário, aumentando a degradação da angiotensina 2 e, portanto, apresenta efeito final vasodilatador. Além de estar presente no parênquima pulmonar, a ECA2 é distribuída também em todo sistema cardiovascular, rins e coração. Sabe-se que a ECA2 tem certa participação na

função ventricular. Modelos animais que tem expressão reduzida de ECA2, apresentam disfunção ventricular esquerda severa. Aparentemente a infecção pelo novo coronavírus é capaz de promover *downregulation* desses receptores, o que poderia favorecer a injúria miocárdica e a lesão pulmonar.^{1,2,11} Apesar dessa possível associação, estudo observacional que avaliou 8910 pacientes infectados pelo SARS-Cov-2 não demonstrou aumento de mortalidade em pacientes em uso de medicações inibidores da ECA (IECA) e bloqueador de receptores de angiotensina (BRA).¹² Desta forma, essas medicações devem ser mantidas em pacientes que faziam uso prévio e desenvolverem a infecção.

2.2. Injúria Miocárdica

Diversos estudos, principalmente chineses, vêm demonstrando o impacto da injúria miocárdica na instalação e progressão da COVID-19, assim como em sua apresentação de gravidade. Dados chineses descreveram a presença de injúria miocárdica em aproximadamente 20-30% dos pacientes internados, sendo presente também em 40% naqueles que morreram. Há dados demonstrando que a elevações de alguns marcadores, como troponina e D-dímero, estão associados a pior prognóstico, com maior necessidade de internação em unidades de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica e morte.^{2,13,14}

O mecanismo da injúria miocárdica ainda não está bem estabelecido. Além do efeito direto do vírus, há o envolvimento do estresse miocárdico induzido pela falência respiratória e hipoxemia, com desbalanço de oferta e demanda, além de uma ação indireta da resposta inflamatória sistêmica sobre o tecido miocárdico e função endotelial.¹⁴⁻¹⁹

Não há dados suficientes sobre o efeito da inflamação miocárdica. Não se sabe ao certo se a miocardite induzida pela COVID-19 produza insuficiência cardíaca com fração de ejeção exclusivamente reduzida. Há relatos que descrevem achados anatomopatológicos de miocardite linfocítica, mesmo em pacientes com fração de ejeção preservada e sinais de hipertrofia ventricular.¹⁴⁻¹⁹

2.3. Associação com SCA

O risco aumentado para SCA em portadores da doença pode ser explicado pelo aumento da atividade trombótica descrita nesses pacientes, evidenciado pela frequente elevação do D-dímero e plaquetopenia. Além desse achado específico, sabe-se que há um aumento de eventos coronarianos em associação direta de infecções respiratórias virais. Fatores relacionados à atividade inflamatória, tais como disfunção endotelial, ativação plaquetária, ativação de macrófagos, disfunção hepática, expressão de fatores teciduais e liberação de citocinas são capazes de aumentar o risco de instabilização da placa aterosclerótica. Estudo mais recentes identificaram também níveis elevados de anticorpos antifosfolípidos em pacientes com COVID-19, no entanto, não se sabe se isso apresenta alguma relação com gravidade da doença.^{5,7-10,15,20}

No início da fase de infecção, a inibição plaquetária pode reduzir a formação de fibrina intravascular e trombos. Dessa forma, uso de aspirina pré-hospitalar, mas não o uso pós-admissão, foi associado menor risco para o desenvolvimento de insuficiência respiratória e mortalidade em pacientes com pneumonia adquirida pela comunidade. Em segundo lugar,

a escolha de inibidores P2Y₁₂ orais: apesar do fato de que todos os inibidores P2Y₁₂ reduzem agregados de plaquetas e leucócitos e citocinas pró-inflamatórias derivadas de plaquetas, ticagrelor é único em ter um alvo adicional bem documentado de inibição, transportador nucleosídeo equilibrativo 1 (ENT1), contribuindo para a inibição da captação de adenosina celular. Portanto, ticagrelor confere propriedades anti-inflamatórias mais potentes, embora não testado em COVID-19.⁷

Vale ressaltar que na vigência do quadro clínico infeccioso e, visto a alta incidência de injúria miocárdica decorrente a presença direta do vírus e de efeitos indiretos da infecção, mesmo na vigência de alterações eletrocardiográficas, o diagnóstico de SCA deve ser considerado frente à possibilidade de doença não isquêmica. Foi publicado²¹ relato de 18 casos de elevação do segmento ST em hospitais de Nova York, sugerindo SCA com supra de ST. Dentre eles, 4 tinham elevação difusa e 14 tinham elevações focais do segmento ST. 50% dos pacientes fizeram cineangiografias e 33% não tinham doença coronariana obstrutiva. No total, 44% dos pacientes tiveram diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. Dessa forma, mesmo em pacientes com elevação do segmento de ST, diagnósticos diferenciais devem ser levantados, visto quadro clínico heterogêneo. Independente da etiologia, a mortalidade foi de 72%. A decisão terapêutica e a estratificação invasiva deve ser ponderada levando em consideração quadro clínico, achados de exames complementares, experiência da equipe e disponibilidade do laboratório de hemodinâmica.^{14,16} Em outras duas publicações, demonstraram-se que houve menor incidência de SCA no norte da Califórnia, em relação ao mesmo período no ano anterior e que houve maior incidência de parada cardíaca extra-hospitalar, na Itália. Isto sugere uma menor procura da população aos serviços de emergência.^{22,23}

Além de todos esses fatores, uma enorme preocupação tem sido levantada devido aos efeitos do isolamento social. A maioria das pessoas reduziram drasticamente a atividade física. Além disso, a alimentação por vezes torna-se inadequada com ingestão maior de carboidratos. Tais mudanças no estilo de vida podem ser fatores adicionais capazes de desencadear e contribuir com eventos trombóticos com AVE e SCA.²⁴

2.4. Mecanismo Tromboembólico

Pacientes infectados pelo COVID-19 provavelmente apresentam risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV). Embora não haja nenhuma grande série de casos publicados até agora, há relatos de parâmetros anormais de coagulação em pacientes hospitalizados com doença COVID-19 grave.²⁵⁻²⁷

Estudo recente mostrou em uma série de 106 casos de COVID-19 submetidos à angiotomografia de artérias pulmonares na investigação de TEV pulmonar que 30% dos pacientes houve confirmação de tromboembolismo venoso. Pacientes com infecção por COVID-19 e embolia pulmonar apresentaram níveis mais elevados de D-dímero do que aqueles sem embolia ($p < 0,001$), além de maior necessidade de internação em terapia intensiva (75% vs. 32%, $p < 0,001$). A presença de D-dímero $> 2.660 \mu\text{g/L}$ apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 67% para embolia pulmonar.²⁸

O D-dímero tem sido associado a maior taxa de mortalidade e parece aumentar progressivamente com a exacerbação da

infecção. A fase da doença em que ocorre o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a piora do padrão radiológico é marcada pela elevação expressiva de D-dímero, observando-se nos casos mais graves injúria miocárdica e coagulação intravascular disseminada (CIVD). A resposta inflamatória sistêmica em pacientes com infecção pode resultar em lesão endotelial com consequente aumento na geração de trombina e redução da fibrinólise endógena. Esse estado pró-trombótico é denominado coagulopatia induzida pela sepse (SIC) e precede a CIVD. Os diversos mecanismos envolvidos na SIC agem simultaneamente, culminando em um estado pró-hemostático. Aparentemente, os fatores mais importantes que medeiam esse distúrbio do sistema de coagulação durante a sepse são as citocinas inflamatórias.²⁹

Evidências demonstram uma interação cruzada entre inflamação e coagulação, com a inflamação induzindo a ativação da coagulação e a coagulação acentuando a atividade inflamatória. As plaquetas têm um papel central no desenvolvimento das anormalidades da coagulação na sepse e podem ser ativadas diretamente por mediadores pró-inflamatórios, como o fator ativador de plaquetas, bem como por meio da trombina gerada. A ativação de plaquetas também pode estimular a formação de fibrina por mecanismo alternativo. A expressão de P-selectina na membrana plaquetária não apenas induz a adesão de plaquetas a leucócitos e células endoteliais, mas também aumenta a expressão do fator tecidual nos monócitos. Em circunstâncias normais, a ativação da coagulação é controlada por três importantes vias anticoagulantes fisiológicas: o sistema antitrombina, o sistema ativado da proteína C e o inibidor da via do fator tecidual. Na sepse, todas as três vias sofrem disfunção. Em meio a todo esse desbalanço do sistema de coagulação, a fibrinólise endógena é amplamente reduzida.²⁹

Em um estudo de coorte retrospectiva da China, níveis elevados de D-dímero ($> 1\text{g/L}$) foram fortemente associados ao óbito hospitalar. Em outro estudo comparando sobreviventes da COVID-19 com não-sobreviventes, os não sobreviventes tiveram níveis significativamente mais elevados de D-dímero e produtos de degradação de fibrinas e 71,4% dos não sobreviventes atenderam aos critérios clínicos de CIVD durante o curso da doença. Além da CIVD, pacientes gravemente doentes com imobilização prolongada estão inerentemente em alto risco para TEV. A inflamação vascular também pode contribuir para o estado hipercoagulante e endotelial disfunção em tais pacientes. No cenário de pacientes COVID-19 gravemente doentes que demonstram clínico deterioração como evidenciado por hipóxia ou instabilidade hemodinâmica, doença tromboembólica deve ser considerada.²⁵⁻²⁷

3. Interações Medicamentosas e Efeitos Cardiovasculares Pró/Antitrombóticos

Até o momento, não há tratamento específico para a infecção pelo COVID-19 e um arsenal terapêutico vem sendo usado em situações de gravidade em ambiente hospitalar, muitos ainda em investigação de eficácia e segurança.

Como esses medicamentos podem ser usados em situações específicas, vale considerar seus efeitos colaterais sobre o sistema cardiovascular e possíveis interações medicamentosas com outras terapias frequentemente utilizadas em pacientes cardiopatas.

Posicionamento

3.1. Antirretrovirais

A ribavirina, e o remdesivir são agentes que agem bloqueando a RNA polimerase e o lopinavir/ritonavir inibem a replicação viral.

Não há descrição de cardiotoxicidade induzido pela ribavirina. Por sua vez, o lopinavir/ritonavir produz alargamento do intervalo QT e PR, principalmente em pacientes que já apresentam QT longo ou estão em uso de outras drogas que também interagem sobre o intervalo QT. Tanto a ribavirina quanto o lopinavir/ritonavir potencializam o efeito anticoagulante, modificando a ação da varfarina (principalmente ribavirina) ou novos anticoagulantes como apixabana e rivaroxabana (principalmente lopinavir-ritonavir).³⁰⁻³²

Em outro estudo, o uso de dabigatrana em pacientes internados por COVID-19 com uso de antivirais, teve aumento dos níveis séricos plasmáticos, com necessidade de retirada da droga em mais da metade dos pacientes.³¹

O lopinavir-ritonavir podem também influenciar na atividade dos inibidores P2Y₁₂ por inibição da CYP3A4 o que reduz o nível sérico de metabólitos ativos do clopidogrel e aumenta a atividade do ticagrelor. Assim, pelo alto risco de sangramento, o uso concomitante de ticagrelor e lopinavir-ritonavir deve ser desencorajado.¹¹

Há também evidência de que o uso de clopidogrel na vigência de tratamento com lopinavir-ritonavir possa produzir efeito antiagregante insuficiente, o que não é observado com prasugrel, sendo, portanto, a droga mais ideal.³² Na presença de contraindicações para o uso de prasugrel (tais como AVE prévio, idade avançada, índice de massa corpórea baixa e risco aumentado de sangramento) indica-se o uso de clopidogrel, sendo sugerido a realização de avaliação de atividade plaquetária.^{30,32}

Remdesivir é um antirretroviral em investigação para COVID-19 e que já foi utilizado durante a epidemia de Ebola. Apesar de medicação promissora, em estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, a prescrição de remdesivir não resultou em desfechos de mortalidade em relação ao placebo. Houve tendência a diminuição de sintomas, porém sem significância estatística.³³ Não há descrições sobre cardiotoxicidade e outras interações medicamentosas importantes até o momento.^{30,32}

3.2. Hidroxicloroquina e Cloroquina

Hidroxicloroquina e cloroquina são medicações frequentemente utilizadas em pacientes portadores de malária e outras doenças inflamatórias sistêmicas tais como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Aparentemente, são capazes bloquear a entrada de vírus pelas células, além de produzir imunomodulação, atenuando a produção de citocinas, a inibição de autofagia e atividade lisossomal no hospedeiro. Podem exercer propriedades antitrombóticas, especialmente contra anticorpos antifosfolípidos.^{5,34,35}

Há evidências anteriores do uso e de sua eficácia em epidemias prévias no tratamento de SARS e MERS. Um estudo chinês demonstrou que em 100 pacientes infectados pelo COVID-19, o uso de cloroquina foi relacionado a melhora do padrão radiológico, maior depuração viral e menor progressão da doença. Apesar dos resultados promissores, o estudo apresenta diversas limitações e tem diversos vieses de interpretação.^{5,34,35}

Em outras publicações de estudos observacionais, demonstrou-se que o uso de hidroxicloroquina associado ou não ao uso de azitromicina não resultou em desfechos favoráveis. Não houve diminuição de mortalidade ou tempo de intubação, assim como não houve diferença de soroconversão em pacientes com doença leve a moderada.³⁶⁻³⁸ Diversos estudos sobre o impacto da hidroxicloroquina e/ou cloroquina estão em andamento.

Apesar de classicamente bem toleradas, a cloroquina e a hidroxicloroquina podem induzir graves efeitos colaterais tais como aumentar o intervalo QT, induzir hipoglicemia, retinopatia e distúrbios neuropsiquiátricos. No entanto, não há descrição de interação com medicamentos antiplaquetários ou anticoagulantes.^{5,34,35}

3.3. Corticosteroides

Metilprednisolona é outra droga cujo uso pode ser considerado durante a apresentação grave de COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo. Sabidamente provoca retenção hídrica, alterações hidroeletrólíticas e hipertensão. Porém, também não há descrição de interação com medicamentos antiplaquetários ou anticoagulantes.³⁵

3.4. Heparinas

Em estudo chinês³⁹ com 449 pacientes internados por COVID-19, mostrou-se que a estratégia de prescrição de enoxaparina 40-60mg/dia ou heparina não-fracionada 10.000 a 15.000U/dia trouxe benefícios de mortalidade em 28 dias em 2 subgrupos. Um deles era de pacientes com critérios de SIC ≥ 4 (que usa os critérios de aumento de TP, queda na contagem de plaquetas e aumento do SOFA-Score), com diferença de 40% vs. 64,2% ($p = 0,029$) e o outro subgrupo era composto por pacientes com D-dímero $> 6x$ o limite da normalidade, com diferença de 32,8% vs. 52,4% ($p = 0,017$), demonstrando que a estratégia de prescrição de profilaxia química de TEV ou anticoagulação plena devem ser consideradas individualmente em todos os pacientes com COVID-19 internados, assim como a pesquisa de eventos trombóticos deve ser buscada com maior intensidade.^{26,27,31,39-41}

3.5. Imunoglobulinas e Anticorpos Anti-IL6

A lógica por trás do uso da imunoglobulina depende do uso dos mecanismos: neutralização viral e imunomodulação. Uma aplicação intrigante do mecanismo anterior é o uso de soro convalescente ou plasma. Tal terapia tem efeitos pleiotrópicos que culminam na supressão da inflamação e, portanto, esta terapia pode potencialmente aliviar a gravidade da doença na fase de hiperinflamação. Evidências mais robustas são necessárias para confirmar esses achados. Da mesma forma, há uma boa razão para se perguntar se os pacientes com COVID-19 com tempestade de citocinas podem se beneficiar de anticorpos monoclonais direcionados ao receptor de interleucina 6 (IL-6) que foram bem-sucedidos em atenuar a inflamação em pacientes transplantados. Talvez isso se reflita no contexto trombótico do paciente, porém ainda não há evidências concretas sobre isso.¹⁵

Anticorpos anti-IL 6 aumentam a expressão da CYP3A4. No entanto, não existe nenhuma recomendação de ajuste de dose de antiplaquetários ou anticoagulantes em pacientes em uso dessa terapia.⁵

4. Recomendações

4.1. Anticoagulantes

A prescrição de heparina de baixo peso molecular ou heparina não-fracionada profiláticas para TEV ou como anticoagulação plena devem ser individualizadas, sendo sempre consideradas em pacientes de alto risco de TEV internados.^{5,29,39-43}

A terapia anticoagulante em pacientes com COVID-19 grave e indícios de SIC e/ou com D-dímero muito elevado em associação a outros biomarcadores que denotam gravidade, na ausência de contraindicação à anticoagulação, pode ser considerada uma estratégia terapêutica fundamentada no consenso de especialistas e em poucos estudos retrospectivos. Adicionalmente, essa estratégia requer a utilização de protocolos institucionais rígidos que permitam a vigilância e a rápida intervenção frente a complicações.²⁹

É possível que a terapêutica anticoagulante seja mais benéfica quando iniciada na fase pré-trombótica do que nos quadros avançados, quando o risco de sangramento é maior. Em se optando pela anticoagulação, parece razoável o uso de heparina de baixo peso molecular como fármaco de escolha em pacientes estáveis e com depuração normal de creatinina (dose de 1 mg/kg de 12/12h, subcutânea). Em caso de choque ou depuração de creatinina abaixo de 50 ml/min/m², é preferível o uso de heparina não-fracionada intravenosa (18 UI/kg/h), tendo como alvo um tempo de tromboplastina parcial ativada entre 1,5 e 1,8. Entretanto, não há evidências que fundamentem a ampla utilização de heparina em dose terapêutica na COVID-19. A Figura 1 ilustra uma sugestão de avaliação e estratégia terapêutica nesse grupo de pacientes baseado nas poucas evidências vigentes.²⁹

Já a *European Society of Cardiology* propôs uma recomendação de realizar anticoagulação plena em todos os pacientes com sinais de gravidade como: aumento da frequência respiratória > 24 ipm, saturação arterial de oxigênio < 90%, proteína-C reativa elevada, níveis elevados de D-dímero ou em ascensão e níveis de fibrinogênio elevados. Especificamente em relação ao D-dímero a orientação é de anticoagulação plena quando > 3.000 ng/mL, somente profilaxia química quando < 500 ng/mL e uso de enoxaparina 40 mg de 12/12h quando D-dímero estiver entre 500 e 3.000 ng/mL.⁴²

A manutenção de profilaxia para tromboembolismo após a alta hospitalar também deve ser individualizada com heparina de baixo peso molecular ou novos anticoagulantes, pesando risco benefício de eventos trombóticos *versus* sangramento (Figura 2).

Enquanto não há evidência específica para COVID-19, é razoável considerar individualizar a estratificação de risco de eventos tromboembólicos e hemorrágicos e estender a profilaxia medicamentosa por até 45 dias, considerando pacientes com mobilidade reduzida, câncer, TEV prévio, D-dímero elevado > 2 vezes o limite superior.⁵

Em relação aos pacientes que já fazem uso de anticoagulação prévia por quaisquer motivos, a medicação deve ser mantida sempre que possível. Caso o paciente seja internado por sintomas de pneumonia por COVID-19 a manutenção da medicação deve ser individualizada. Em pacientes graves pode-se ter alterações na farmacocinética das medicações, insuficiência renal, insuficiência hepática, plaquetopenia e CIVD, e a anticoagulação parenteral com uso de heparina de baixo peso molecular ou heparina não-fracionada deve ser preferencial, caso não haja contra-indicações.^{5,7,26,27,31,39,40}

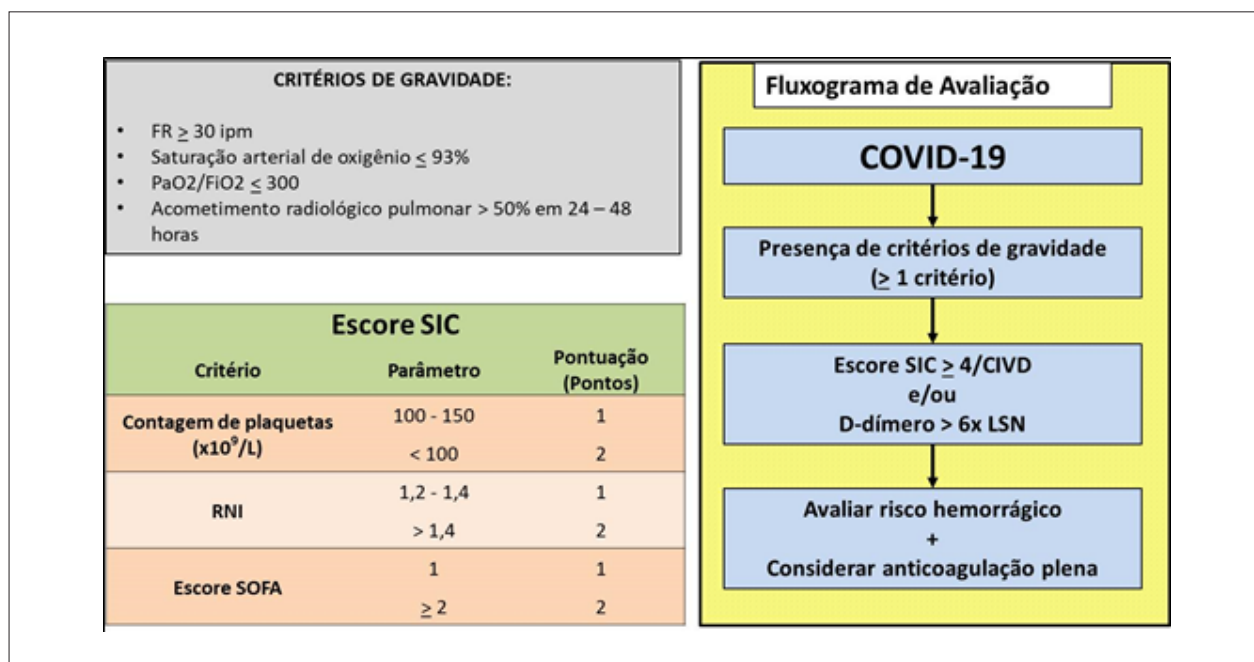


Figura 1 – Sugestão de manejo e fluxograma para avaliação de terapia anticoagulante em pacientes graves com COVID-19.

FR: frequência respiratória; SIC: coagulopatia induzida pela sepse; RNI: razão de normatização internacional; SOFA: sequential organ failure assessment; CIVD: coagulação intravascular disseminada; LSN: limite superior da normalidade.

Posicionamento

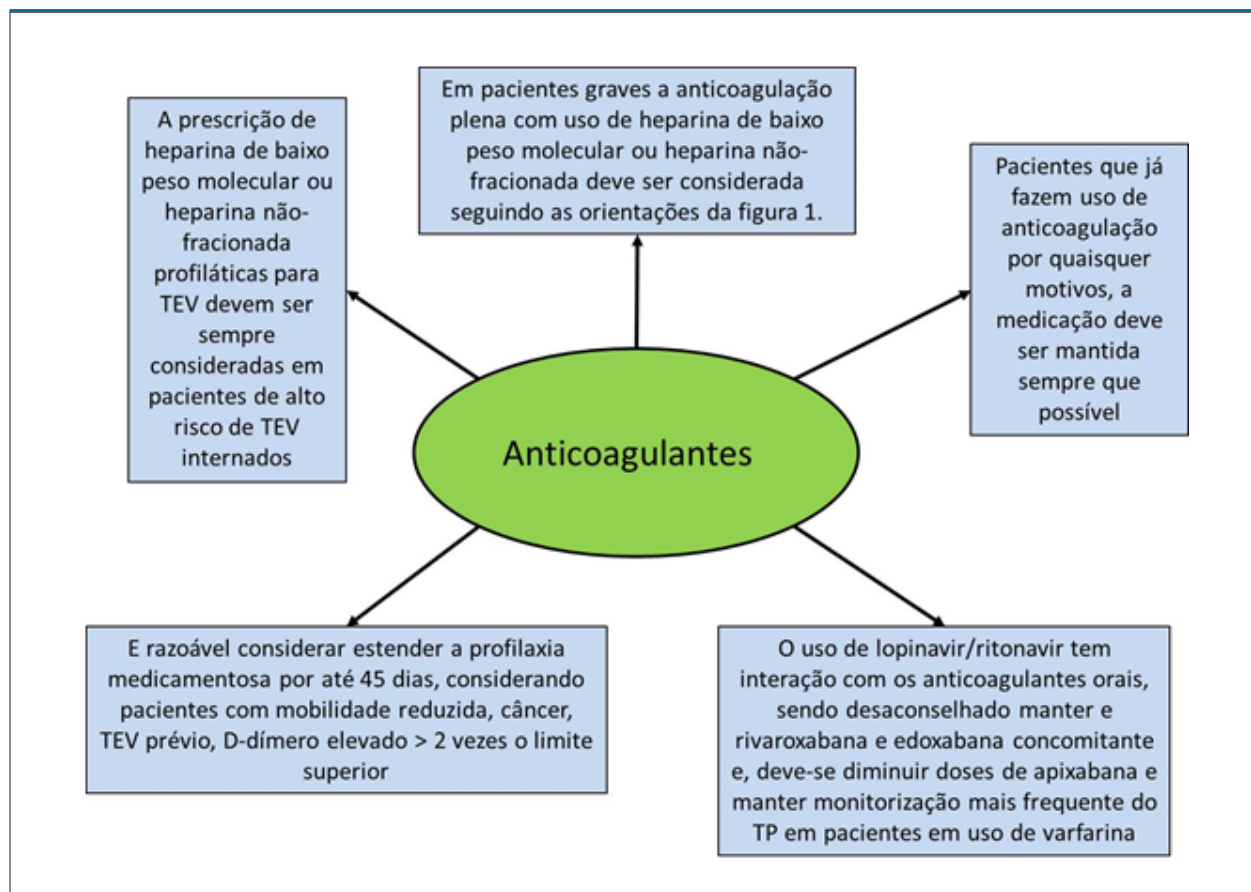


Figura 2 – Recomendação quanto ao uso de anticoagulantes em pacientes com infecção por COVID-19.
TEV: tromboembolismo venoso; TP: tempo de protrombina.

O uso de lopinavir/ritonavir tem interação com os anticoagulantes orais, sendo desaconselhado manter e rivaroxabana e edoxabana concomitante e, diminuir doses de apixabana e monitorização mais frequente do TP em pacientes em uso de varfarina. Dessa forma, em pacientes com uso prévio de anticoagulação oral e que necessitam manter a medicação na internação, aconselha-se trocar pela forma parenteral por heparina de baixo peso molecular. É válido lembrar que caso os pacientes evoluam com discrasia sanguínea/CIVD deve-se pesar o risco de sangramento ao manter essas medicações, sendo necessária a suspensão na quase totalidade dos casos.³²

4.2. Antiplaquetários

Em relação ao uso de antiplaquetários, pacientes que fazem uso dessas medicações no cenário de doença coronariana crônica, a medicação deve ser mantida. Em pacientes que usam dupla antiagregação plaquetária, deve-se individualizar a prescrição de tais medicações em pacientes internados (Figura 3).^{5,7,40}

Dado o alto risco de sangramento em pacientes após intervenção coronariana percutânea (ICP) complicada pela COVID-19, a menor duração da dupla antiagregação plaquetária (DAPT) pode ser benéfica nesta população, além do uso preferencial do clopidogrel naqueles com risco de

sangramento elevado, pesando-se sempre o risco de trombose de *stent* vs. sangramento. Para contrabalancear o aumento do risco de hemorragia associado à DAPT, estudos mais recentes forneceram evidências que suportam a suspensão precoce de aspirina após ICP, reduzindo principalmente taxas de sangramento. Entre os pacientes em uso de DAPT, manter o inibidor P2Y12 em monoterapia (preferencialmente ticagrelor) pode ser uma estratégia razoável após ICP realizada há mais de 3 meses. Devido à falta de evidências, para aqueles com ICP realizada há menos de 3 meses, DAPT não deve ser descontinuada.^{5,7}

Caso o paciente necessite do uso de antivirais, há interação entre lopinavir/ritonavir com clopidogrel e ticagrelor, devendo-se evitar essas medicações ou avaliar atividade plaquetária. Prasugrel pode ser administrado com cautela, salvo contra-indicações inerentes ao medicamento. Não há descrição de interações com antiplaquetários endovenosos como cangrelor.^{11,30,32}

Consensos de especialistas recomendam medidas proativas ou mesmo parar toda a terapia antiplaquetária em pacientes com uma contagem de plaquetas < 100.000/ μ L e < 50.000/ μ L, respectivamente.⁷ Há entretanto recomendação mais atual que sugere reduzir para monoterapia se < 50.000/ μ L e suspender caso fique < 25.000/ μ L, considerando sempre o risco isquêmico vs. risco de sangramento.⁵

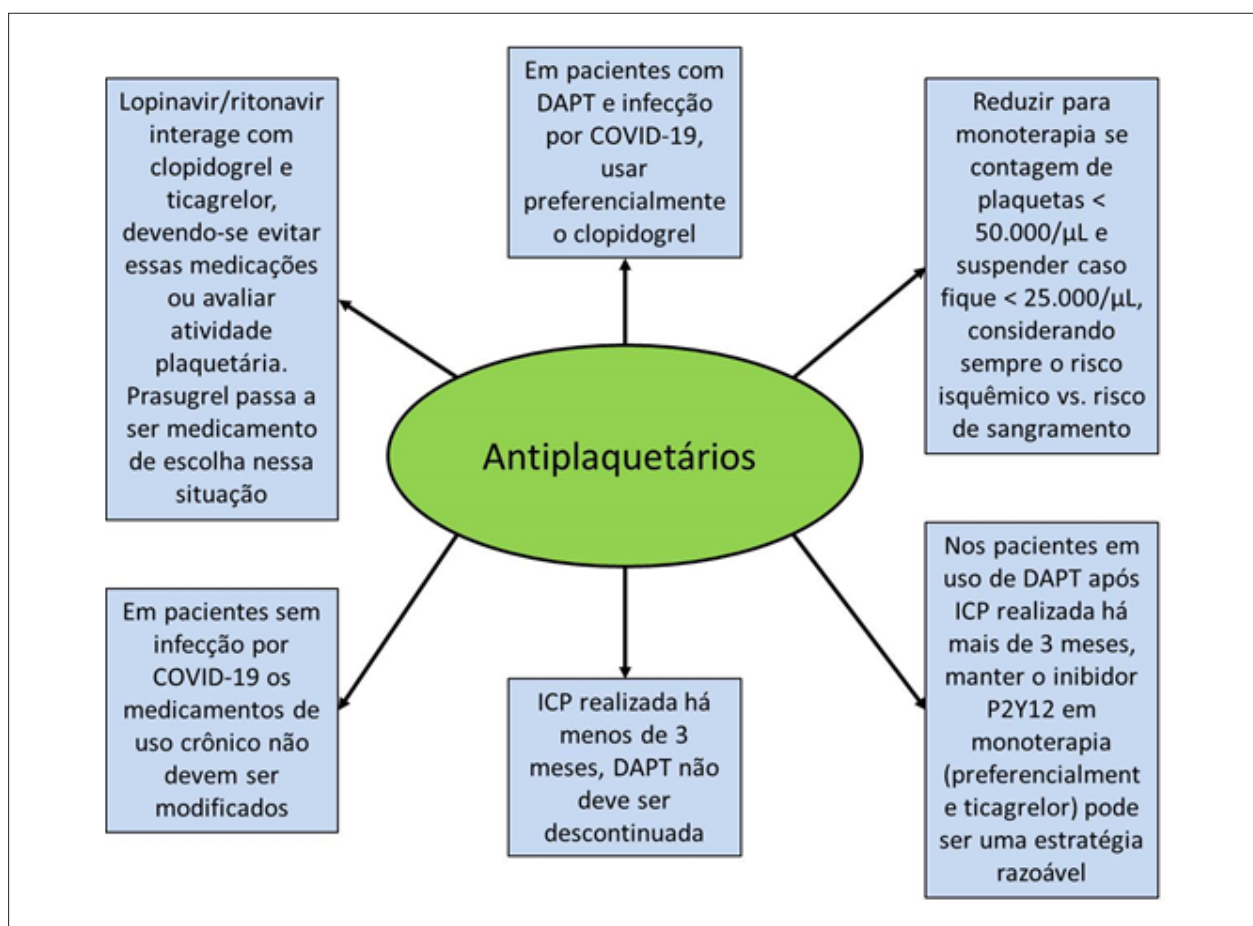


Figura 3 – Recomendação quanto ao uso de antiplaquetários em pacientes com infecção por COVID-19. ICP: intervenção coronariana percutânea; DAPT: dupla antiagregação plaquetária.

4.3. Trombolíticos

Tanto a *American Heart Association* quanto a *European Society of Cardiology* indicam o uso de trombólise como primeira opção em pacientes suspeitos/confirmados com COVID-19 e infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, principalmente em centros sem serviço de hemodinâmica ou naqueles com hemodinâmica disponível, porém sem preparo adequado para evitar a contaminação da equipe envolvida.^{5,7,44-47}

Dessa forma, não existe até o momento nenhuma contra-indicação ao uso de trombolíticos nesse contexto e seu uso deve ser pautado de acordo com as contra-indicações usuais, sendo individualizado em situações de instabilidade elétrica ou hemodinâmica, CIVD, plaquetopenia, sangramentos e insuficiência renal ou hepática.⁴⁸

Vale ressaltar que diagnósticos diferenciais de supradesnivelamento do segmento ST devem ser sempre aventados, como miopericardite, nos quais a trombólise deve ser evitada.⁵

5. Considerações Finais

As evidências a respeito da COVID-19 e suas interações com os sistemas de coagulação e ativação plaquetária ainda são iniciais. Existem fortes indícios de que essa via possa ser um alvo terapêutico importante. No entanto, ainda são necessários estudos mais robustos para determinar a real importância dos mecanismos pró-trombóticos e a melhor terapia a ser adotada nesse grupo de pacientes.

Posicionamento

Tabela 1 – Recomendações gerais para sobre Covid-19/antiplaquetários e anticoagulantes

Indicação	Classe de Recomendação	Nível de Evidência
Associação medicamentosa entre terapias antritrombóticas e medicações utilizadas no tratamento do COVID-19		
Em pacientes em uso de Lopinavir-Ritonavir o Prasugrel deve ser o antiplaquetário de escolha	IIB	B
Em pacientes em uso de Lopinavir-Ritonavir, caso contra-indicado Prasugrel, deve-se escolher Clopidogrel	IIB	B
Em pacientes em uso de Lopinavir-Ritonavir, caso optado pelo Clopidogrel, a monitorização de atividade plaquetária	IIB	B
Em pacientes em uso de Lopinavir-Ritonavir, o uso de Ticagrelor deve ser desencorajado	IIB	B
Em pacientes em uso de anticoagulação prévia e que farão uso de Lopinavir-Ritonavir, deve-se trocar o anticoagulante pela forma parenteral (Heparinas)	IIA	B
Em pacientes em uso de anticoagulação prévia, evitar associação de Rivaroxabana ou Edoxabana com Lopinavir-Ritonavir	III	B
Em pacientes em uso de anticoagulação prévia com varfarina, com necessidade de manutenção desta medicação e estiverem em uso de Lopinavir-Ritonavir, deve-se avaliar com maior frequência o TP	IIA	B
O uso de Remdesivir não tem interação medicamentosa importante com antiplaquetários e anticoagulantes	IIA	B
O uso de corticosteróides não tem interação medicamentosa importante com antiplaquetários e anticoagulantes	IIA	B
Imunoglobulinas e anticorpos anti-IL6 não tem interação medicamentosa importante com antiplaquetários e anticoagulantes	IIB	B
O uso de Hidroxicloroquina ou Cloroquina não tem interação medicamentosa importante com antiplaquetários e anticoagulantes	IIB	B
Em pacientes que fizeram uso de Hidroxicloroquina ou Cloroquina, deve-se monitorizar o intervalo QT	IA	B
Uso de anticoagulantes em pacientes infectados pelo COVID-19		
Profilaxia química para eventos tromboembólicos deve ser instituída em todos pacientes internados	IIA	B
A anticoagulação plena deve ser considerada em casos especiais, pesando risco-benefícios, como por exemplo, utilizando o escore de coagulopatia induzida por sepse ou D-Dímero > 6x o limite superior da normalidade	IIB	B
Em pacientes que fazem uso de anticoagulação anteriormente, a medicação deve ser mantida sempre que possível	IIA	B
Considerar estender profilaxia química para eventos tromboembólicos até 45 dias após a alta em pacientes de risco	IIB	B
Uso de antiplaquetários em pacientes infectados pelo COVID-19		
Em pacientes que faziam uso no cenário de doença coronariana crônica, a medicação deve ser mantida	IIA	C
Em pacientes em uso de dupla antiagregação no cenário pós angioplastia (ATC), pode-se considerar manter em monoterapia os pacientes com ATC com duração maior que 3 meses, pesando o risco de sangramento e trombose de stent	IIA	B

Referências

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708-20.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-62.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109(5):531-8.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061-9.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 15; pii:S0735-1097(20)35008-7.
- Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AEA, Santos KAK, Machado TIV, et al. The heart and COVID-19: what cardiologists need to know. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(5):805-16.
- Zhou X, Li Y, Yang O. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with COVID-19: implications from clinical features to pathologic findings. *Circulation*. 2020; 141(22):1736-8.
- Seyoum M, Enawgaw B, Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J*. 2018 Jul 17; 16:16.
- Antoniak S. The coagulation system in host defense. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 2(3):549-57.
- Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, Meijers JC, et al. Review: viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012; 84(10):1680-96.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(18):2352-71.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1. [Epub ahead of print].
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Mar 10. [Epub ahead of print].

14. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 25:e200950. [Epub ahead of print].
15. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res.* 2020; 126(10):1443-55.
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 03; 46:845-8.
17. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. [Epub ahead of print].
18. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003; 361(9371):1767-72.
19. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. [Epub ahead of print].
20. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(2):83-92.
21. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19- a case series. *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. [Epub ahead of print].
22. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung S, et al. The Covid-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2020 May 19. [Epub ahead of print].
23. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med.* 2020 Apr 29. [Epub ahead of print].
24. G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(9):906-8.
25. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with Covid-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(5):1003-8.
26. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6):1421-4.
27. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6):1517-9.
28. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels. *Radiology.* 2020 Apr 23; 201561. [Epub ahead of print].
29. Nascimento JHP, Gomes BFO, Resende P, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSS, et al. COVID-19 and hypercoagulable state: a new therapeutic perspective. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(5):823-7.
30. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(1):219-28.
31. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: the cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6):1320-3.
32. Marsousi N, Daali Y, Fontana P, Reny J, Ancrenaz-Sirot V, Calmy A, et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(10):1347-54.
33. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020; 395(10236):1569-78.
34. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1):72-3.
35. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 323(18):1824-36.
36. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7. [Epub ahead of print].
37. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020 May 11:e208630. [Epub ahead of print].
38. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020 May 14. [Epub ahead of print].
39. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5):1094-9.
40. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020 Apr 22. [Epub ahead of print].
41. Pereira MP, Lima EG, Serrano Júnior CV. Viral infections and atherothrombosis: another caution in the wake of COVID-19? *Rev Assoc Med Bras.* 2020; 66(3):366-9.
42. Bassam Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 Apr 30. [Epub ahead of print].
43. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5):1023-26.
44. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic; 2020. [citado 28 May 2020]. Disponível em: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance>.
45. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, Messenger JC, Rao SV, Grines C, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A Consensus Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Apr 20. [Epub ahead of print].
46. Abdelaziz HK, Patel B, Chalil S, Choudhury T. COVID-19 pandemic and acute myocardial infarction: management protocol from a British Cardiac Centre. *Crit Pathw Cardiol.* 2020; 19(2):55-7.
47. Tan W, Aboulhoss J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020 Jun 15; 309:70-7.
48. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 11;1-3. [Epub ahead of print].



No Artigo Original "Experience in a Brazilian Center with Crioablation for Electric Isolation of the Pulmonary Veins in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation – Preliminary Results in Brazil", com número de DOI: : <https://doi.org/10.36660/abc.20200320>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, corrigir, no título em inglês, a palavra Crioablation para Cryoablation, corrigir o nome do autor Eduardo Barbosa para Eduardo C. Barbosa e alterar o número de DOI para DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190307>.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200807>



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