

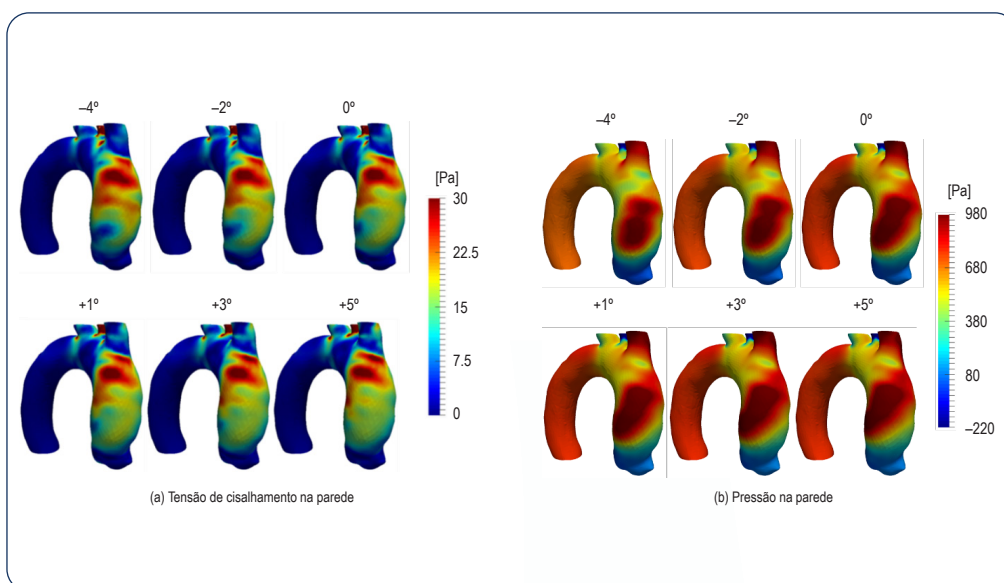


Figura 4 da Pág. 684.

**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

**Pesquisa experimental cardiovascular**

**REPLICAR: Circulação Extracorpórea na CRM**

**Fragilidade entre não idosos**

**Preferências após estreitamento coronário recorrente**

**Função diastólica e biomarcadores cardíacos**

**A atorvastatina inibe a hiperplasia intimal**

**Aptidão cardiorrespiratória e paradoxo da obesidade**

**Estresse em Mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio**

**Troponina T, BNP e COVID-19**

**Efeito do Manool sobre a Pressão Arterial**

**CFD na aorta ascendente com TAVR**

## Sumário - Contents

### Editorial

#### Recentes Avanços na Pesquisa Experimental em Cardiologia

*Overview of Recent Advances in Experimental Cardiovascular Research*

Luana U. Pagan, Mariana J. Gomes, Marina P. Okoshi

.....página 593

### Artigo Original - Original Article

#### Impacto Atual da Circulação Extracorpórea na Cirurgia de Revascularização Miocárdica no Estado de São Paulo

*Current Impact of Cardiopulmonary Bypass in Coronary Artery Bypass Grafting in São Paulo State*

Gabrielle Barbosa Borgomoni, Omar Asdrúbal Vilca Mejia, Bianca Maria Maglia Orlandi, Maxim Goncharov, Luiz Augusto Ferreira Lisboa, Pedro Henrique Conte, Marco Antonio Praca Oliveira, Alfredo Inácio Fiorelli, Orlando Petrucci Junior, Marcos Grandim Tiveron, Luís Alberto de Oliveira Dallan, Fabio Biscegli Jatene

.....página 595

### Minieditorial - Short Editorial

#### Circulação Extracorpórea na Cirurgia de Revascularização do Miocárdio no Estado de São Paulo. O Estudo REPLICCAR

*Cardiopulmonary bypass in Myocardial Revascularization Surgery in the State of São Paulo. REPLICCAR Study*

Paulo Roberto B. Evora

.....página 602

### Artigo Original - Original Article

#### Fragilidade entre Pacientes não Idosos Submetidos à Cirurgia Cardíaca

*Frailty Among Non-Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery*

Camila Bottura, Livia Arcêncio, Hannah Miranda Araújo Chagas, Paulo Roberto Barbosa Evora, Alfredo José Rodrigues

.....página 604

### Minieditorial - Short Editorial

#### Minieditorial: Fragilidade em Pacientes não Idosos Submetidos à Cirurgia Cardíaca

*Short Editorial: Frailty among Non-Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery*

Iran Castro e Hugo Fontana Filho

.....página 611

## Artigo Original - Original Article

### **Preferências dos Pacientes após Estreitamento Coronário Recorrente: Experimentos de Escolha Discreta**

*Patients' Preferences after Recurrent Coronary Narrowing: Discrete Choice Experiments*

Carlos Alberto da Silva Magliano, Andrea Liborio Monteiro, Amanda Rebeca de Oliveira Rebelo, Giovanna Francisconi Santos, Claudia Cristina de Aguiar Pereira, Nikolas Krucien, Roberto Magalhães Saraiva

.....página 613

## Artigo Original - Original Article

### **Função Diastólica e Biomarcadores de Participantes de Caminhada de Longa Distância**

*Diastolic Function and Biomarkers of Long-Distance Walking Participants*

Maicon Borges Euzebio, Priscila Valverde de O. Vitorino, Wátila Moura Sousa, Milena Andrade Melo, Sérgio Henrique Nascente Costa, Ana Luiza Lima Sousa, Thiago de Souza Veiga Jardim, Ana Carolina Arantes, Paulo Cesar B. Veiga Jardim, Weimar Kunz Sebba Barroso

.....página 620

## Minieditorial - Short Editorial

### **Caminhada de Longa Duração pode Alterar Biomarcadores Cardíacos e Variáveis Ecocardiográficas Relacionadas à Função Diastólica?**

*Can Long-Distance Walking alter Cardiac Biomarkers and Echocardiographic Variables Related to Diastolic Function?*

Leandro Franzoni

.....página 628

## Artigo Original - Original Article

### **Atorvastatina Reduz o Acúmulo de Células Musculares Lisas Vasculares para Inibir a Hiperplasia Intimal pela Inibição de Via p38 MAPK em um Modelo de Enxerto de Veia em Ratos**

*Atorvastatin Reduces Accumulation of Vascular Smooth Muscle Cells to Inhibit Intimal Hyperplasia via p38 MAPK Pathway Inhibition in a Rat Model of Vein Graft*

Tianshu Chu, Molin Huang, Zhiwei Zhao, Fei Ling, Jing Cao, Jianjun Ge

.....página 630

## Minieditorial - Short Editorial

### **Influência da Atorvastatina na Hiperplasia Intimal em Modelo Experimental**

*Influence of Atorvastatin on Intimal Hyperplasia in the Experimental Model*

Mariana Gatto, Luana Urbano Pagan, Gustavo Augusto Ferreira Mota

.....página 637

## Artigo Original - Original Article

### **O Impacto da Aptidão Cardiorrespiratória no Paradoxo da Obesidade em Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida**

*Impact of Cardiorespiratory Fitness on the Obesity Paradox in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*

Rita Ilhão Moreira, Tiago Pereira Silva, António Valentim Gonçalves, Joana Feliciano, Pedro Rio, Rui Soares, Rui Cruz Ferreira

.....página 639

## Minieditorial - Short Editorial

### O Paradoxo da Obesidade na Insuficiência Cardíaca Depende da Aptidão Cardiorrespiratória?

*Is the Obesity Paradox in Heart Failure Dependent on Cardiorespiratory Fitness?*

Jari A. Laukkanen e Setor K. Kunutsor

.....página 646

## Artigo Original - Original Article

### Um Olhar sobre o Stress nas Mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio

*Stress in Women with Acute Myocardial Infarction: A Closer Look*

Karine Schmidt, Aline da Silva Lima, Kelly Rocha Schmitt, Maria Antonieta Moraes, Marcia Moura Schmidt

.....página 649

## Minieditorial - Short Editorial

### Estresse, Mulheres e Infarto Agudo do Miocárdio: O que se Sabe?

*Stress, Women and Acute Myocardial Infarction: What is known?*

José Henrique Cunha Figueiredo

.....página 658

## Artigo Original - Original Article

### Valor Prognóstico da Troponina T e do Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes Internados por COVID-19

*Prognostic Value of Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized for COVID-19*

Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior, Fabricio Braga, José Kezen Jorge, Gustavo Freitas Nobre, Marcelo Kalichshtein, Paula de Medeiros Pacheco de Faria, Bruno Bussade, Guilherme Loures Penna, Vitor Oliveira Alves, Marcella Alecrim Pereira, Paula de Castro Gorgulho, Milena Rego dos Santos Espelta de Faria, Luis Eduardo Drumond, Fabrini Batista Soares Carpinete, Ana Carolina Lessa Brandão Neno, Augusto César de Araújo Neno

.....página 660

## Minieditorial - Short Editorial

### Troponina Cardíaca como Preditor de Injúria Miocárdica e Mortalidade por COVID-19

*Cardiac Troponin as a Predictor of Myocardial Injury and Mortality from COVID-19*

Jorge Henrique Paiter Nascimento, Bruno Ferraz de Oliveira Gomes, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

.....página 667

## Artigo Original - Original Article

### Efeito do Diterpeno Manool sobre a Pressão Arterial e Reatividade Vascular em Ratos Normotensos e Hipertensos

*Effect of Diterpene Manool on the Arterial Blood Pressure and Vascular Reactivity in Normotensive and Hypertensive Rats*

Ariadne Santana e Neves Monteiro, Debora Ribeiro Campos, Agnes Afrodite Sumarelli Albuquerque, Paulo Roberto Barbosa Evora, Luciana Garros Ferreira, Andrea Carla Celotto

.....página 669

## Minieditorial - Short Editorial

### Efeitos Cardiovasculares do Diterpeno Manool em Ratos Normotensos e Hipertensos

*Cardiovascular Effects of the Diterpene Manool in Normotensive and Hypertensive Rats*

Carlos Henrique Castro e Carolina Nobre Ribeiro Pontes

.....página 678

## Artigo Original - Original Article

### **Predição do Mapa de Estresse em Aorta Ascendente: Otimização da Posição Coaxial no Implante Valvar Aórtico Percutâneo**

*Prediction of Stress Map in Ascending Aorta - Optimization of the Coaxial Position in Transcatheter Aortic Valve Replacement*

Diego Celis, Bruno Alvares de Azevedo Gomes, Ivan Ibanez, Pedro Nieckele Azevedo, Pedro Soares Teixeira, Angela Ourivio Nieckele

..... página 680

## Minieditorial - Short Editorial

### **Análise Computacional da Dinâmica dos Fluídos na Substituição da Valva Aórtica Transcateter**

*Computational Analysis of Fluid Dynamics in the Transcatheter Aortic Valve Replacement*

Marco A. Gutierrez

..... página 688

## Artigo de Revisão - Review Article

### **Farmacogenômica e Doença Cardiovascular: Onde Estamos e Para Onde Vamos**

*Pharmacogenomics and Cardiovascular Disease: Where are We and Where do We go from Here?*

Ricardo Stein, Thaís Beuren, Luis Ramudo Cela, Filipe Ferrari

..... página 690

## Carta Científica - Research Letter

### **Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada**

*ACE2 Expression and Risk Factors for COVID-19 Severity in Patients with Advanced Age*

Caio de Assis Moura Tavares, Thiago Junqueira Avelino-Silva, Gil Benard, Francisco Akira Malta Cardozo, Juliana Ruiz Fernandes, Adriana Castello Costa Girardi, Wilson Jacob Filho

..... página 701

## Carta Científica - Research Letter

### **COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?**

*COVID-19, Renin-Angiotensin System, Angiotensin-Converting Enzyme 2, and Nicotine: What is the Interrelation?*

Jaqueline Ribeiro Scholz, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, José Francisco Kerr Saraiva, Fernanda Consolim Colombo

..... página 708

## Carta Científica - Research Letter

### **Segurança dos Procedimentos da Cardiologia Intervencionista na Síndrome Coronariana Crônica durante a Pandemia de COVID-19**

*Safety of Interventional Cardiology Procedures in Chronic Coronary Syndrome during the COVID-19 Pandemic*

Esmeraldi Ferreira, Thales Siqueira Alves, Ricardo Mourilhe-Rocha, Ana Luiza Iannarella Lacerda, Felipe Neves Albuquerque, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Daniel Xavier de Brito Setta, Roberto Esporcatte, Denilson Campos Albuquerque

..... página 712

## Comunicação Breve - *Brief Communication*

### **Problemas Relacionados à Trombocitopenia em Pacientes com Fibrilação Atrial Concomitante que Necessitam de Prevenção Antitrombótica: Um Estudo de Coorte Retrospectivo**

*Thrombocytopenia-Related Problems in Patients with Concomitant Atrial Fibrillation Requiring Antithrombotic Prevention: A Retrospective Cohort Study*

Renato De Vecchis, Andrea Paccone, Silvia Soreca

..... página 717

## Carta ao Editor - *Letter to the Editor*

### **Evolução Temporal da Análise de Resultados do Emprego do iFR**

*Temporal Evolution of the iFR (Instantaneous Wave-Free Ratio) Employment Results Analysis*

Maria Cristina Meira Ferreira e Gláucia Maria Moraes de Oliveira

..... página 719

## Atualização - *Update*

### **Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020**

*Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease – 2020*

Flavio Tarasoutchi, Marcelo Westerlund Montera, Auristela Isabel de Oliveira Ramos, Roney Orismar Sampaio, Vitor Emer Egypto Rosa, Tarso Augusto Duenhas Accorsi, Antonio de Santis, João Ricardo Cordeiro Fernandes, Lucas José Tachotti Pires, Guilherme S. Spina, Marcelo Luiz Campos Vieira, Paulo de Lara Lavitola, Walkíria Samuel Ávila, Milena Ribeiro Paixão, Tiago Bignoto, Dorival Júlio Della Togna, Evandro Tinoco Mesquita, William Antônio de Magalhães Esteves, Fernando Atik, Alexandre Siciliano Colafranceschi, Valdir Ambrósio Moises, Alberto Takeshi Kiyose, Pablo M. A. Pomerantzeff, Pedro A. Lemos, Fabio Sandoli de Brito Junior, Clara Weksler, Carlos Manuel de Almeida Brandão, Robinson Poffo, Ricardo Simões, Salvador Rassi, Paulo Ernesto Leães, Ricardo Mourilhe-Rocha, José Luiz Barros Pena, Fabio Biscegli Jatene, Márcia de Melo Barbosa, Alexandre Abizaid, Henrique Barbosa Ribeiro, Fernando Bacal, Carlos Eduardo Rochitte, José Honório de Almeida Palma da Fonseca, Samira Kaissar Nasr Ghorayeb, Marcelo Antonio Cartaxo Queiroga Lopes, Salvador Vicente Spina, Ricardo H. Pignatelli, José Francisco Kerr Saraiva

..... página 720

## Posicionamento - *Image*

### **Posicionamento – Protocolo de Reconexão dos Serviços de Cardiologia com os Pacientes Durante a Pandemia de COVID-19 – 2020**

*Statement – Protocol for the Reconnection of Cardiology Services with Patients During the COVID-19 Pandemic – 2020*

Marcio Sommer Bittencourt, Giuliano Generoso, Pedro Henrique M. Craveiro de Melo, Driele Peixoto Érique José Farias Peixoto de Miranda, Evandro Tinoco Mesquita, Andréa Araujo Brandão, José Francisco Kerr Saraiva, Silvio Henrique Barberato, Fernando Bacal, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

..... página 776

## Errata - *Erratum*

..... página 800



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

## Sociedade Brasileira de Cardiologia

### Presidente

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

### Vice-Presidente

Celso Amodeo

### Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

### Diretor Científico

Fernando Bacal

### Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

### Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

### Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

### Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

### Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

### Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

### Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

### Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

### Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

### Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

### Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

### Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

### Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

### Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

### Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

### Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

### Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

### Coordenador de Normatizações e Diretrizes

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 4, Outubro 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](mailto:arquivos@cardiol.br)

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

SciELO: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

### **Departamento Comercial**

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: [comercialsp@cardiol.br](mailto: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](http://www.arquivosonline.com.br)



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da  
**Educação**

Ministério da  
**Ciência e Tecnologia**



## Recentes Avanços na Pesquisa Experimental em Cardiologia

### Overview of Recent Advances in Experimental Cardiovascular Research

Luana U. Pagan,<sup>1</sup> Mariana J. Gomes,<sup>2</sup> Marina P. Okoshi<sup>1</sup>

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>1</sup> Botucatu, SP - Brasil

Brigham and Women's Hospital - Harvard Medical School,<sup>2</sup> Boston, MA - EUA

A pesquisa básica é de grande importância para fomentar e ampliar o conhecimento nas mais diversas áreas. A prática da cardiologia clínica modificou-se substancialmente em resposta aos avanços das pesquisas experimentais das últimas décadas, as quais possibilitaram maior entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos nas doenças cardiovasculares. Consequentemente, novas ferramentas foram introduzidas para diagnóstico e novos fármacos tiveram suas indicações definidas para o tratamento das doenças cardiovasculares.<sup>1</sup>

A observação dos artigos publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia nos últimos anos mostra grande avanço da produção científica na área básica, tanto de artigos originários de investigadores brasileiros como de pesquisadores de várias nações. Adicionalmente, verifica-se a diversidade de origem da produção científica nacional relacionada a campos do conhecimento; na última década, o jornal teve expressivo aumento da quantidade de artigos de áreas como educação física, fisioterapia, nutrição, biologia e biomedicina, dentre outras. Neste editorial, comentaremos sobre estudos recentemente publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia na área de pesquisa básica.

A prática de exercícios tem sido considerada cada vez mais importante na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares, particularmente quando se leva em conta o envelhecimento da população.<sup>2</sup> Consequentemente, o papel do exercício físico na evolução das doenças cardiovasculares teve destaque na produção científica nacional e internacional nos últimos anos. Artigos recentemente publicados nos ABC mostraram que o exercício físico contribui para o equilíbrio redox e inflamatório no coração em situações de agressão sistêmica, como a obesidade<sup>3</sup> e a ovariectomia associada a nocaute do receptor da lipoproteína de baixa densidade.<sup>4</sup> Além disso, foi relatado que, na cardiopatia diabética, o exercício estimula a angiogênese miocárdica.<sup>5</sup> Mesmo atividades consideradas passivas, como a vibração de corpo inteiro, tiveram efeitos benéficos em ratos, como o aumento da tolerância à isquemia miocárdica.<sup>6</sup> O conjunto dos

resultados contribui para o entendimento dos mecanismos pelos quais o exercício tem efeitos benéficos na prevenção e no tratamento das doenças cardiovasculares.

Terapia nutricional é outra estratégia extensamente abordada na cardiologia.<sup>7</sup> Um estudo recentemente publicado destacou os efeitos antioxidantes do açaí e a melhora do metabolismo energético no modelo global de isquemia-reperusão em ratos, que foram independentes de alterações na função ventricular esquerda.<sup>8</sup> Outro componente avaliado experimentalmente foi a gordura. Muniz et al.<sup>9</sup> observaram que dieta rica em banha aumenta o peso corporal sem, no entanto, levar a dislipidemia em ratos. Por outro lado, alimentação rica em banha e em colesterol induz dislipidemia e danos graves ao fígado.<sup>9</sup>

Além das potenciais estratégias não farmacológicas descritas, novas indicações de medicamentos foram contempladas nos estudos publicados nos ABC. Ramezani-Aliakbari et al.<sup>10</sup> avaliaram o uso da trimetazidina em ratos com cardiomiopatia diabética. O fármaco, comumente utilizado para melhorar o metabolismo miocárdico na insuficiência coronariana, reduziu o grau de hipertrofia miocárdica e melhorou parâmetros eletrocardiográficos e de função ventricular. Outro medicamento avaliado foi o losartan, um bloqueador do receptor tipo 1 da angiotensina II, que melhorou a função miocárdica de ratos com obesidade induzida por dieta.<sup>11</sup>

No campo da revascularização miocárdica, foi observado que a administração de rapamicina em combinação com  $\alpha$ -cianoacrilato foi superior para manter a patência vascular ao uso isolado de cada um dos fármacos em enxertos vasculares de ratos.<sup>12</sup> Os efeitos positivos pareceram ligados a diminuição do espessamento intimal, da proliferação celular e da resposta inflamatória no enxerto.<sup>12</sup>

Finalmente, foram publicados estudos relacionados à investigação de fatores agravantes de doenças cardiovasculares. Vassallo et al.<sup>13</sup> observaram que a exposição ao mercúrio agrava a hipertensão arterial sistêmica e aumenta a atividade plasmática da enzima conversora da angiotensina e o estresse oxidativo miocárdico de ratos espontaneamente hipertensos. Outro fator de risco para doenças cardiovasculares abordado foi o estresse físico,<sup>14,15</sup> cuja indução durante o período pré-natal resultou em alterações sexo-específicas na expressão gênica de receptores adrenérgicos  $\beta 1$  da prole adulta de ratos.<sup>14</sup> Por outro lado, a aplicação de estresse físico 60 minutos antes da indução de isquemia-reperusão teve efeitos benéficos, como a redução da área do infarto e a melhora da função ventricular em ratos.<sup>15</sup>

Apesar do aumento nas informações sobre vias de sinalização moduladas pelo exercício físico, dos efeitos sistêmicos e cardiovasculares de diferentes terapias nutricionais

### Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/tendências; Exercício; Insuficiência Cardíaca; Mecanismos Moleculares/tendências; Domínios Científicos; Atividades Científicas e Tecnológicas/tendências.

**Correspondência:** Marina P. Okoshi •

Faculdade de Medicina de Botucatu - Rubião Junior, S/N. CEP 18618-687, Botucatu, SP - Brasil  
E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200835>

e dos novos usos de fármacos para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, ainda há um longo caminho até que o conhecimento possa ser incorporado à prática clínica. Espera-se que o avanço na medicina translacional possa contribuir para a redução do tempo entre o conhecimento básico e sua aplicação clínica. Para isso, os Arquivos Brasileiros de Cardiologia têm importante papel na publicação de artigos com relevância e importância científica em todas as áreas do conhecimento relacionadas à cardiologia. Adicionalmente, o

periódico tem promovido a interprofissionalização e o debate científico de qualidade, integrando diferentes profissionais envolvidos na prevenção e nos cuidados de doenças do sistema cardiovascular.

## Agradecimentos

FAPESP (Proc. n. 2018/07048-2) e CNPq (Proc. n. 310876/2018-4).

## Referências

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9):e139-e596.
2. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD, Lima AR, et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget* 2017; 8(12): 20428-20440.
3. Effting PS, Brescianini SMS, Sorato HR, Fernandes BB, Fidelis GDSP, Silva PR, et al. Resistance exercise modulates oxidative stress parameters and TNF- $\alpha$  content in the heart of mice with diet-induced obesity. *Arq Bras Cardiol* 2019; 112(5): 545-552.
4. Brianezi L, Ornelas E, Gehrke FS, Fonseca FLA, Alves BCA, Sousa LVA, et al. Effects of physical training on the myocardium of ovariectomized LDLR knockout mice: MMP 2/9, collagen I/III, inflammation and oxidative stress. *Arq Bras Cardiol* 2020; 114(1): 100-105.
5. Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Alihemmati A, Khamaneh A, Ghyasi R, et al. The effect of garlic and voluntary exercise on cardiac angiogenesis in diabetes: the role of MiR-126 and MiR-210. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(2):154-62.
6. Shekarforoush S, Naghii MR. Whole-body vibration training increases myocardial salvage against acute ischemia in adult male rats. *Arq Bras Cardiol* 2019; 112(1): 32-37.
7. Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Appel LJ, Kris-Etherton PM, Meyer KA, et al. American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(3):e39-e53.
8. Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Santos PP, Gonçalves A, Fernandes AA, et al. Euterpe oleracea mart. (açai) reduces oxidative stress and improves energetic metabolism in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(1):78-86.
9. Muniz LB, Alves-Santos AM, Camargo F, Martins DB, Celes MRN, Naves MMV. High-lard and high-cholesterol diet, but not high-lard diet, leads to metabolic disorders in a modified dyslipidemia model. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(5):896-902.
10. Ramezani-Aliakbari F, Badavi M, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A. The effects of trimetazidine on QT-interval prolongation and cardiac hypertrophy in diabetic rats. *Arq Bras Cardiol* 2019; 112(2): 173-178.
11. Oliveira Jr AS, Muzili NA, Carvalho MR, Ota GE, Morais CS, Vieira LFC, Ortiz MO, Campos DHS, Cezar MDM, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Martinez PF. AT1 receptor blockade improves myocardial functional performance in obesity. *Arq Bras Cardiol* 2020; 115: 17-28.
12. Tianshu-Chu, Congrong-Gao, Zhiwei-Zhao, Fei-Ling, Ayu-Sun, Yuanbiao-Zheng, et al. Rapamycin combined with  $\alpha$ -cyanoacrylate contributes to inhibiting intimal hyperplasia in rat models. *Arq Bras Cardiol* 2019; 112(1): 3-10.
13. Vassallo DV, Simões MR, Giuberti K, Azevedo BF, Ribeiro Junior RF, Salaices M, et al. Effects of chronic exposure to mercury on angiotensin-converting enzyme activity and oxidative stress in normotensive and hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(4):374-80.
14. Jevdjovic T, Dakic T, Kopanja S, Lakic I, Vujovic P, Jasic N, et al. Sex-related effects of prenatal stress on region-specific expression of monoamine oxidase A and  $\beta$  adrenergic receptors in rat hearts. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(1):67-75.
15. Imani A, Parsa H, Chookalaei LG, Rakhshan K, Golnazari M, Faghihi M. Acute physical stress preconditions the heart against ischemia/reperfusion injury through activation of sympathetic nervous system. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(3):401-8.



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

# Impacto Atual da Circulação Extracorpórea na Cirurgia de Revascularização Miocárdica no Estado de São Paulo

*Current Impact of Cardiopulmonary Bypass in Coronary Artery Bypass Grafting in São Paulo State*

Gabrielle Barbosa Borgomoni,<sup>1</sup> Omar Asdrúbal Vilca Mejía,<sup>1,2</sup> Bianca Maria Maglia Orlandi,<sup>1</sup> Maxim Goncharov,<sup>1</sup> Luiz Augusto Ferreira Lisboa,<sup>1</sup> Pedro Henrique Conte,<sup>3</sup> Marco Antonio Praca Oliveira,<sup>3</sup> Alfredo Inácio Fiorelli,<sup>1</sup> Orlando Petrucci Junior,<sup>4</sup> Marcos Grandim Tiveron,<sup>5</sup> Luís Alberto de Oliveira Dallan,<sup>1</sup> Fabio Biscegli Jatene<sup>1</sup>

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas - Instituto do Coração,<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Hospital Samaritano Paulista,<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

Beneficência Portuguesa de São Paulo,<sup>3</sup> São Paulo, SP - Brasil

Universidade Estadual Campinas FCM Unicamp - Faculdade de Ciências Médicas,<sup>4</sup> Campinas, SP - Brasil

Hospital Santa Casa de Misericórdia Marília,<sup>5</sup> Marília, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Resultados prévios com o uso de circulação extracorpórea (CEC) geram dificuldades na escolha do melhor tratamento para cada paciente na cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) no contexto atual.

**Objetivo:** Avaliar o impacto da CEC no cenário atual da CRM no estado de São Paulo.

**Métodos:** Foram analisados 2.905 pacientes submetidos à CRM de forma consecutiva em 11 centros do estado de São Paulo pertencentes ao Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular (REPLICCAR) I. Dados perioperatórios e de seguimento foram colocados via *on-line* por especialistas treinados e capacitados em cada hospital. Foram analisadas as associações das variáveis perioperatórias com o tipo de procedimento (com ou sem CEC) e com os desfechos. A mortalidade esperada foi calculada por meio do EuroSCORE II (ESII). Os valores de *p* menores de 5% foram considerados significativos.

**Resultados:** Não houve diferença significativa em relação à idade dos pacientes entre os grupos (*p*=0,081). Dentre os pacientes, 72,9% eram de sexo masculino; 542 pacientes foram operados sem CEC (18,7%). Das características pré-operatórias, pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio (*p*=0,005) e disfunção ventricular (*p*=0,031) foram operados com CEC; no entanto, pacientes de emergência ou em classe funcional New York Heart Association (NYHA) IV foram operados sem CEC (*p*<0,001). O valor do ESII foi semelhante para ambos os grupos (*p*=0,427). Na CRM sem CEC, houve preferência pelo uso do enxerto radial (*p*<0,001) e com CEC pela artéria mamária direita (*p*<0,001). No pós-operatório, o uso de CEC esteve associado com reoperação por sangramento (*p*=0,012).

**Conclusão:** Atualmente, no REPLICCAR, reoperação por sangramento foi o único desfecho associado ao uso da CEC na CRM. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):595-601)

**Palavras-chave:** Circulação Extracorpórea; Fatores de Risco; Revascularização Miocárdica; Epidemiologia; Mortalidade Hospitalar; Cuidados Pós-Operatórios; Morbidade.

## Abstract

**Background:** Previous results on the use of cardiopulmonary bypass (CPB) have generated difficulties in choosing the best treatment for each patient undergoing myocardial revascularization surgery (CABG) in the current context.

**Objective:** Evaluate the current impact of CPB in CABG in São Paulo State.

**Methods:** A total of 2905 patients who underwent CABG were consecutively analyzed in 11 São Paulo State centers belonging to the São Paulo Registry of Cardiovascular Surgery (REPLICCAR) I. Perioperative and follow-up data were included online by trained specialists in each hospital. Associations of the perioperative variables with the type of procedure and with the outcomes were analyzed. The study outcomes were morbidity and operative mortality. The expected mortality was calculated using EuroSCORE II (ESII). The values of *p* <5% were considered significant.

Omar Asdrúbal Vilca Mejía •

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas - Instituto do Coração (INCOR). Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, número 44, bloco II - 2º andar, sala 11 CEP- 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil.

E-mail: omar.mejia@incor.com.usp.br

Artigo recebido em 13/03/2019, revisado em 12/08/2019, aceito em 18/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190145>

**Results:** There were no significant differences concerning the patients' age between the groups ( $p=0.081$ ). 72.9% of the patients were males. Of the patients, 542 underwent surgery without CPB (18.7%). Of the preoperative characteristics, patients with previous myocardial infarction ( $p=0.005$ ) and ventricular dysfunction ( $p=0.031$ ) underwent surgery with CPB. However, emergency or New York Heart Association (NYHA) class IV patients underwent surgery without CPB ( $p<0.001$ ). The ESI value was similar in both groups ( $p=0.427$ ). In CABG without CPB, the radial graft was preferred ( $p<0.001$ ), and in CABG with CPB the right mammary artery was the preferred one ( $p<0.001$ ). In the postoperative period, CPB use was associated with reoperation for bleeding ( $p=0.012$ ).

**Conclusion:** Currently in the REPLICAR, reoperation for bleeding was the only outcome associated with the use of CPB in CABG. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):595-601)

**Keywords:** Extracorporeal Circulation; Risk Factors; Myocardial Revascularization; Epidemiology; Hospital Mortality; Postoperative Care; Morbidity.

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

## Introdução

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) é um dos procedimentos mais estudados e, como consequência, foram alcançados excelentes resultados.<sup>1</sup> O advento da circulação extracorpórea (CEC), sem dúvidas, permitiu estabelecer a CRM como um tratamento seguro, efetivo e reproduzível; no entanto, sempre existiu uma preocupação quanto à influência da CEC na morbimortalidade.<sup>2</sup> As primeiras análises que compararam CRM com e sem CEC foram em pacientes de baixo risco e não mostraram diferença significativa.<sup>3</sup> Com o tempo, o controle da CEC passou a apresentar melhoras, e começaram a ser encontrados benefícios a curto prazo unicamente para subgrupos de maior risco.<sup>4</sup> Entretanto, estudos randomizados mais atuais que não encontraram diferenças a curto prazo revelaram problemas com a técnica sem CEC, em que apontam complicações relacionadas com a patência das anastomoses e com os maiores índices de revascularização incompleta.<sup>5-7</sup> Assim, embora existam critérios bem-definidos para indicação da CRM, a escolha da CEC continua sendo baseada no perfil clínico do paciente e na experiência do cirurgião. A oportunidade atual para a técnica sem CEC pode estar no aumento de pacientes frágeis encaminhados para CRM,<sup>8</sup> no conceito de levar o procedimento correto para o paciente correto. Por outro lado, resultados atuais da CRM com CEC mostram uma diminuição da ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE),<sup>9</sup> embora problemas com o aumento de sangramento e disfunção renal ainda persistam em pacientes de alto risco.

No Brasil, a proporção de pacientes submetidos à CRM sem CEC é variável, assim como os resultados de morbimortalidade.<sup>10</sup> A falta de uma diretriz nacional que oriente o manuseio da CEC por meio de ações dirigidas por metas, protocolos de segurança e sistemas de monitoramento em tempo real pode estar influenciando nos resultados; portanto, existe uma lacuna na nossa realidade sobre o impacto da CEC na CRM.

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto atual da prática da CEC na morbimortalidade dos pacientes submetidos à CRM do REPLICAR, o maior registro de cirurgias cardiovasculares do estado de São Paulo.

## Métodos

### Amostra

A amostra total foi de 5.222 pacientes, dos quais 2.905 foram submetidos à CRM nas 11 instituições participantes

do estudo REPLICAR.<sup>11</sup> Os pacientes foram operados consecutivamente, de novembro de 2013 a dezembro de 2016, nos seguintes hospitais:

- 1 - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)
- 2 - Beneficência Portuguesa de São Paulo
- 3 - Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
- 4 - Irmandade da Santa Casa de Piracicaba
- 5 - Irmandade da Santa Casa de São Paulo
- 6 - Hospital Paulo Sacramento de Jundiá
- 7 - Hospital Pitangueiras do Grupo Sobam
- 8 - Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
- 9 - Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
- 10 - Hospital de Base de São José do Rio Preto
- 11 - Irmandade da Santa Casa de Marília

### Critérios de Inclusão e Exclusão

#### Critérios de Inclusão

Todos os pacientes com idade  $\geq 18$  anos, operados de CRM de forma eletiva, urgência ou emergência no período estabelecido.

#### Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que realizaram, no mesmo procedimento, cirurgias associadas (incluindo valva, aorta torácica e outros) e procedimentos alternativos da insuficiência coronariana (laser, injeção de células-tronco e outros).

### Coleta, Definição e Organização dos Dados

A análise foi realizada no banco de dados do REPLICAR I. Trata-se de um registro prospectivo, multicêntrico e mandatório com coleta de dados entre novembro de 2013 e dezembro de 2016. A coleta de dados foi realizada por pessoas graduadas e treinadas para esta finalidade em cada centro participante. Os dados foram incorporados no site <http://bdcario.incor.usp.br>, por meio de quatro interfaces disponíveis: pré-operatório, intraoperatório, pós-operatório e avaliação em 30 dias. O seguimento dos pacientes foi

realizado por via telefônica. A completude e veracidade dos dados foram supervisionadas pelo comitê executivo do registro. As definições das variáveis foram adotadas a partir do EuroSCORE II, e o cálculo da mortalidade esperada no site <http://www.EuroSCORE.org/calc.html>.

Os desfechos analisados foram: morbidade (reoperação por sangramento, choque cardiogênico, AVE, infecção de sítio cirúrgico, mediastinite, pneumonia, infarto agudo do miocárdio [IAM] e insuficiência renal aguda [IRAg]) e mortalidade cirúrgica no período entre a cirurgia e a avaliação em 30 dias, ou, do contrário, até a alta hospitalar.

### Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o uso do software STATA versão 13.1 (StataCorp, Texas, USA). Para avaliar a distribuição de normalidade dos dados, foi utilizado o Teste de Shapiro Wilk. As variáveis IMC (<18,5kg/m<sup>2</sup>: baixo; 18,5 a 24,9kg/m<sup>2</sup>: normal; 25 a 29,9kg/m<sup>2</sup>: sobrepeso e; ≥30kg/m<sup>2</sup>: obesidade), classificação NYHA (I e II; III e IV), EuroSCORE II (<5% e ≥5%), hemoglobina glicosilada (≤7% e >7%), fração de ejeção (<30%; 30 a 50%; ≥50%), hematócrito (<30% e ≥30%) e creatinina (≤1,4mg/dL e >1,4mg/dL) foram categorizadas como frequências absoluta e relativa, com o intervalo de confiança binomial de 95%. Variáveis contínuas foram avaliadas quanto à diferença pelo teste de Mann Whitney, devido à distribuição dos dados. Contudo, para a comparação de categorias, utilizamos os testes qui-quadrado ou exato de Fisher. As variáveis contínuas assimétricas foram descritas através de mediana e intervalo interquartil. As variáveis de desfecho (complicações pós-operatórias) foram analisadas por meio da regressão logística univariada, e foram expressas a razão de chances (*odds ratio*) e o intervalo de confiança de 95%. Os valores de *p* menores de 5% foram considerados significativos.

### Ética e Termo de Consentimento

Este trabalho foi uma subanálise dentro do projeto intitulado “Estratificação de Risco Cirúrgico como Instrumento de Inovação em Programas em Cirurgia Cardíaca no Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo” com registro on-line nº 9696 da Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP.

### Resultados

Foram avaliados 2.905 pacientes submetidos à CRM no período de estudo. Destes, 542 (18,7%) não fizeram uso de CEC durante o procedimento. Não houve diferença significativa com relação à idade entre os grupos analisados (*p*=0,081), a mediana dos pacientes com CEC foi de 63 anos (56 a 69), e sem CEC mediana, de 64 (56 a 71); 72,9% foram do gênero masculino.

Na Tabela 1, estão descritas as características pré-operatórias dos grupos avaliados. Embora, os grupos demonstrem homogeneidade, observamos uma alta prevalência de infarto prévio do miocárdio em ambos os grupos (> de 40%), sendo significativamente maior para o grupo de pacientes escolhidos para a cirurgia com CEC (*p*=0,005). Não houve diferença

significativa em relação ao valor da mediana do EuroSCORE II (*p*=0,482) para ambos os grupos.

Na Tabela 2, podemos observar que pacientes com hemoglobina glicosilada > 7% foram operados com CEC (*p*=0,008). Quando a limitação esteve relacionada com o coração, como são os pacientes com FE<50%, eles foram escolhidos para cirurgia com CEC (*p*=0,031). O tipo de intervenção não esteve associado com valores de hematócrito e creatinina para os vários pontos de corte analisados neste estudo.

No que diz respeito aos fatores intraoperatórios, na Tabela 3, verificamos que, quando escolhida a técnica sem CEC, em relação àquela com CEC, houve maior utilização do enxerto de artéria radial (*p*<0,001) do que enxerto de artéria torácica interna direita (ATID) (*p*<0,001); no entanto, o uso de enxerto de artéria torácica interna esquerda (ATIE) não teve associação significativa (*p*=0,276) com alguma das técnicas.

Com relação aos eventos pós-operatórios, na Tabela 4, não identificamos associação significativa para a ocorrência de AVE em até 30 dias após a cirurgia, sendo a proporção semelhante entre os casos com e sem CEC (*p*=0,473). O uso da CEC não esteve relacionado com a mortalidade cirúrgica (*p*=0,761). No entanto, o uso da técnica com CEC esteve associado com reoperação por sangramento (*p*=0,001), levando a um aumento do risco de sangramento de 6,2 vezes (*B* = 1,8, IC95% 0,41-3,23).

### Discussão

Evidências mostram que a diminuição da resposta inflamatória na CRM sem CEC leva a uma redução de disfunção orgânica,<sup>2</sup> assim como menores índices de vasoplegia e lesão renal.<sup>12</sup> Neste cenário, análises retrospectivas em grandes populações confirmam uma redução significativa da morbimortalidade quando a CRM é realizada sem CEC.<sup>13,14</sup> Assim, mesmo uma análise nos quatro maiores centros dos EUA mostrou benefício quando a CRM foi realizada sem CEC, principalmente nos pacientes considerados de alto risco.<sup>15</sup> Dois estudos publicados no mesmo período, um nos EUA<sup>16</sup> e outro no Brasil,<sup>17</sup> revelaram também um maior risco de óbito nos pacientes operados com CEC em comparação aos operados sem CEC, principalmente no grupo de alto risco. Da mesma forma, uma análise de 30 anos da CRM sem CEC demonstrou uma redução significativa nos desfechos de mortalidade hospitalar, acidente cerebrovascular, complicações pós-operatórias graves, tempo de hospitalização e diminuição de custos.<sup>18</sup>

No entanto, estudos randomizados de grande impacto não mostraram diferença a favor da CRM sem CEC no que diz respeito à morbimortalidade.<sup>19-21</sup> Em nossa análise, com uma amostra atual e multicêntrica, a única diferença encontrada a favor da CRM sem CEC foi o menor número de reoperações por sangramento. Isso também foi verificado no estudo de Lamy et al.,<sup>22</sup> onde mesmo não existindo uma diferença significativa na morbimortalidade, houve uma diminuição na taxa de reoperação por sangramento. A taxa de reoperação por sangramento encontrada em nosso estudo é similar à encontrada em outro estudo,<sup>23</sup> mas, em contrapartida, a mortalidade foi 4,5 vezes maior nos pacientes que tiveram essa complicação.

Tabela 1 - Características pré-operatórias da amostra de pacientes submetidos à CRM com e sem CEC. REPLICAR, São Paulo, 2019

| CEC                                |                    |      |                  |      |              |               |
|------------------------------------|--------------------|------|------------------|------|--------------|---------------|
| Características                    | Sim<br>(n = 2.363) |      | Não<br>(n = 542) |      | IC 95%       | Valor de p    |
|                                    | N                  | %    | N                | %    |              |               |
| Idade, mediana (IIQ)               | 63 (56-69)*        |      | 64 (56-71)*      |      | 62,4 a 62,6  | 0,081†        |
| Gênero                             |                    |      |                  |      | 0,25 a 0,29  | 0,125‡        |
| Masculino                          | 1.737              | 73,5 | 381              | 70,3 |              |               |
| Feminino                           | 625                | 26,5 | 161              | 29,7 |              |               |
| Índice de massa corporal           |                    |      |                  |      | 27,3 a 27,6  | 0,809‡        |
| < 18,5                             | 14                 | 0,6  | 4                | 0,7  |              |               |
| 18,5 a 24,9                        | 709                | 30   | 173              | 31,9 |              |               |
| 25 a 29,9                          | 1.057              | 44,7 | 234              | 43,2 |              |               |
| ≥ 30                               | 583                | 24,7 | 131              | 24,2 |              |               |
| Infarto prévio do miocárdio        | 1.142              | 48,3 | 226              | 41,7 | 0,45 a 0,49  | <b>0,005‡</b> |
| Stent prévio                       | 389                | 16,5 | 98               | 18,1 | 0,15 a 0,18  | 0,363‡        |
| Cirurgia cardíaca prévia           | 36                 | 1,5  | 4                | 0,7  | 0,01 a 0,02  | 0,157‡        |
| Insulinodependente                 | 382                | 16,2 | 96               | 17,7 | 0,15 a 0,18  | 0,381‡        |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica | 17                 | 0,7  | 4                | 0,7  | 0,004 a 0,01 | 0,963‡        |
| Angina classe funcional IV         | 442                | 18,7 | 91               | 16,8 | 0,17 a 0,20  | 0,299‡        |
| NYHA                               |                    |      |                  |      | 0,32 a 0,36  | 0,917‡        |
| I e II                             | 1.562              | 66,1 | 357              | 65,9 |              |               |
| III e IV                           | 801                | 33,9 | 185              | 34,1 |              |               |
| EuroSCORE II                       |                    |      |                  |      | 0,07 a 0,09  | 0,482‡        |
| < 5%                               | 2.156              | 91,5 | 501              | 92,4 |              |               |
| ≥ 5%                               | 200                | 8,5  | 41               | 7,6  |              |               |

\*Mediana e intervalo interquartil (IIQ); †Mann Whitney; ‡Teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

A prevalência de CRM sem CEC na nossa amostra é similar aos valores relatados em outras casuísticas,<sup>24</sup> sugerindo a aderência às diretrizes na escolha da técnica e a inclusão de todos os pacientes no registro. Na análise, também foi evidenciado que, quando as limitações cirúrgicas estiveram relacionadas à manipulação do coração, como infarto prévio e/ou disfunção ventricular, a equipe tendeu a escolher a técnica com CEC. No entanto, bons resultados também foram encontrados quando operados sem CEC.<sup>25</sup> Por outro lado, quando as limitações estiveram relacionadas com a gravidade do paciente, tipo NYHA IV ou estado de emergência, a escolha foi pela técnica sem CEC. Isso corrobora com estudos que mostram uma preferência pela CRM sem CEC nos pacientes instáveis.<sup>26</sup> A maior utilização da artéria radial na CRM sem CEC pode ser explicada pelo menor tempo para obtenção do enxerto em relação à dupla mamária principalmente nos quadros agudos.

Cantero et al.,<sup>27</sup> publicaram uma mortalidade hospitalar de 4,3% e 4,7%, respectivamente, no grupo sem CEC e com CEC ( $p=0,92$ ), similar aos valores encontrados no nosso estudo ( $p=0,76$ ). No entanto, diferentemente do nosso estudo, eles

encontraram nos pacientes operados sem CEC um menor índice de complicações em relação ao infarto ( $p=0,02$ ) e ao uso de balão intra-aórtico ( $p=0,01$ ).

Neste estudo, não encontramos correlação significativa no que diz respeito ao gênero feminino com maiores índices de desfechos negativos. Como descrito por Sá et al.,<sup>28</sup> isso talvez esteja relacionado com o tamanho amostral dos diferentes estudos.

Os escores de risco são instrumentos de predição que ajudam pacientes e profissionais da saúde na tomada de decisões sobre o provável risco de complicações ou óbito. Em um estudo realizado no InCor-HC-FMUSP, foi encontrado um ponto de corte para o EuroSCORE e o 2000BP que ajudaria na tomada de decisões para o uso ou não da CEC na CRM.<sup>17</sup> Em nosso estudo, foi utilizado o EuroSCORE II, o mesmo que subestimou a nossa mortalidade observada, o que contraindica sua utilização para a tomada de decisões na amostra estudada. Isso confirma as orientações da última diretriz europeia, em que o uso atual do ESII para predição de mortalidade após CRM fica contraindicado.<sup>29</sup>

**Tabela 2 - Avaliação pré-operatória da amostra de pacientes submetidos à CRM com e sem CEC. REPLICAR, São Paulo, 2019**

| CEC                            |                |      |               |      |             |            |
|--------------------------------|----------------|------|---------------|------|-------------|------------|
| Exames pré                     | Sim (n = 2363) |      | Não (n = 542) |      | IC 95%      | Valor de p |
|                                | n              | %    | N             | %    |             |            |
| <b>Hemoglobina glicosilada</b> |                |      |               |      | 6,6 a 6,9   | 0,008‡     |
| ≤ 7%                           | 784            | 68,0 | 159           | 77,0 |             |            |
| > 7%                           | 369            | 32,0 | 47            | 23,0 |             |            |
| <b>Fração de ejeção</b>        |                |      |               |      | 56,5 a 57,3 | 0,031‡     |
| < 30%                          | 36             | 1,5  | 4             | 0,7  |             |            |
| 30 a 50%                       | 474            | 20,1 | 87            | 16,1 |             |            |
| ≥ 50%                          | 1853           | 78,4 | 451           | 83,2 |             |            |
| <b>Hematócrito</b>             |                |      |               |      | 39,9 a 40,3 | 0,218‡     |
| ≥ 30%                          | 2284           | 96,7 | 518           | 95,6 |             |            |
| < 30%                          | 79             | 3,3  | 24            | 4,4  |             |            |
| <b>Creatinina</b>              |                |      |               |      | 1,1 a 1,2   | 0,651‡     |
| ≤ 1,4 mg/dL                    | 2049           | 86,7 | 466           | 86,0 |             |            |
| > 1,4 mg/dL                    | 314            | 13,3 | 76            | 14,0 |             |            |

‡Teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

**Tabela 3 - Fatores intraoperatórios da amostra de pacientes submetidos à CRM com e sem CEC. REPLICAR, São Paulo, 2019**

| CEC             |                |      |               |      |             |            |
|-----------------|----------------|------|---------------|------|-------------|------------|
| Intraoperatório | Sim (n = 2363) |      | Não (n = 542) |      | IC 95%      | Valor de p |
|                 | n              | %    | n             | %    |             |            |
| ATIE            | 2.221          | 94   | 516           | 95,2 | 0,93 a 0,95 | 0,276‡     |
| ATID            | 282            | 11,9 | 30            | 5,5  | 0,09 a 0,12 | <0,001‡    |
| Radial          | 134            | 5,7  | 114           | 21   | 0,08 a 0,1  | <0,001‡    |

‡Teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

**Tabela 4 - Regressão logística univariada de complicações pós-operatórias da amostra de pacientes submetidos a cirurgia de Revascularização do Miocárdio com e sem CEC. REPLICAR, São Paulo, 2019**

| Desfechos clínicos e mortalidade | Uso de CEC     |               |      | IC95%       | Valor de p |
|----------------------------------|----------------|---------------|------|-------------|------------|
|                                  | Sim (n = 2363) | Não (n = 542) | OR   |             |            |
| Reoperação por sangramento       | 53 (2,2)       | 2 (0,4)       | 6,2  | 1,5 a 25,5  | 0,012      |
| Choque cardiogênico              | 77 (3,3)       | 20 (3,7)      | 0,88 | 0,53 a 1,45 | 0,614      |
| AVE                              | 19 (0,8)       | 5 (0,9)       | 0,87 | 0,32 a 2,3  | 0,784      |
| Infecção do sítio cirúrgico      | 286 (12,1)     | 55 (10,2)     | 1,2  | 0,9 a 1,7   | 0,203      |
| Mediastinite                     | 16 (0,7)       | 6 (1,1)       | 0,61 | 0,24 a 1,6  | 0,303      |
| Pneumonia                        | 163 (6,9)      | 30 (5,5)      | 1,3  | 0,85 a 1,89 | 0,251      |
| IAM                              | 38 (1,6)       | 12 (2,2)      | 0,72 | 0,37 a 1,4  | 0,330      |
| IRAg                             | 118 (5,0)      | 32 (5,9)      | 0,84 | 0,56 a 1,25 | 0,338      |
| Óbito                            | 102 (4,3)      | 25 (4,6)      | 0,93 | 0,57 a 1,46 | 0,761      |

OR: Odds ratio; AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRAg: insuficiência renal aguda.

## Artigo Original

As limitações deste estudo foram: (1) a influência das variações no manuseio da CEC e dos protocolos sem CEC utilizados em cada centro participante não foi analisada. (2) Não foram analisados aspectos importantes, como o uso de antiagregantes plaquetários e o uso de antifibrinolíticos nos pacientes submetidos à CRM. No entanto, sabemos que o uso de protocolos seguindo as evidências atuais têm reduzido consideravelmente o aumento do risco de sangramento.<sup>30,31</sup>

Em resumo, ensaios clínicos randomizados não encontraram, em curto prazo, reduções na morbidade e mortalidade demonstradas nos estudos observacionais quando a CRM foi realizada sem CEC. No futuro, o uso de uma CEC mais monitorada e em tempo real, incluindo gasometria *on-line* e terapia dirigida por metas, pode ressaltar as vantagens do uso da CEC. Finalmente, é importante reiterar que o estado da arte atual é que grupos multidisciplinares definam e escolham a técnica correta para o paciente certo.

## Conclusão

Pacientes escolhidos para CRM com CEC, foram os mais estáveis clinicamente, porém, os com pior função ventricular em comparação aos operados sem CEC. A reoperação por sangramento foi o único desfecho associado à prática atual da CEC na CRM no estado de São Paulo; contudo, tal complicação não influenciou no aumento do número de óbitos.

## Referências

1. LaPar DJ, Filardo G, Crosby IK, Speir AM, Rich JB, Kron IL, et al. The challenge of achieving 1% operative mortality for coronary artery bypass grafting: a multi-institution Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2686–96.
2. Weiland AP, Walker WE. Physiologic principles and clinical sequelae of cardiopulmonary bypass. *Heart Lung.* 1986;15(1):34–9.
3. Buffolo E, Andrade JCS, Succì JE, Leão LEV, Branco JNR, Cueva C, et al. Direct myocardial revascularization without extra-corporeal circulation: results in 391 patients. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1986;1(1):32–9.
4. Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, O'Brien S, Peterson ED, Kilgo P, et al. Off-pump techniques benefit men and women and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1447–56.
5. Angelini GD, Culliford L, Smith DK, Hamilton MC, Murphy GJ, Ascione R, et al. Effects of on- and off-pump coronary artery surgery on graft patency, survival and quality of life: long term follow-up of two randomised controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):295–303.
6. Legare JF, Buth KJ, King S, Wood J, Sullivan JA, Hancock Friesen C, et al. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation.* 2004;109(7):887–92.
7. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361:1827–37.
8. Mejia OAV, Sá MPBO, Deininger MO, Dallan LRP, Segalote RC, Oliveira MAP, et al. Off-pump versus On-pump Coronary Artery Bypass Grafting in Frail Patients: Study Protocol for the FRAGILE Multicenter Randomized Controlled Trial. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32(5):428–34.

## Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Borgomoni GB, Mejia OAV, Lisboa LAF, Conte PH, Oliveira MAP, Petrucci Junior O, Tiveron M; Obtenção de dados: Borgomoni GB, Mejia OAV, Conte PH, Oliveira MAP, Petrucci Junior O, Tiveron M, Dallan LAO, Jatene FB; Análise e interpretação dos dados: Borgomoni GB, Mejia OAV, Goncharov M, Lisboa LAF, Conte PH, Oliveira MAP, Fiorelli AI, Petrucci Junior O, Tiveron M, Dallan LAO; Análise estatística: Borgomoni GB, Mejia OAV, Orlandi BMM, Goncharov M; Redação do manuscrito: Borgomoni GB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mejia OAV, Lisboa LAF, Dallan LAO, Jatene FB.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo FAPESP.

## Vinculação Acadêmica

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

9. Tarakji KG, Sabik JF 3rd, Bhudia SK, et al. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA.* 2011;305(4):381–90.
10. Piegas, L S, Bittar OJN, HaddadN. Myocardial Revascularization Surgery (MRS). Results from National Health System (SUS). *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):555–60.
11. Mejia OAV, Lisboa LAF, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, Trindade EM, Jatene FB, et al. Heart surgery programs innovation using surgical risk stratification at the São Paulo State Public Healthcare System: SP-SCORE-SUS STUDY. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013;28(2):263–9.
12. Hossne Junior NA, Miranda M, Monteiro MR, Branco JNR, Vargas GF, Pestana JOMA, et al. Cardiopulmonary bypass increases the risk of vasoplegic syndrome after coronary artery bypass grafting in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(4):482–8.
13. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation.* 2007;116(10):1145–52.
14. Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, O'Brien S, Peterson ED, Kilgo P, et al. Off-pump techniques benefit men and women and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1447–56.
15. Mack MJ, Pfister A, Bachand D, Emery R, Magee MJ, Connolly M, et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):167–73.
16. Polomsky M, He X, O'Brien SM, Puskas JD. Outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: impact of preoperative risk. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(5):1193–8.

17. Mejia OA, Lisboa LA, Puig LB, Moreira LF, Dallan LA, Jatene FB. On-pump or off-pump? Impact of risk scores in coronary artery bypass surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(4):503-11.
18. Buffolo E, Lima RC, Salerno TA. Myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass: historical background and thirty-year experience. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(3):3-7.
19. Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel DA, Gluud C. Clinical outcomes in randomized trials of off- vs. on-pump coronary artery bypass surgery: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2601-16.
20. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al.. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1827-37.
21. Diegeler A, Borgermann J, Kappert V, Breuer M, Boning A, Ursulescu A, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1189-98.
22. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1489-97.
23. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(6):583-90.
24. Bakaeen FG, Shroyer AL, Gammie JS, Sabik JF, Cornwell LD, Coselli JS, et al. Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(3):856-3.
25. Caputti GM, Palma JH, Gaia DF, Buffolo E. Off-pump coronary artery bypass surgery in selected patients is superior to the conventional approach for patients with severely depressed left ventricular function. *Clinics.* 2011;66(12):2049-53.
26. Fattouch K, Guccione F, Dioguardi P, Sampognaro R, Corrado E, Caruso M, et al. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 137(3):650-6.27.
27. Cantero MA, Almeida RM, Galhardo R. Analysis of immediate results of on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(1):38-44.
28. Sá MPBO, Lima LP, Rueda FG, Escobar RR, Cavalcanti PEF, Thé ECS, et al. Estudo comparativo entre cirurgia de revascularização miocárdica com e sem circulação extracorpórea em mulheres. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(2):238-44.
29. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018;40(2):87-165.
30. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1693-701.
31. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(2):136-48.



## Circulação Extracorpórea na Cirurgia de Revascularização do Miocárdio no Estado de São Paulo. O Estudo REPLICCAR

*Cardiopulmonary bypass in Myocardial Revascularization Surgery in the State of São Paulo. REPLICCAR Study*

Paulo Roberto B. Evora<sup>1</sup> 

Departamento de Cirurgia e Anatomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Impacto Atual da Circulação Extracorpórea na Cirurgia de Revascularização Miocárdica no Estado de São Paulo

Se a revascularização do miocárdio deve ser realizada com ou sem o uso de circulação extracorpórea, chamada de CRM sem CEC e com CEC, ainda é uma questão em debate. Intuitivamente, evitar o *bypass* cardiopulmonar parece benéfico, pois a resposta inflamatória sistêmica da circulação extracorpórea é omitida. Mesmo assim, nenhum ensaio randomizado único foi capaz de provar que a CRM sem CEC é superior à CRM com CEC no que diz respeito aos desfechos de morte, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio.

Hoje em dia, a cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC (RMSCEC) se tornou uma prática comum na cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). Além disso, parece que disfunções de órgãos (fígado, rim, isquemia intestinal, acidente vascular cerebral e outros tipos de disfunções menores) devem ser definitivamente diferenciadas, considerando as duas cirurgias de revascularização do miocárdio. Uma limitação associada à técnica sem CEC, especificamente a instabilidade hemodinâmica, diz respeito à qualidade da anastomose, a capacidade de obter uma revascularização completa e a taxa de conversão para CEC, que são preocupações especulativas. Portanto, ainda não está claro se a RMSCEC é superior em termos de patência do enxerto, incidência de complicações, desfechos em longo prazo e a taxa de mortalidade associada em comparação com a CRM convencional (CRMC).

O boletim da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV) (abril de 2017) destaca um consenso publicado pela *American Heart Association* (AHA) para o uso de critérios adequados para revascularização miocárdica em angina estável.<sup>1</sup> Diferentemente de uma diretriz padrão, este Consenso traz mais de 60 cenários clínicos reais, avaliados por um painel de 32 especialistas entre médicos, intervencionistas e cirurgiões. Foram contempladas as características clínicas, anatômicas e funcionais e, de forma inovadora, o tratamento com um ou mais antianginosos pesou na decisão da intervenção. Essa abordagem tem sido útil para estabelecer uma padronização inequívoca para corrigir discrepâncias regionais quando, por exemplo, o EuroSCORE e STS são utilizados. A cirurgia cardíaca brasileira, embora tenha alto prestígio internacional, nunca realizou

um grande “ensaio” sobre a cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea, já que sua introdução na prática cirúrgica foi realizada pelo Dr. Enio Buffolo (no Brasil) e Dr. Federico Benetti (na Argentina).<sup>2</sup>

Pelo menos dois ensaios em andamento (BYPASS REGISTRY e REPLICCAR) poderiam se tornar um valioso ponto de partida para o real estabelecimento das condições da cirurgia cardíaca no Brasil. O projeto BYPASS está ganhando corpo e cumprindo o objetivo de retratar o cenário da cirurgia cardiovascular no Brasil.<sup>3,4</sup> Apesar de várias tentativas anteriores de estabelecer um banco de dados nacional, este projeto merece ser incentivado. Esses dois estudos devem ser o início de um banco de dados unificado da cirurgia cardíaca brasileira.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, temos o prazer de ler os primeiros resultados do estudo REPLICCAR, que considerou dados extraídos de instituições acadêmicas do estado de São Paulo. Os desfechos analisados foram: morbidade (reoperação por sangramento, choque cardiogênico, acidente vascular cerebral, infecção do sítio cirúrgico, mediastinite, pneumonia, infarto do miocárdio, insuficiência renal aguda e mortalidade cirúrgica no período entre a cirurgia e a avaliação de 30 dias, ou até a alta hospitalar. O estudo enfatiza que, embora existam critérios bem definidos para a indicação de CRM, a escolha da CEC permanece baseada no perfil clínico do paciente e na experiência do cirurgião. No estudo REPLICCAR, a reoperação por hemorragia foi o único desfecho associado ao uso de CEC na CRM.<sup>5</sup>

Por fim, qual é a melhor resposta à pergunta desafiadora a qual é sempre repetida sobre as duas técnicas? A RMSCEC é melhor do que a CRM convencional ou vice-versa? Sim ou não? Os estudos REPLICCAR e BYPASS não ajudaram e, por enquanto, a resposta mais segura para a pergunta continua sendo “TALVEZ” ... Intuitivamente, temos a impressão de que, após mais de 30 anos, ambas as técnicas encontraram seu lugar, incluindo o aumento de “enxertos híbridos”, os quais seriam estudados em parceria com os dois estudos acima mencionados.

### Palavras-chave

Infarto do Miocárdio/cirurgia; Revascularização Miocárdica/cirurgia; Circulação Extracorpórea; Epidemiologia; REPLICCAR.

Correspondência: Paulo Roberto B. Evora •

Rua Rui Barbosa, 367, Apt. 15. CEP 14015-120, Ribeirão Preto, SP - Brasil  
E-mail: prbevora@fmrp.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200914>

## Referências

1. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer CJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. J Am Coll Cardiol. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a . J Am Coll Cardiol. 2017;69(17):2212–41.
2. Braile DM, Évora PRB. The Brazilian Cardiac Surgery, Although it has High International Prestige, Never Performed a Great “Trial”. Braz J Cardiovasc Surg. 2017;32(6):I-II.
3. Paez RP, Hossne Junior NA, Espirito Santo JA, Santos R, Kalil R, Jatene F, et al. Coronary Artery Bypass Surgery in Brazil: Analysis of the National Reality Through the BYPASS Registry. Braz J Cardiovasc Surg. 2019;34(2):142-8.
4. Dallan LAO. Comment on the study Coronary Artery Bypass Surgery in Brazil: Analysis of the National Reality Through the Bypass Registry that was presented at the 46<sup>th</sup> Congress of the Brazilian Society of Cardiovascular Surgery, Nova Lima, BH, Brazil, April 5 and 6, 2019. Braz J Cardiovasc Surg. 2019;34(4):504-6.
5. Borgomoni GB, Mejia OAV, Orlandi BMM, Lisboa LAF, Conte PH, Oliveira MA et al, Current Impact of Cardiopulmonary Bypass in Coronary Artery Bypass Grafting in São Paulo State. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):595-601.



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

## Fragilidade entre Pacientes não Idosos Submetidos à Cirurgia Cardíaca

*Frailty Among Non-Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery*

Camila Bottura,<sup>1</sup> Livia Arcêncio,<sup>1</sup> Hannah Miranda Araújo Chagas,<sup>1</sup> Paulo Roberto Barbosa Evora,<sup>1</sup> Alfredo José Rodrigues<sup>1</sup>

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> Ribeirão Preto, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Geralmente vista como uma característica da velhice, a fragilidade também pode ocorrer em pessoas não idosas, principalmente naquelas que sofrem de doenças crônicas. A fragilidade pode aumentar o risco operatório.

**Objetivos:** Determinar a prevalência de fragilidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e/ou troca ou reconstrução valvar e/ou cirurgia valvar, bem como a influência da fragilidade nos desfechos pós-operatórios.

**Métodos:** Nosso estudo incluiu 100 adultos que foram submetidos a operações cardíacas eletivas consecutivas. A fragilidade foi avaliada por meio da escala de Fried. Os pacientes também realizaram um teste de caminhada de 6 minutos, e medimos as pressões inspiratória e expiratória máximas. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** De uma coorte de 100 pacientes, com base nos critérios de fragilidade de Fried, 17 pacientes (17%) foram considerados frágeis, 70 (70%) pré-frágeis e apenas 13 (13%) não frágeis. Entre os portadores de valvopatia, 11 (18,6%) foram considerados frágeis e 43 (73%) pré-frágeis. Cinquenta e três por cento dos pacientes considerados frágeis tinham menos de 60 anos (mediana=48 anos). As diferenças no fenótipo de fragilidade entre os pacientes com valvopatia e doença arterial coronariana não foram estatisticamente significativas ( $p=0,305$ ). A comparação entre pacientes não frágeis, pré-frágeis e frágeis não mostrou diferença significativa na distribuição das comorbidades e do estado funcional cardíaco, independentemente da doença cardíaca. No entanto, a mortalidade hospitalar mostrou-se significativamente maior em pacientes frágeis (29,4%,  $p=0,026$ ) que em pacientes pré-frágeis (8,6%) e não frágeis (0%).

**Conclusões:** A fragilidade é prevalente mesmo entre pacientes não idosos submetidos a CRM ou cirurgia cardíaca valvar e está associada a maior mortalidade hospitalar pós-operatória. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):604-610)

**Palavras-chave:** Fragilidade; Revascularização Miocárdica/cirurgia; Valvas Cardíacas/cirurgia; Cuidados Pós-Operatórios/mortalidade.

### Abstract

**Background:** Usually viewed as a characteristic of old age, frailty may also occur in non-elderly people, primarily in those suffering from chronic disease. Frailty may increase operative risk.

**Objectives:** To determine the prevalence of frailty patients undergoing coronary artery bypass (CABG) and/or heart valve replacement or reconstruction and/or heart valve surgery, as well as the influence of frailty on postoperative outcomes.

**Methods:** Our study comprised 100 adults who underwent consecutive elective cardiac operations. Frailty was assessed using the Fried scale. Patients also performed a 6-minute walk test, and we measured maximal inspiratory and expiratory pressures. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered significant.

**Results:** Of a cohort of 100 patients, based on the Fried frailty criteria, 17 patients (17%) were considered frail, 70 (70%) pre-frail and only 13 (13%) were non-frail. Among patients with valvular heart disease, 11 (18.6%) were considered frail and 43 (73%) pre-frail. Fifty three percent of the patients considered frail were less than 60 years old (median=48 years old). The differences in frailty phenotype between patients with valvular heart disease and coronary artery disease were not statistically significant ( $p=0.305$ ). A comparison between non-frail, pre-frail, and frail patients showed no significant difference in the distribution of comorbidities and cardiac functional status, regardless of their cardiac disease. However, hospital mortality was significantly higher in frail patients (29.4%,  $p=0.026$ ) than in pre-frail patients (8.6%) and non-frail patients (0%).

**Correspondência:** Alfredo José Rodrigues •

Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - Hospital das Clínicas. CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP - Brasil  
E-mail: alfredo@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 06/02/2019, revisado em 14/08/2019, aceito em 10/09/2019

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20190082>

**Conclusion:** Frailty is prevalent even among non-elderly patients undergoing CABG or valvular heart surgery and is associated with higher postoperative hospital mortality. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):604-610)

**Keywords:** Frailty; Myocardial Revascularization/surgery; Heart Valves/surgery; Postoperative Care/mortality.

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

## Introdução

A fragilidade é uma síndrome de maior vulnerabilidade a fatores de estresse, incluindo hospitalização, e está associada a uma redução da reserva fisiológica secundária ao declínio no funcionamento ótimo de múltiplos sistemas fisiológicos, o que predispõe os indivíduos a alto risco de eventos adversos.<sup>1</sup> É uma síndrome multidimensional que compreende dimensões físicas, psicológicas e sociais,<sup>2</sup> geralmente vista principalmente como uma síndrome geriátrica<sup>3</sup> caracterizada por baixa atividade física, fraqueza muscular, desempenho lento, fadiga ou baixa resistência e perda de peso não intencional. Neste contexto, os critérios de Fried são amplamente utilizados para os domínios físicos da fragilidade, que podem ser facilmente interpretados por não geriatras e podem ter valor prognóstico.<sup>4,5</sup> Demonstrou-se associação de fragilidade com comorbidades crônicas.<sup>2,6</sup> Portanto, até mesmo pacientes não idosos podem apresentar essa condição.

Observamos, ao longo de nossa prática clínica, que vários pacientes não idosos submetidos à cirurgia cardíaca a céu aberto apresentam quadro clínico compatível com fragilidade, geralmente apresentando desfechos hospitalares pós-operatórios menos favoráveis.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência de fragilidade em pacientes não idosos submetidos à revascularização do miocárdio (CRM) e/ou cirurgia valvar, bem como avaliar a influência da fragilidade nos resultados hospitalares pós-operatórios.

## Pacientes e Métodos

### Desenho do Estudo e Participantes

Estudamos uma coorte prospectiva de adultos, independentemente de sexo e etnia, que foram submetidos a CRM ou troca ou reconstrução valvar. Esses pacientes foram operados consecutivamente e eletivamente entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017. Os critérios de exclusão foram: pacientes com mobilidade restrita secundária a condições ortopédicas ou neurológicas, portadores de angina instável, classificados na classe IV de acordo com a New York Heart Association Functional Classification (NYHA) no momento da operação e pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio <30 dias no pré-operatório.

Realizada esternotomia mediana e circulação extracorpórea (CEC) em todos os pacientes. O circuito da CEC foi preparado com solução de Ringer e o fluxo da bomba foi ajustado para 2,4 L/min/m<sup>2</sup>. Nenhum paciente recebeu corticosteroides. Inotrópicos, vasopressores, nitratos e nitroprussiato de sódio foram administrados no intra ou pós-operatório, a critério do anestesiológico ou da equipe da unidade de terapia intensiva.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (registro 15363/2014) e o consentimento informado foi obtido de cada paciente incluído no estudo.

### Avaliação de Fragilidade

A fragilidade foi avaliada por meio do índice de fragilidade de Fried, que inclui 5 critérios (teste de velocidade de marcha de 5 m, força de preensão manual, perda de peso, exaustão e inatividade). Aqueles que preencheram 3 desses 5 critérios foram diagnosticados com fragilidade. Os pacientes que atenderam a 2 dos 5 critérios foram considerados no estágio pré-frágil (um subconjunto com alto risco de progredir para fragilidade).<sup>7</sup> A atividade física foi avaliada por meio do Questionário Internacional de Atividade Física.<sup>8</sup>

Para o teste de velocidade de marcha de 5 m, o paciente foi posicionado atrás da linha de partida de 5 m e instruído a caminhar em um ritmo confortável até alguns passos além da marca de 5 m. O cronômetro foi iniciado com a primeira passada após a linha de 0 m e interrompido com a primeira passada após a linha de 5 m. A força de preensão manual foi avaliada medindo-se o grau de força isométrica desenvolvido por meio de um dinamômetro manual mecânico (MN 70142-North Coast®).

A sarcopenia é conhecida por afetar a força dos músculos respiratórios; assim, avaliamos a pressão inspiratória e expiratória máxima por meio de um manovacuômetro digital portátil (Mvd 300®, Globalmed, Porto Alegre, Brasil). As medições foram realizadas com no mínimo 3 tentativas com um intervalo de 1 minuto entre cada repetição usando um clipe nasal. Qualquer valor que apresentasse variação >10% era desconsiderado e foram utilizadas as medidas com o valor mais alto.

### Avaliação de Capacidade Funcional

O teste de caminhada de 6 minutos foi realizado com base nas recomendações da American Thoracic Society, declaração de 2002, para avaliar a capacidade funcional dos pacientes.<sup>9</sup>

### Desfechos

Óbito por qualquer causa até 1 mês após a alta hospitalar foi considerado mortalidade hospitalar pós-operatória, que foi o desfecho primário deste estudo. Nossos desfechos secundários foram a incidência de infecção(ões) pós-operatória e disfunção respiratória, renal ou cardiovascular.

### Análise Estatística

A distribuição dos dados foi verificada pela análise dos histogramas de distribuição, gráficos Q-Q e teste de Shapiro-

Wilk. Como nossos dados tinham distribuições não normais, optamos por usar métodos estatísticos não paramétricos. Os resultados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas e percentuais para variáveis categóricas. Para as comparações de variáveis categóricas, utilizou-se o teste exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis seguido do teste post hoc de Dunn-Bonferroni foram usados para comparar os dados contínuos. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi feita no programa Statistical Package for the Social Sciences (IBM-SPSS) SPSS 17 versão 22.0.

## Resultados

Foram incluídos 100 pacientes: 59 foram submetidos à cirurgia valvar cardíaca e 41 à CRM. A Tabela 1 mostra as características clínicas dos pacientes.

O tempo de CEC para cirurgia valvar e CRM foi de 122 min (100–165 min) e 110 (77–130 min), respectivamente ( $p = 0,002$ ), e o tempo de pinçamento aórtico foi de 93 min (76–117 min) e 72 (49–95 min), respectivamente ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 1 – Características clínicas de acordo com a valvopatologia**

|                            | Valvopatia<br>n=59 | DAC<br>n=41   | P      |
|----------------------------|--------------------|---------------|--------|
| Idade (anos)               | 54 (45–61)         | 62 (55–69)    | 0,002  |
| Mulheres                   | 60%                | 29%           | 0,013  |
| Peso                       | 75 (64–87)         | 79 (72–86)    | 0,104  |
| Altura (cm)                | 164<br>(154–173)   | 165 (158–170) | 0,501  |
| Índice de massa corporal   | 29 (24–32)         | 29 (25–32)    | 0,342  |
| Hipertensão arterial       | 55,0%              | 82,4%         | 0,062  |
| Diabetes melito            | 15,0%              | 64,7%         | <0,001 |
| Acidente vascular cerebral | 8%                 | 2%            | 0,211  |
| Histórico de IM            | 34%                | 4%            | <0,001 |
| Fibrilação atrial crônica  | 25,0%              | 0,0%          | <0,001 |
| Tabagismo                  | 15,0%              | 35,3%         | 0,272  |
| Hipertensão pulmonar       | 17,5%              | 0,0%          | 0,005  |
| Insuficiência renal        | 5,0%               | 0,0%          | 0,211  |
| Cirurgia prévia            | 35,0%              | 5,9%          | <0,001 |
| Classe NYHA                |                    |               |        |
| I                          | 0,0%               | 5,9%          | 0,230  |
| II                         | 62,5%              | 52,9%         |        |
| III                        | 37,5%              | 41,2%         |        |
| IV                         | 0,0%               | 0,0%          |        |
| Fração de ejeção           | 60 (48–66)         | 51 (44–63)    | 0,028  |
| Creatinina sérica (mg/dl)  | 1,1 (0,9–1,4)      | 1,2 (1,1–1,3) | 0,484  |
| Hemoglobina                | 13 (12–14)         | 13 (12–14)    | 0,793  |

DAC: doença arterial coronariana; IM: infarto do miocárdio. Teste exato de Fisher (variáveis categóricas) e Mann-Whitney (dados contínuos).

A idade mediana de toda a coorte foi de 57 anos (49–66 anos) e 57% dos pacientes tinham menos de 60 anos. No geral, com base nos critérios de fragilidade de Fried, 17 pacientes (17%) foram considerados frágeis, 70 (70%) foram considerados pré-frágeis e apenas 13 (13%) foram considerados não frágeis.

Entre os portadores de valvopatia, 11 (18,6%) foram considerados frágeis e 43 (73%) foram considerados pré-frágeis. O percentual de pacientes com fragilidade e pré-fragilidade entre os que realizaram CRM foi de 6 (14,6%) e 27 (66%), respectivamente. A diferença no percentual de fragilidade entre os pacientes com doença valvar e coronariana não foi significativa ( $p = 0,788$ ).

O tempo de CEC foi 110 min (85–135 min), 120 (95–147 min) e 107 min (75–145 min), respectivamente, em pacientes não frágeis, pré-frágeis e frágeis ( $p = 0,656$ ), enquanto o tempo de pinçamento aórtico foi de 76 min (67–100 min), 90 (71–113 min) e 86 min (46–114 min), respectivamente ( $p = 0,361$ ).

A distribuição dos critérios de Fried entre pacientes com valvopatia e doença arterial coronariana (DAC) é mostrada na Tabela 2. O grupo com doença valvar cardíaca apresentou proporção significativamente maior de pacientes com alteração do peso corporal e o tempo de transição (5 min) foi significativamente maior no grupo DAC.

A Tabela 3 mostra as características antropométricas, distribuição das comorbidades associadas, critérios de fragilidade de Fried, pressões respiratórias e estado funcional (classe NYHA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, distância do TC6M) entre os pacientes não frágeis, pré-frágeis e frágeis, independentemente da doença cardíaca. Entre os pacientes frágeis, 53% tinham menos de 60 anos (mediana=48 anos, 44–54 anos). A proporção de pacientes com infarto do miocárdio prévio entre pacientes não frágeis, pré-frágeis e frágeis com DAC foi de 50%, 37% e 50%, respectivamente. As etiologias da valvopatia foram febre reumática em 44%, degenerativa em 37%, endocardite em 5% e dilatação anular por aumento ventricular em 13%. A Tabela 4 mostra a etiologia e o mecanismo da disfunção valvar de acordo com o fenótipo de Fried.

A Tabela 5 mostra as características da valvopatia de acordo com o fenótipo de Fried.

A mortalidade hospitalar geral foi de 11%, 12% para valvopatia e 10% para CRM ( $p = 0,762$ ). A mortalidade hospitalar foi significativamente maior em pacientes frágeis (29,4%,  $p = 0,026$ ) do que em pacientes pré-frágeis (8,6%) e não frágeis (0%). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na porcentagem de complicações intra-hospitalares (Tabela 5).

## Discussão

Nossos resultados mostraram que, no geral, 17% dos pacientes estudados eram frágeis e 70% pré-frágeis, apesar do predomínio de não idosos (<60 anos) na coorte estudada (57%). Além disso, exceto pela maior proporção de mulheres entre os pacientes frágeis, os pacientes frágeis, pré-frágeis e não frágeis foram semelhantes quanto à

Tabela 2 – Distribuição dos critérios de Fried de acordo com a doença cardíaca

|                                | Todos (%)     | Valvopatia n=59 | DAC n=41      | p (DVC x DAC) |
|--------------------------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|
| Alteração do peso corporal     | 14%           | 20%             | 5%            | 0,028         |
| Exaustão                       | 63%           | 68%             | 56%           | 0,223         |
| Atividade física               | 62%           | 68%             | 54%           | 0,152         |
| Tempo de transição (seg.)      | 4,7 (4,0–5,7) | 4,5 (4,0–5,3)   | 5,1 (4,4–6,0) | 0,019         |
| Força de preensão manual (kgf) | 28 (20–35)    | 28 (20–35)      | 29 (20–36)    | 0,615         |

DCV: doença valvar cardíaca; Teste exato de Fisher (variáveis categóricas) e Mann-Whitney (dados contínuos)

Tabela 3 – Características clínicas de acordo com o fenótipo de Fried

|                                             | Não frágil n=13 | Pré-frágil n=70 | Frágil n=17   | p        |
|---------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|----------|
| Idade                                       | 58 (51–60)      | 57 (49–66)      | 57 (48–69)    | 0,830    |
| Mulheres                                    | 38%             | 44%             | 76%           | 0,042    |
| Índice de massa corporal                    | 28 (25–30)      | 29 (25–32)      | 30 (24–34)    | 0,617    |
| Hipertensão arterial                        | 92%             | 70%             | 71%           | 0,243    |
| Diabetes melito                             | 37%             | 30%             | 35%           | 0,793    |
| Histórico de IM                             | 31%             | 16%             | 23%           | 0,389    |
| Acidente vascular cerebral prévio           | 8%              | 7%              | 0%            | 0,519    |
| Insuficiência renal                         | 0%              | 8%              | 0%            | 0,255    |
| HSAP                                        | 8%              | 11%             | 6%            | 0,757    |
| Fibrilação atrial                           | 8%              | 18%             | 17%           | 0,629    |
| Cirurgia cardíaca prévia                    | 8%              | 20%             | 29%           | 0,338    |
| Classe NYHA                                 |                 |                 |               |          |
| I                                           | 8%              | 0%              | 6%            | 0,163    |
| II                                          | 61%             | 67%             | 47%           |          |
| III                                         | 31%             | 33%             | 47%           |          |
| IV                                          | 0%              | 0%              | 0%            |          |
| Fração de ejeção                            | 56 (46–60)      | 58 (47–65)      | 60 (45–68)    | 0,605    |
| Creatinina sérica (dg/l)                    | 1,1 (1,0–1,1)   | 1,2 (0,9–1,4)   | 1,1 (1,0–1,2) | 0,565    |
| Distância do TC6M (m)                       | 417 (384–482)   | 423 (360–493)   | 307 (275–364) | 0,005**  |
| PIM (cm H <sub>2</sub> O)                   | 65 (52–106)     | 70 (49–96)      | 44 (40–66)    | 0,015*   |
| PEM (cm H <sub>2</sub> O)                   | 77 (58–123)     | 90 (73–118)     | 64 (56–108)   | 0,160    |
| Alteração do peso corporal                  | 0%              | 9%              | 47%           | <0,001** |
| Exaustão                                    | 0%              | 66%             | 94%           | <0,001*  |
| Baixa atividade física                      | 0%              | 69%             | 88%           | <0,001*  |
| Teste de velocidade de marcha de 5 m (seg.) | 4,6 (3,5–4,7)   | 4,7 (4,0–5,6)   | 6,7 (5,3–8,4) | <0,001** |
| Força de preensão manual (kgf)              | 34 (23–45)      | 30 (21–37)      | 20 (15–27)    | 0,018**  |

\*significativo para frágeis vs. não frágeis; \*\*significativo para frágeis vs. não frágeis e pré-frágeis. Teste exato de Fisher (variáveis categóricas) e teste de Kruskal-Wallis seguido de teste post hoc de Dunn-Bonferroni (dados contínuos). IM: infarto do miocárdio; HSAP: Hipertensão sistólica arterial pulmonar. Teste exato de Fisher (variáveis categóricas). PIM: pressões inspiratórias máximas; PEM: pressões expiratórias máximas.

Tabela 4 – Etiologia e disfunção das doenças valvares

| Disfunção valvar |                        | FRIED      |       |            |       |        |       |
|------------------|------------------------|------------|-------|------------|-------|--------|-------|
|                  |                        | Não frágil |       | Pré-frágil |       | Frágil |       |
|                  |                        | n          | %     | n          | %     | n      | %     |
| Etiologia        | Estenose mitral        | 0          | 0,0%  | 1          | 2,3%  | 0      | 0,0%  |
|                  | Regurgitação mitral    | 1          | 20,0% | 8          | 18,6% | 3      | 27,2% |
|                  | Insuficiência aórtica  | 1          | 20,0% | 1          | 2,3%  | 0      | 0,0%  |
|                  | Estenose aórtica       | 0          | 0,0%  | 3          | 7,0%  | 4      | 36,4% |
|                  | Dupla lesão mitral     | 0          | 0,0%  | 5          | 11,6% | 0      | 0,0%  |
|                  | Dupla lesão aórtica    | 1          | 20,0% | 4          | 9,3%  | 0      | 0,0%  |
|                  | Disfunção mitroaórtica | 2          | 40,0% | 21         | 48,8% | 4      | 36,4% |
|                  | Degenerativa           | 2          | 40,0% | 13         | 30,2% | 5      | 45,5% |
|                  | Reumática              | 1          | 20,0% | 19         | 44,2% | 3      | 27,3% |
|                  | Endocardite            | 0          | 0,0%  | 2          | 4,7%  | 1      | 9,1%  |
|                  | RM secundária          | 1          | 20,0% | 6          | 14,0% | 1      | 9,1%  |
|                  | Outros                 |            |       |            |       |        |       |

Tabela 5 – Evolução pós-operatória de acordo com a escala de Fried

|                                   | Não-frágil<br>n=13 | Pré-frágil<br>n=70 |               | p     |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|-------|
| Óbito hospitalar                  | 0%                 | 8,6%               | 29,4%         | 0,026 |
| Tempo de terapia intensiva (dias) | 3 (2–3)            | 3 (2–5)            | 3 (2–4)       | 0,946 |
| Tempo de hospitalização (dias)    | 10 (7–11)          | 11 (7–16)          | 9 (6–22)      | 0,861 |
| Tempo de VMI (hora)               | 15 (5–19)          | 17 (7–28)          | 13 (7–12)     | 0,615 |
| Creatinina                        | 1,2 (0,9–1,2)      | 1,3 (1,0–1,7)      | 1,1 (1,0–1,4) | 0,231 |
| Hemoglobina                       | 10 (9–11)          | 10 (9–11)          | 10 (10–11)    | 0,994 |
| Ventilação não invasiva           | 38%                | 40%                | 23%           | 0,448 |
| Congestão pulmonar cardiogênica   | 46%                | 41%                | 47%           | 0,888 |
| Pneumonia                         | 8%                 | 8%                 | 23%           | 0,193 |
| Infecção do trato urinário        | 0,0%               | 13%                | 23%           | 0,164 |
| Infecção superficial da lesão     | 8%                 | 6%                 | 12%           | 0,667 |
| Mediastinite                      | 0%                 | 3%                 | 6%            | 0,640 |
| Disfunção renal aguda             | 0,0%               | 8%                 | 0%            | 0,255 |
| Acidente vascular cerebral        | 0,0%               | 3%                 | 12%           | 0,178 |

Teste exato de Fisher (variáveis categóricas). VMI: Ventilação mecânica invasiva.

distribuição das comorbidades, função ventricular esquerda e classificação NYHA.

Sabe-se que a fragilidade está associada a resultados pós-operatórios adversos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.<sup>10-14</sup> No entanto, a maioria dos estudos relatou fragilidade em pacientes idosos.<sup>6,10,13,14</sup> Nossos achados demonstram que a fragilidade ocorre em uma porcentagem significativa de pacientes não idosos com diagnóstico de valvopatia ou coronariopatia submetidos

à cirurgia cardíaca a céu aberto. Esse fato pode ser atribuído à associação de fatores socioeconômicos com doenças crônicas, representando o conceito de “fragilidade secundária”, termo utilizado para se referir à fragilidade na presença de doenças crônicas.<sup>15</sup> Os pacientes frágeis observados em nosso estudo não diferiram dos demais quanto à presença de comorbidades e estado funcional cardíaco. Diferenciaram-se essencialmente nos aspectos psicológicos e também no que diz respeito à sarcopenia,

evidenciada pelas alterações relatadas do peso corporal e pela baixa atividade física e mobilidade.

Embora geralmente vista como uma característica da velhice, a fragilidade tem sido descrita em pessoas não idosas, principalmente entre os estratos socioeconômicos mais baixos das sociedades.<sup>16,17</sup> Santos-Eggimann et al.,<sup>17</sup> analisaram 18.227 comunidades europeias selecionadas aleatoriamente e observaram 4,1% de frágeis e 37,4% de pré-frágeis em uma população de meia-idade. Além disso, observaram uma forte relação entre escolaridade e fragilidade. Brothers et al.,<sup>18</sup> observaram níveis mais elevados de fragilidade entre imigrantes europeus de meia-idade e mais velhos nascidos em países de baixa e média renda, sugerindo também que fatores socioeconômicos podem influenciar significativamente a saúde de um indivíduo ao longo de sua vida.

A avaliação de risco nesses pacientes tem sido uma preocupação entre os cirurgiões cardiotorácicos. Consequentemente, diferentes sistemas de pontuação de risco foram desenvolvidos para prever mortalidade e morbidade.<sup>19-21</sup> No entanto, a maioria dos sistemas de pontuação enfatiza disfunções orgânicas específicas e aspectos operacionais, com menor ênfase nas consequências físicas e psicológicas das doenças crônicas e nos efeitos da dimensão socioeconômica. Além disso, especulamos que a alta mortalidade encontrada no grupo dos frágeis (29,4%), comparada a informações encontradas na literatura, pode ser decorrente da associação entre fragilidade e condições crônicas preexistentes.<sup>22-24</sup>

Nossos achados demonstram que, além das comorbidades e disfunções de órgãos específicos, o fenótipo da fragilidade deve ser considerado um fator importante para avaliação do risco operatório, pois pode refletir não apenas as consequências de uma doença crônica, mas também a dimensão socioeconômica. Portanto, o fenótipo da fragilidade, mesmo em não idosos, pode contribuir para oferecer uma visão mais holística do estado de saúde do paciente que possa auxiliar no desenvolvimento de ações de intervenção da equipe multiprofissional.

Diante desses fatos, é importante, no tratamento de pacientes frágeis (idosos e não idosos), decidir se eles se beneficiariam do adiamento da operação para iniciar um programa de reabilitação multidisciplinar pré-operatório. Pesquisas baseadas em evidências mostram que vários aspectos relacionados à fragilidade, como sarcopenia, sedentarismo e problemas nutricionais, são potencialmente tratáveis<sup>25-27</sup> e podem diminuir a mortalidade operatória.<sup>28,29</sup>

Waite et al.<sup>29</sup> demonstraram conclusivamente que um programa de reabilitação pré-operatória domiciliar para pacientes frágeis com idade  $\geq 65$  anos submetidos a CRM ou cirurgia valvar pode melhorar seu estado funcional e reduzir o tempo de hospitalização. Além disso, as evidências sugerem que a preparação psicológica pode ajudar a reduzir a dor pós-operatória, os efeitos negativos e o tempo de hospitalização, bem como melhorar a recuperação comportamental,<sup>16</sup> e, além de exercícios, um programa de suporte nutricional pré-operatório pode possivelmente reduzir a sarcopenia e melhorar os resultados pós-operatórios.<sup>27,30</sup>

Embora pesquisas baseadas em evidências sugiram a superioridade de programas de exercícios multicomponentes sobre um programa de exercícios de um único componente para a reabilitação de pacientes frágeis,<sup>31</sup> um programa mais focado voltado para disfunções orgânicas específicas pode ser benéfico. Katsura et al.,<sup>32</sup> relataram que o treinamento muscular inspiratório pré-operatório esteve associado à redução da atelectasia pós-operatória, pneumonia e tempo de hospitalização em adultos submetidos a cirurgia cardíaca e abdominal de grande porte. No entanto, apesar dos efeitos favoráveis que um programa de exercícios pode proporcionar, é necessário considerar os riscos e incertezas associados à frequência, tipo e duração do exercício para pacientes frágeis com diagnóstico de doença cardíaca para os quais uma operação cardíaca é essencial.

Acreditamos que nosso estudo seja um dos primeiros a investigar a prevalência de fragilidade em pacientes não idosos com diagnóstico de valvopatia ou coronariopatia submetidos à cirurgia cardíaca e suas consequências na evolução hospitalar.

As limitações de nosso estudo são a coorte de pequeno porte, que pode não fornecer o poder estatístico necessário para comentar sobre a significância dos achados/resultados ou para analisar os fatores de confusão. Além disso, uma pequena coorte pode não incluir todas as complicações pós-operatórias que podem estar associadas à fragilidade. Portanto, estudos futuros são necessários para corroborar nossos achados e verificar a relação risco-benefício do uso de programas de reabilitação pré-operatória para pacientes frágeis.

## Conclusão

Observamos que a fragilidade é prevalente mesmo em pacientes não idosos submetidos a CRM ou cirurgia valvar e está associada a maior mortalidade hospitalar pós-operatória.

## Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bottura C, Arcêncio L, Chagas HMA, Rodrigues AJ; Obtenção de dados: Bottura C, Arcêncio L, Chagas HMA; Análise e interpretação dos dados: Bottura C, Rodrigues AJ; Análise estatística: Rodrigues AJ; Redação do manuscrito: Bottura C, Arcêncio L, Rodrigues AJ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Arcêncio L, Evora PRB, Rodrigues AJ.

## 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 Camila Bottero pela Universidade de São Paulo.

## Referências

1. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):747-62.
2. Sieber CC. Frailty - From concept to clinical practice. *Exp Gerontol*. 2017;87(Pt B):160-7.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
4. Pereira AA, Borim FSA, Neri AL. Risk of death in elderly persons based on the frailty phenotype and the frailty index: a review study. *Rev Bras Geriatr Bras Gerontol*. 2017;20(2):273-85.
5. Rajabali N, Rolfson D, Bagshaw SM. Assessment and Utility of Frailty Measures in Critical Illness, Cardiology, and Cardiac Surgery. *Canad J Cardiol*. 2016;32(9):1157-65.
6. Angulo J, El Assar M, Rodriguez-Manas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol Aspects Med*. 2016 Aug;50:1-32.
7. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):1-15.
8. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
9. Laboratories ACoPSfCPE. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care*. 2002;166(1):111-7.
10. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(2):222-8.
11. Bagnall NM, Faiz O, Darzi A, Athanasiou T. What is the utility of preoperative frailty assessment for risk stratification in cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(2):398-402.
12. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010;121(8):973-8.
13. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, Rigatto C, Shaw-Daigle C, Tangri N, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):3110-7.
14. Sundermann SH, Dademasch A, Seifert B, Rodriguez C, Bieffer H, Emmert MY, Walther T, et al. Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(5):580-5.
15. Fried L, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR BJ, Halter JB, et al., editor. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. New York: McGraw Hill; 2003. p. 1487-502.
16. Powell R, Scott NW, Manyande A, Bruce J, Voge C, Byrne-Davis LM, et al. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(5):CD008646.
17. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med*. 2009;64(6):675-81.
18. Brothers TD, Theou O, Rockwood K. Frailty and migration in middle-aged and older Europeans. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;58(1):63-8.
19. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013;34(1):22-9.
20. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
21. Prins C, de Villiers Jonker I, Botes L, Smit FE. Cardiac surgery risk-stratification models. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(3):160-4.
22. Fortes JVS, Silva MGB, Baldez TE, Costa MAG, Silva LN, et al. Mortality Risk After Cardiac Surgery: Application of Inscor in a University Hospital in Brazil's Northeast. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016; 31(5):96-9.
23. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grignon F, Suri R, Avierinos, JF, et al. Twenty-Year Outcome after Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation*. 2017;135(5):410-22.
24. McIsaac DI, Bryson GJ, Van Walraven C. Association of frailty and 1-year postoperative mortality following major elective noncardiac surgery: A population-based cohort study. *JAMA Surg*. 2016;151(6):538-45.
25. Barillaro C, Liperoti R, Martone AM, Onder G, Landi F. The new metabolic treatments for sarcopenia. *Clin Exp Res*. 2013;25(2):119-27.
26. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, Jakobi JM, Patterson C, Vandervoort AA, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res*. 2011;2011:569194.
27. Yamamoto K, Nagatsuma Y, Fukuda Y, Hirao M, Nishikawa K, Miyamoto A, et al. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2017;20(5):913-8.
28. Sawatzky JA, Kehler DS, Ready AE, Lerner N, Boreskie S, Lamont D, et al. Prehabilitation program for elective coronary artery bypass graft surgery patients: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehab*. 2014;28(7):648-57.
29. Waite I, Deshpande R, Baghai M, Massey T, Wendler O, Greenwood S. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. *J Cardio thorac Surg*. 2017;12(1):91.
30. Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, van der Zwaluw N, Mensink M, van Loon LJ, et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(8):720-6.
31. Freiburger E, Kemmler W, Siegrist M, Sieber C. Frailty and exercise interventions : Evidence and barriers for exercise programs. *Z Gerontol Geriatr*. 2016;49(7):606-11.
32. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, Fukuhara S, Furukawa TA. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database of System Rev*. 2015(10):CD010356.



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

## Minieditorial: Fragilidade em Pacientes não Idosos Submetidos à Cirurgia Cardíaca

*Short Editorial: Frailty among Non-Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery*

Iran Castro<sup>1</sup>  e Hugo Fontana Filho<sup>1</sup>

Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul,<sup>1</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

A fragilidade é reconhecida como uma síndrome geriátrica caracterizada por um excesso de vulnerabilidade a estressores, com baixa capacidade de manter ou recuperar a homeostase após um evento desestabilizador.<sup>1</sup> A análise da fragilidade é um assunto bem conhecido e estudado em pacientes idosos, tendo relação direta com o prognóstico e até mesmo com medidas a serem instituídas pré-procedimento para melhorar a qualidade de vida e a evolução dos pacientes.

Apesar da descrição original restringir o termo a pacientes com mais de 65 anos,<sup>2</sup> a síndrome também atinge pacientes mais jovens.<sup>3,4</sup> A fragilidade representa mais aspectos biológicos e fenotípicos do que a idade em si,<sup>3</sup> e os precursores da síndrome já aparecem precocemente.<sup>3</sup>

O diagnóstico e a terapia da síndrome têm sido quase exclusivamente limitados aos pacientes com mais de 65 anos de idade.<sup>5,6</sup> Poucos estudos que analisaram fragilidade incluíram pacientes com menos de 65 anos.<sup>7,8</sup> Os fatores classicamente relacionados à fragilidade são idade avançada, baixa escolaridade, tabagismo, uso de terapia de reposição hormonal, ser solteiro/a, ter depressão, baixo nível intelectual e, nos Estados Unidos, ser de etnia Afro-americana ou Espanhola.<sup>9,10</sup>

A fragilidade está associada ao aumento da mortalidade geral e também prediz piores desfechos em receptores de transplante renal, cirurgia geral e cirurgia cardíaca.<sup>11-13</sup> A ferramenta mais utilizada para definir fragilidade são os critérios de fragilidade de Fried, que definem como pré-frágil quem atende a 2 critérios e como frágil quem atende a 3 ou mais dos seguintes critérios:<sup>2</sup> Perda de peso ( $\geq 5$  por cento do peso corporal no último ano), exaustão (resposta positiva às perguntas sobre o esforço necessário para realizar atividade), fraqueza (diminuição da força de preensão), velocidade de caminhada lenta (velocidade de marcha) ( $> 6$  a 7 segundos para caminhar 4,5 m) e diminuição da atividade física (Kcal gastas por semana: homens gastando  $< 383$  Kcal e mulheres  $< 270$  Kcal).

Quando um procedimento cirúrgico precisa ser indicado, instantaneamente uma série de fatores vêm à mente. O momento

certo, o risco cirúrgico e o prognóstico do paciente com e sem o procedimento. Os escores de risco analisam a parte orgânica através de dados objetivos, associados ao tipo de cirurgia proposta. No entanto, muitas vezes nos deparamos com valores extremamente baixos, que, subjetivamente, sabemos não serem confiáveis.

Em pacientes idosos com estenose valvar aórtica, os escores de fragilidade já são rotineiramente incorporados à avaliação do risco cardiovascular, auxiliando na indicação ou não da troca transcaterter.<sup>14</sup> Em uma era que enfatiza os custos na Medicina, identificar os pacientes mais vulneráveis, decidir um curso de terapia apropriado e direcionar recursos valiosos são prioridades importantes.<sup>15</sup>

O presente estudo<sup>16</sup> revela que a análise da fragilidade não está relacionada às comorbidades, fração de ejeção e capacidade funcional, um fato bastante relevante. Outro ponto que deve ser considerado é que por razões metodológicas, a análise não incluiu pacientes com problemas ortopédicos ou neurológicos, com classe funcional IV ou IAM recente, ou em uso de corticoides – nesse contexto, o risco provavelmente seria exponencial. A mortalidade hospitalar foi significativamente maior em pacientes frágeis (29,4%,  $p = 0,026$ ) do que em pacientes pré-frágeis (8,6%) e não-frágeis (0%).

O estudo engloba uma série de características que o tornam relevante. Primeiramente, trata-se de um tema comum e ainda pouco explorado. Em segundo lugar, permite-nos estimar objetivamente o quanto a fragilidade contribui para o desfecho de pacientes não idosos frágeis submetidos à cirurgia cardíaca, independentemente do tipo. Por fim, chama a atenção dos médicos para a necessidade de incorporar os escores de fragilidade à sua rotina para melhor estratificar e até mesmo definir quando um procedimento deve ou não ser indicado, dando ao médico, paciente e familiares ferramentas que auxiliam na tomada de decisão. TAVI ou cirurgia convencional? CRM ou ACTP? Espero que tenhamos a força de evidência apropriada para indicar aos nossos pacientes o procedimento com a melhor relação risco-benefício.

### Palavras-chave

Fragilidade; Revascularização Miocárdica/cirurgia; Valvas Cardíacas/cirurgia; Cuidados Pós-Operatórios.

**Correspondência:** Iran Castro •

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia – Av. Princesa Isabel 395. CEP 90620-000 – Porto Alegre, RS - Brasil  
E-mail: iranastro@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200970>

## Referências

1. Watson J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/ National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54(16):991–1001.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56(3): M146–56.
3. Rockwood K, Song X, Mitnitski A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ.* 2011; 183(8):e487–94.
4. Mitnitski A, Rockwood K. The rate of aging: the rate of deficit accumulation does not change over the adult life span. *Biogerontology.* 2016; 17(1):199–204.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management. Londres; 2016.
6. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013; 381(9868):752–62.
7. Chode S, Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. Frailty, diabetes, and mortality in middle-aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2016; 20(8):854–59.
8. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Trajectories of changes over twelve years in the health status of Canadians from late middle age. *Exp Gerontol.* 2012; 47(12):893–9.
9. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(8):1321.
10. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Osteoporotic Fractures in Men Research Group. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(8):1216.
11. Rothenberg KA, Stern JR, George EL, Trickey AW, Morris AM, Hall DE, et al. Association of Frailty and Postoperative Complications With Unplanned Readmissions After Elective Outpatient Surgery. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(5):e194330.
12. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW, Liu M, Ali HM, Chakraborty A, et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg.* 2012; 147(2):190.
13. Kim DH, Kim CA, Placide S, Lipsitz LA, Marcantonio ER. Preoperative Frailty Assessment and Outcomes at 6 Months or Later in Older Adults Undergoing Cardiac Surgical Procedures: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2016; 165(9):650–60.
14. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(2):252–89.
15. Graham A, Brown CH 4th. Frailty, Aging, and Cardiovascular Surgery. *Anesth Analg.* 2017; 124(4):1053–60.
16. Bottura C, Arcêncio L, Chagas HMA, Evora PRB, Rodrigues AJ. Fragilidade entre Pacientes não Idosos Submetidos à Cirurgia Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(4):604–610.



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

# Preferências dos Pacientes após Estreitamento Coronário Recorrente: Experimentos de Escolha Discreta

*Patients' Preferences after Recurrent Coronary Narrowing: Discrete Choice Experiments*

Carlos Alberto da Silva Magliano,<sup>1</sup>  Andrea Liborio Monteiro,<sup>2</sup>  Amanda Rebeca de Oliveira Rebelo,<sup>1</sup> Giovanna Francisconi Santos,<sup>1</sup> Claudia Cristina de Aguiar Pereira,<sup>3</sup>  Nikolas Krucien,<sup>4</sup> Roberto Magalhães Saraiva<sup>5</sup>

Instituto Nacional de Cardiologia,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

University of Illinois at Chicago,<sup>2</sup> Chicago, Illinois – EUA

Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz,<sup>3</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

University of Aberdeen,<sup>4</sup> Aberdeen – Reino Unido

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz,<sup>5</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Selecionar a estratégia de tratamento ideal para a revascularização coronária é um desafio. Um desfecho crucial a ser considerado no momento dessa escolha é a necessidade de refazer a revascularização, uma vez que ela se torna muito mais frequente após a intervenção coronária percutânea (ICP) do que após a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

**Objetivo:** Pretende-se, com este estudo, trazer reflexões acerca das preferências dos pacientes pelas estratégias de revascularização sob a perspectiva de pacientes que tiveram que refazer a revascularização.

**Métodos:** Selecionamos uma amostra de pacientes que haviam sido submetidos à ICP e hospitalizados para refazer a revascularização coronária e elicitamos suas preferências por nova ICP ou CRM. Morte perioperatória, mortalidade a longo prazo, infarto do miocárdio e repetir a revascularização foram utilizados para a construção de cenários a partir da descrição de tratamentos hipotéticos que foram rotulados como ICP ou CRM. A ICP era sempre apresentada como a opção com menor incidência de morte perioperatória e maior necessidade de se refazer o procedimento. O modelo logístico condicional foi empregado para analisar as escolhas dos pacientes, utilizando-se o software R. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

**Resultados:** Ao todo, 144 pacientes participaram, a maioria dos quais (73,7%) preferiram a CRM à ICP ( $p < 0,001$ ). Os coeficientes de regressão foram estatisticamente significativos para o rótulo ICP, mortalidade a longo prazo da ICP, morte perioperatória da CRM, mortalidade a longo prazo da CRM e refazer a CRM. O rótulo ICP foi o parâmetro mais importante ( $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** A maioria dos pacientes que enfrentam a necessidade de refazer a revascularização coronária rejeitam uma nova ICP, com base em níveis realistas de riscos e benefícios. Incorporar as preferências dos pacientes à estimativa do risco-benefício e às recomendações de tratamento poderia melhorar o cuidado centrado no paciente. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):613-619)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana/cirurgia; Revascularização Miocárdica; Intervenção Coronária Percutânea; Angioplastia; Reestenose Coronária; Preferência do Paciente; Inquéritos e Questionários.

## Abstract

**Background:** Selecting the optimal treatment strategy for coronary revascularization is challenging. A crucial endpoint to be considered when making this choice is the necessity to repeat revascularization since it is much more frequent after percutaneous coronary intervention (PCI) than after coronary artery bypass grafting (CABG).

**Objective:** This study intends to provide insights on patients' preferences for revascularization, strategies in the perspective of patients who had to repeat revascularization.

**Correspondência:** Carlos Magliano •

Instituto Nacional de Cardiologia - Rua das Laranjeiras, 374. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: carlosincnats@gmail.com

Artigo recebido em 17/05/2019, revisado em 06/08/2019, aceito em 10/09/2019

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20190305>

**Methods:** We selected a sample of patients who had undergone PCI and were hospitalized to repeat coronary revascularization and elicited their preferences for a new PCI or CABG. Perioperative death, long-term death, myocardial infarction, and repeat revascularization were used to design scenarios describing hypothetical treatments that were labeled as PCI or CABG. PCI was always presented as the option with lower perioperative death risk and a higher necessity to repeat procedure. A conditional logit model was used to analyze patients' choices using R software. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** A total of 144 patients participated, most of them (73.7%) preferred CABG over PCI ( $p < 0.001$ ). The regression coefficients were statistically significant for PCI label, PCI long-term death, CABG perioperative death, CABG long-term death and repeat CABG. The PCI label was the most important parameter ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Most patients who face the necessity to repeat coronary revascularization reject a new PCI, considering realistic levels of risks and benefits. Incorporating patients' preferences into benefit-risk calculation and treatment recommendations could enhance patient-centered care. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):613-619)

**Keywords:** Coronary Artery Disease/surgery; Myocardial Revascularization; Intervention Coronary Percutaneous; Coronary Restenosis; Patient Preference; Surveys and Questionnaires.

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

## Introdução

A doença cardíaca coronária é a principal causa de mortalidade e incapacidade no mundo, responsável por cerca de um terço de todas as mortes em indivíduos acima de 35 anos.<sup>1</sup> Há duas opções de revascularização: a intervenção coronária percutânea (ICP) e a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). Além da necessidade de a CRM ser realizada com o peito aberto, algumas diferenças cruciais entre os tratamentos são: o risco de morte perioperatória, mais elevado na CRM e o risco de ter que refazer a revascularização, mais elevado na ICP.<sup>2</sup> Recentemente, o uso de *stents* recobertos reduziu a necessidade de refazer a revascularização, mas o dilema em relação à melhor estratégia de revascularização permanece sem resposta.<sup>3,4</sup> Portanto, a escolha da estratégia de revascularização ideal é um desafio e depende de muitos fatores, tais como o número, a gravidade, e a posição das artérias com estreitamento ou bloqueadas, a saúde geral do paciente, e suas preferências pelos desfechos relacionados, como o tempo de recuperação, as complicações em curto prazo, a necessidade de refazer a revascularização e a sobrevida a longo prazo.<sup>5</sup>

Os prestadores de cuidados de saúde vêm tentando integrar os pacientes de forma mais ativa nas decisões e o profissional deve possuir as habilidades para envolver os pacientes nas tomadas de decisão.<sup>6</sup> Simplesmente pedir aos pacientes para ranquear os desfechos relacionados ao tratamento, de modo geral, não produz informações substanciais, uma vez que eles provavelmente irão afirmar que almejam todos os benefícios (baixos riscos para todos os desfechos). Por outro lado, os experimentos de escolha, como os experimentos de escolha discreta (DCE) obrigam os pacientes a fazer um *trade-off* entre opções realistas, por exemplo, a opção com o menor risco de morte perioperatória (ICP) versus a opção com menor risco de ter que refazer a revascularização (CRM).

Os DCEs são frequentemente utilizados para obtenção de preferências numa grande variedade de situações e se tornaram a abordagem aplicada com mais frequência nos cuidados de saúde.<sup>7</sup> Em um DCE, uma sequência de cenários hipotéticos é apresentada aos indivíduos e pede-se que eles escolham entre alternativas concorrentes, que variam quanto a diversas características (atributos).

A metodologia do DCE é fundamentada em um modelo de maximização da utilidade aleatória (*Random Utility Maximization-RUM*), onde as premissas básicas são: 1) qualquer produto, nesse caso a opção de tratamento (ICP e CRM) pode ser caracterizado por atributos-chave (por exemplo, risco de morte perioperatória, risco de refazer a revascularização) e seus níveis (por exemplo, 2%, 35%) e 2) sempre que os indivíduos têm opções dentre as quais escolher (por exemplo, PCI versus CABG), eles escolhem a opção que tem a maior utilidade, que é definida através da comparação dos níveis daqueles atributos.<sup>8</sup> A utilidade é um termo utilizado pelos economistas para descrever a mensuração da "usabilidade" e "desejabilidade" que um consumidor obtém a partir de qualquer bem e representa a capacidade de um produto trazer satisfação.

Em uma revisão sistemática publicada recentemente, nosso grupo de pesquisa procurou estudos que avaliassem preferências declaradas entre ICP e CRM. Identificamos uma escassez de estudos que abordassem esse tema e uma falta de métodos padronizados para avaliar as preferências dos pacientes. Ainda assim, quatorze desfechos utilizados para comparar ICP e CRM puderam ser identificados: fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, cicatriz de incisão, tempo de internação, mortalidade a longo prazo, infarto do miocárdio, morte perioperatória, infecção pós-operatória, angina pós-procedimento, pseudoaneurisma, insuficiência renal, refazer CRM, refazer ICP, e acidente vascular cerebral (AVC).<sup>9</sup>

Dentre aqueles que já haviam sido submetidos à ICP, não há nenhum estudo que avalie as preferências dos pacientes entre se submeter a nova ICP ou CRM, caso nova revascularização seja indicada. Portanto, o objetivo deste estudo foi trazer reflexões acerca das preferências dos pacientes pela ICP ou CRM sob a perspectiva de pacientes hospitalizados que tiveram que refazer a revascularização.

## Métodos

### Desenho

Um DCE foi desenvolvido e administrado em uma amostra de pacientes hospitalizados utilizando-se entrevistas presenciais individuais, entre novembro de 2017 e abril de 2018. Os

pacientes foram recrutados aleatoriamente com base no número do leito, usando uma lista de números aleatórios no Instituto Nacional de Cardiologia, um hospital público terciário brasileiro especializado em Cardiologia. Pacientes com 18 anos de idade ou mais foram considerados elegíveis se tivessem sido submetidos à ICP prévia e estivessem internados devido à doença coronária, necessitando de nova revascularização.

Os pacientes que se consideraram incapazes de entender o experimento foram excluídos. Não houve nenhum outro critério de exclusão. Foi obtida a aprovação ética do Comitê Ético do Instituto Nacional de Cardiologia e um consentimento informado por escrito foi obtido de cada participante do estudo (CAAE número 63684017.0.0000.5240).

### Experimento de Escolha Discreta

O DCE baseou-se nos desfechos que foram identificados na revisão sistemática publicada anteriormente.<sup>9</sup> Para realizar o experimento de escolha discreta, aqueles desfechos foram previamente ranqueados e receberam pontos dos pacientes para identificar sua importância relativa. Todos os desfechos foram ranqueados levando-se em consideração um cenário hipotético. O método detalhado utilizado para os pacientes ranquearem e distribuírem pontos entre os desfechos foi publicado anteriormente.<sup>10</sup> A seleção de quais atributos devem ser utilizados nos cenários do DCE é uma etapa essencial, uma vez que só será possível calcular os

*trade-offs* entre os atributos que serão utilizados. Incluímos somente quatro atributos, já que a utilização de todos os 14 atributos identificados na revisão sistemática faria com que os entrevistados ficassem cansados ou fizessem uso de heurísticas, um atalho mental que permite que as pessoas façam julgamentos rapidamente, embora resulte em medidas de preferência enviesadas.<sup>11</sup> Os quatro atributos escolhidos para compor os cenários do DCE foram selecionados considerando-se: 1) a mortalidade a longo prazo deveria ser incluída como a referência para taxas marginais de substituição; 2) serem os atributos mais relevantes, conforme o ranqueamento feito pelos pacientes, e 3) terem uma diferença significativa na incidência entre ICP e CRM. Os quatro atributos selecionados foram: morte perioperatória, mortalidade a longo prazo, infarto do miocárdio e refazer a revascularização.

Para aplicar o DCE em pacientes hospitalizados, utilizamos recursos visuais que foram especialmente desenvolvidos para esse projeto, a fim de incluir pacientes com diferentes origens socioeducativas.<sup>12</sup> Os recursos visuais melhoram a compreensão do risco e permitem que os pacientes se considerem aptos a entender e participar das decisões com respostas consistentes com a teoria econômica, escolhendo as alternativas com maior utilidade.

Um exemplo de cenário de DCE apresentado neste artigo aos pacientes encontra-se na Figura 1: o primeiro atributo, “morte perioperatória”, aparece com nível 3% para ICP

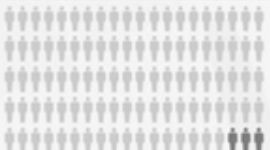
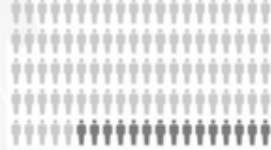
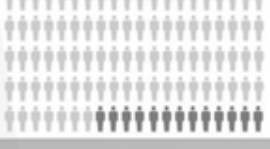
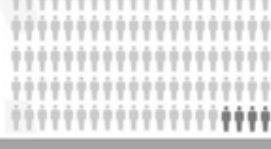
| ATRIBUTOS                      | ANGIOPLASTIA                                                                            | CIRURGIA                                                                                  |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morte perioperatória           |  3%  |  8%  |
| Mortalidade em 5 anos          |  22% |  15% |
| Infarto do miocárdio em 5 anos |  14% |  7%  |
| Refazer o Procedimento         |  13% |  4%  |
| EU PREFIRO                     | ( )                                                                                     | ( )                                                                                       |

Figura 1 – Exemplos de opções para um experimento de escolha discreta.

## Artigo Original

(angioplastia) e 8% para CRM (cirurgia); o segundo atributo é “mortalidade em 5 anos”, risco de 22% para ICP e 15% para CRM. Cada entrevistado teve que escolher entre ICP e CRM em 12 cenários diferentes. Todos os cenários utilizados foram apresentados com os mesmos quatro atributos, mas com diferentes níveis de combinação, de acordo com valores preestabelecidos. A ICP sempre foi apresentada como a opção com menor risco de morte perioperatória e maior necessidade de refazer o procedimento (Tabela 1).

### Desenvolvimento da Pesquisa DCE – Seleção de Níveis

Quando as opções de tratamento foram descritas nas tarefas do DCE, os quatro atributos de risco foram operacionalizados através da sua classificação em três níveis específicos. Os níveis de mortalidade a longo prazo, revascularização, e infarto do miocárdio foram obtidos de estudos recentes comparando ICP e CRM,<sup>4,13-17</sup> para garantir que níveis reais de risco seriam utilizados. O nível para morte perioperatória foi selecionado com base na média da morte perioperatória da ICP e da CRM (2,21% e 6,23%, respectivamente), de acordo com os dados do DATASUS, anos 2016 e 2017,<sup>18</sup> e foram apresentados em três níveis: 1%, 2% ou 3% para ICP e 4%, 6% e 8% para CRM (Tabela 1).

### Desenvolvimento da Pesquisa DCE – Desenho das Tarefas de Escolha

O programa NGene<sup>19</sup> foi utilizado para projeção dos cenários, o que correspondeu ao mecanismo pelo qual os perfis hipotéticos foram apresentados aos entrevistados para obtenção das preferências no DCE.<sup>11</sup> Um desenho D-Eficiente, sem nenhuma informação prévia sobre as preferências dos pacientes, foi utilizado para gerar as tarefas de escolha. A ordem das tarefas de escolha foi randomizada entre os participantes.

Todos os pacientes foram entrevistados individual e presencialmente, escolhendo uma opção em 12 cenários diferentes apresentados em um questionário impresso.

### Análise Estatística

A regressão logística condicional foi empregada para analisar as escolhas dos pacientes, utilizando-se o software R. Os dados de medição foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ( $x \pm DP$ ). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

**Tabela 1 – Atributos e níveis selecionados para descrever as opções de tratamento no DCE**

| Atributo                   | ICP             | CRM            |
|----------------------------|-----------------|----------------|
| Morte perioperatória       | 1% - 2% - 3%    | 4% - 6% - 8%   |
| Mortalidade a longo prazo  | 8% - 15% - 22%  | 7% - 11% - 15% |
| Infarto do miocárdio       | 6% - 10% - 14%  | 3% - 5% - 7%   |
| Repetir a revascularização | 13% - 24% - 35% | 1% - 4% - 7%   |

CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea.

Os quatro atributos entraram no modelo como variáveis contínuas e lineares. Uma vez que as preferências dos pacientes pelos atributos de risco foram estimadas, foi possível computar taxas marginais de substituição (TMS). A TMS representou os *trade-offs* entre os atributos ou o quanto de um atributo os pacientes estavam dispostos a sacrificar para obter mais de um outro atributo. Devido à especificação linear do modelo, a TMS consistiu simplesmente da razão de dois coeficientes estimados.<sup>20</sup> Seguimos essa abordagem para computar os Riscos Máximos Aceitáveis com um aumento de 1% na mortalidade a longo prazo na revascularização como referência.

## Resultados

Do total de 145 pacientes recrutados, 144 entregaram o consentimento informado por escrito para participar do estudo e se consideraram capazes de entender o experimento. A idade média foi de  $57,5 \pm 11,6$  anos; 74% eram homens e a maioria dos pacientes eram casados (56%), com baixos níveis de escolaridade e renda (Tabela 2).

Cada entrevistado respondeu a 12 tarefas de escolha, totalizando, assim, 1.728 (ou seja, 144 vezes 12) observações para análise. A maioria dos pacientes (73,7%) preferiu a CRM à ICP ( $p < 0,001$ ). Os resultados para a estimativa das preferências estão apresentados na Tabela 3.

Os coeficientes de regressão foram estatisticamente significativos no nível de 5% para o rótulo ICP, mortalidade a longo prazo da ICP, morte perioperatória da CRM, mortalidade a longo prazo da CRM e refazer a CRM. Os coeficientes negativos indicam que os pacientes consideraram os atributos como algo indesejável (mais risco é pior do que menos). Curiosamente, a função utilidade usada no modelo de regressão incluiu uma constante alternativa específica para o

**Tabela 2 – Condições socioeconômicas de base e características dos entrevistados**

| Característica                            | Dado (N = 144)                                                                                                               |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Idade, anos                               | 57,5 (11,6)                                                                                                                  |
| Sexo masculino, número (%)                | 106 (74%)                                                                                                                    |
| Renda anual, US\$                         | 6.838,59 (10.586,82)*                                                                                                        |
| Estado Civil                              | Casado 81 (56%)<br>Solteiro 35 (24%)<br>Outro 28 (20%)                                                                       |
| Nível de escolaridade, anos de estudo (%) | $\leq 1$ ano: 5 (3,0%)<br>2 – 5 anos: 39 (27%)<br>6 – 9 anos: 31 (22%)<br>10 – 12 anos: 40 (28%)<br>Nível Superior: 29 (20%) |
| Número de ICPs prévias                    | 1 – 98 (68%)<br>2 – 23 (16%)<br>3 ou mais – 23 (16%)                                                                         |

ICP: intervenção coronária percutânea; dados contínuos são apresentados como média (desvio padrão). \*conversão com base em <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp> (1 USD=3,49 BRL).

**Tabela 3 – Pesos Relativos das Preferências Estimadas**

| Parâmetro                        | Estimativa | Erro Padrão | Valor de p |
|----------------------------------|------------|-------------|------------|
| Rótulo ICP                       | - 1,3226   | 0,6708      | < 0,05     |
| Morte perioperatória da ICP      | - 0,0421   | 0,0975      | NS         |
| Mortalidade a longo prazo da ICP | - 0,0371   | 0,0172      | < 0,05     |
| Infarto do miocárdio da ICP      | - 0,0314   | 0,0165      | NS         |
| Repetir ICP                      | - 0,0005   | 0,0087      | NS         |
| Morte perioperatória da CRM      | - 0,0956   | 0,0425      | < 0,05     |
| Mortalidade a longo prazo da CRM | - 0,0582   | 0,0287      | < 0,05     |
| Infarto do miocárdio da CRM      | 0,0480     | 0,0407      | NS         |
| Repetir CRM                      | - 0,0657   | 0,0253      | < 0,05     |

Verossimilhança logarítmica = -952,35. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; NS: não significativa.

rótulo ICP e foi não apenas estatisticamente significativa, como também o parâmetro mais importante, aquele com o maior valor negativo, o que significa que a maioria dos pacientes que tiveram que refazer a revascularização rejeitaram a ICP, independentemente dos riscos associados apresentados.

## Discussão

O presente estudo é único porque, até onde sabemos, é o primeiro a avaliar as preferências dos pacientes dentre aqueles que tiveram que refazer a revascularização após a ICP e fornece importantes reflexões, tais como a evidência de uma variação significativa na utilidade percebida de tratamentos e a preferência notória, de modo geral, pela opção mais invasiva (CRM).

Poucos estudos utilizaram o DCE como uma ferramenta para elicitación de preferências para revascularização coronária. Nossa revisão sistemática identificou que a maioria dos estudos (83%) utilizaram o ranqueamento e a pontuação como métodos para identificar as preferências dos pacientes e apenas dois estudos (33%)<sup>21,22</sup> utilizaram cenários hipotéticos. Hornberger et al.<sup>22</sup> analisaram uma amostra nacional de entrevistados em um estudo de análise conjunta considerando cicatriz da incisão, dor, tempo de recuperação, tempo de internação hospitalar e refazer o tratamento. Vale ressaltar que os participantes consideraram que a ICP superaria a CRM apenas se o risco de ter que refazer a revascularização ao longo de três anos fosse reduzido para menos de 28%. Kipp et al.,<sup>21</sup> utilizando um modelo de regressão logística mista, identificaram que, para quase todos os riscos indicados, os pacientes preferiram a ICP à CRM, até mesmo quando o risco de morte era duas vezes maior que o risco da CRM ou o risco de refazer os procedimentos era três vezes superior quando comparado com a CRM.

Contrariamente ao estudo realizado por Kipp, a maioria dos pacientes (73,8%) neste estudo escolheu a opção mais invasiva: CRM. Essa diferença pode estar relacionada à população estudada, uma vez que levamos em consideração apenas pacientes com uma história prévia de ICP. Além disso,

devemos considerar algumas diferenças nos desenhos dos estudos. Enquanto o estudo de Kipp et al.,<sup>21</sup> baseou-se em um risco três vezes maior de refazer a ICP, quando comparado com o risco de refazer a CRM, com níveis entre 2 e 5%, nós consideramos o risco da CRM entre 1% e 7% e o da ICP entre 13% e 35%. Esse risco elevado de ter que refazer a ICP foi observado em pacientes diabéticos no estudo Syntax,<sup>23</sup> no qual 35,3% dos pacientes acompanhados durante 5 anos tiveram que ser submetidos a um novo procedimento de revascularização.

Outro ponto importante levantado pelos nossos achados é que diferentes desfechos são vistos de forma diferente pelos pacientes. Entretanto, as recomendações das diretrizes se baseiam na utilização de desfechos combinados, tais como eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE - *major adverse cardiovascular events*). Desfechos como morte, AVC, infarto do miocárdio e refazer a revascularização são frequentemente agrupados na tentativa de capturar o efeito global do tratamento, e as principais vantagens são a menor duração, tamanho da amostra e custo de um experimento clínico.<sup>24</sup> O uso do MACE pressupõe que todos os seus componentes têm a mesma gravidade clínica e que os pacientes e médicos têm uma percepção semelhante de cada componente, hipóteses que se mostraram falsas tanto no nosso estudo quanto em outros.<sup>24-26</sup> Pacientes e médicos têm perspectivas diferentes e nenhum deles considerou todos os desfechos clínicos da mesma forma. O peso apropriado de cada componente de um desfecho combinado forneceria uma interpretação mais precisa dos dados do experimento.

Uma importante decisão na aplicação do DCE é se as escolhas serão apresentadas como rotuladas ou não rotuladas. Decidimos adotar os cenários rotulados, ou seja, os pacientes escolhem entre ICP e CRM, e não a opção “A” versus “B”. Os DCEs não rotulados seriam mais indicados para investigar *trade-offs* entre atributos, ao passo que os DCEs rotulados podem ser mais adequados para explicar escolhas da vida real. Os conjuntos de escolha rotulados são considerados menos abstratos e podem aumentar a validade dos resultados, o que pode ser mais adequado para apoiar a tomada de decisões ao nível da definição de políticas. A desvantagem é que os rótulos podem diminuir a atenção dispensada pelos entrevistados aos atributos e alguns pacientes podem ter escolhido uma opção independentemente dos seus riscos.<sup>27</sup> Na nossa amostra, cada entrevistado respondeu a uma tarefa adicional de escolha para determinar a validade do DCE ao final da seção: uma pergunta dominante, onde a ICP representava o tratamento com níveis de atributos claramente dominantes ou melhores, isto é, a opção menos invasiva associada a riscos mais baixos de mortalidade, infarto do miocárdio ou repetição do tratamento. Esperava-se que os entrevistados escolhessem a ICP, mas 54 (37,5%) dos pacientes escolheram a CRM, o que pode configurar rejeição prévia à ICP e o impacto da utilização do rótulo.

## Pontos Fortes e Implicações Clínicas

Há apenas alguns estudos sobre preferências dos pacientes entre a ICP e CRM e este é o primeiro a analisar as preferências dos pacientes especificamente por procedimentos de revascularização repetidos.

## Artigo Original

Outro ponto forte é a seleção de participantes, composta de pacientes hospitalizados, aguardando nova revascularização. Atualmente, a maioria dos valores dos estados de saúde são obtidos de membros do público em geral, que tentam imaginar como o estado seria, baseando-se sobretudo na premissa de que a saúde é paga pela população em geral. Entretanto, os pacientes compreendem melhor as consequências das suas escolhas e sabem como é viver com aquela condição de saúde. Isto minimiza uma das principais preocupações em relação ao DCE, que é o viés hipotético relacionado ao desinteresse ou desatenção pelos cenários hipotéticos, ao passo que os pacientes que enfrentam o problema de saúde estariam mais envolvidos no experimento.

As diretrizes atuais da Cardiologia podem se beneficiar da inclusão das preferências dos pacientes nas suas recomendações. Por exemplo, levando-se em consideração os resultados para os pacientes com doença de três vasos do estudo Syntax, a mortalidade a longo prazo de 11,4% no grupo CRM (valor do coeficiente  $-0,0582$ ) seria equivalente a uma mortalidade a longo prazo de 17,9% ( $(-0,0582/-0,0371) \times 11,4$ ) no grupo ICP (valor do coeficiente  $-0,0371$ ). Com base no valor dos parâmetros identificados no nosso modelo de regressão, mesmo com a mortalidade a longo prazo mais elevada para ICP (13,9%), essa diferença de 2,5% na mortalidade a longo prazo, observada no estudo Syntax, não seria suficiente para influenciar as preferências dos pacientes em favor da CRM.

### Limitações

Os resultados do nosso estudo são limitados pelo tamanho reduzido da amostra utilizada oriunda de um único hospital terciário, o que pode limitar a generalização dos nossos resultados.

Podem haver alguns efeitos de interação, uma vez que os pacientes podem ter valorado determinados atributos ou níveis de maneira diferente em decorrência das suas experiências particulares prévias. Outra questão é que os atributos entraram no modelo como variáveis contínuas para facilitar a compreensão, e consideramos o efeito das

preferências dos níveis como algo linear, o que pode não ser realista, uma vez que o valor da mudança do risco baixo para moderado não é necessariamente o mesmo valor da mudança do risco moderado para grave.

### Conclusão

Apesar dos importantes *trade-offs* entre a ICP e CRM, tais como necessidade de refazer a revascularização, as preferências dos pacientes podem ter sido pouco exploradas. No DCE com uma amostra de pacientes hospitalizados com doença coronária e ICP prévia, nossos resultados sustentam que a maioria dos pacientes rejeita uma nova ICP e preferem a CRM, quando expostos aos níveis de risco reais de cada opção.

### Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Magliano C, Monteiro AL, Pereira CCA; Obtenção de dados: Magliano C, Rebelo ARO, Santos GF; Análise e interpretação dos dados: Magliano C, Monteiro AL, Pereira CCA, Krucien N, Saraiva RM; Análise estatística: Magliano C, Krucien N; Redação do manuscrito: Magliano C, Monteiro AL, Krucien N; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Monteiro AL, Rebelo ARO, Santos GF, Pereira CCA, Krucien N, Saraiva RM.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Carlos Alberto da Silva Magliano pela Fundação Oswaldo Cruz.

### Referências

1. Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 2007;91(4):537-52; ix.
2. Federspiel JJ, Stearns SC, van Domburg RT, Sheridan BC, Lund JL, Serruys PW. Risk-benefit trade-offs in revascularisation choices. *EuroIntervention*. 2011;6(8):936-41.
3. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35.
4. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1204-12.
5. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Circulation. 2018;137(12):e67-e492.
6. Chewning B, Bylund CL, Shah B, Arora NK, Gueguen JA, Makoul G. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. *Patient Educ Couns*. 2012;86(1):9-18.
7. Reed Johnson F, Lancsar E, Marshall D, Kilambi V, Muhlbacher A, Regier DA, et al. Constructing experimental designs for discrete-choice experiments: report of the ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16(1):3-13.
8. Najafzadeh M, Gagne JJ, Choudhry NK, Polinski JM, Avorn J, Schneeweiss SS. Patients' preferences in anticoagulant therapy: discrete choice experiment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):912-9.
9. Magliano C, Monteiro AL, de Oliveira Rebelo AR, de Aguiar Pereira CC. Patients' preferences for coronary revascularization: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:29-35.
10. Magliano C, Monteiro AL, Tura BR, Oliveira CSR, Rebelo ARO, Pereira CCA. Patient and physician preferences for attributes of coronary revascularization. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:757-64.
11. Bridges JF, Hauber AB, Marshall D, Lloyd A, Prosser LA, Regier DA, et al. Conjoint analysis applications in health—a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health*. 2011;14(4):403-13.

12. Magliano C, Monteiro AL, Tura BR, Oliveira CSR, Rebelo ARO, Pereira CCA. Feasibility of visual aids for risk evaluation by hospitalized patients with coronary artery disease: results from face-to-face interviews. *Patient Preference Adherence*. 2018;12:749-55.
13. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
14. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):432-40.
15. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
16. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):808-16.
17. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-94.
18. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Tabnet.[Citado em 2018 Mar 01] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>.
19. ChoiceMetrics. Ngene 1.1.1 User Manual & Reference Guide. Australia;2012.
20. Van Houtven G, Johnson FR, Kilambi V, Hauber AB. Eliciting benefit-risk preferences and probability-weighted utility using choice-format conjoint analysis. *Med Decis Making*. 2011;31(3):469-80.
21. Kipp R, Lehman J, Israel J, Edwards N, Becker T, Raval AN. Patient preferences for coronary artery bypass graft surgery or percutaneous intervention in multivessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(2):212-8.
22. Hornberger J, Bloch DA, Hlatky MA, Baumgartner W. Patient preferences in coronary revascularization. *Am Heart J*. 1999;137(6):1153-62.
23. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):1006-13.
24. Chow RD, Wankhedkar KP, Mete M. Patients' preferences for selection of endpoints in cardiovascular clinical trials. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014;4(1) 10.34002/chimp.v.422643
25. Pandit J, Gupta V, Boyer N, Yeghiazarians Y, Ports TA, Boyle AJ. Patient and physician perspectives on outcomes weighting in revascularization. The POWR study. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):513-4.
26. Ahmad Y, Nijjer S, Cook CM, El-Harasis M, Graby J, Petraco R, et al. A new method of applying randomised control study data to the individual patient: A novel quantitative patient-centred approach to interpreting composite end points. *Int J Cardiol*. 2015;195:216-24.
27. de Bekker-Grob EW, Hol L, Donkers B, van Dam L, Habbema JD, van Leerdam ME, et al. Labeled versus unlabeled discrete choice experiments in health economics: an application to colorectal cancer screening. *Value Health*. 2010;13(2):315-23.



# Função Diastólica e Biomarcadores de Participantes de Caminhada de Longa Distância

## *Diastolic Function and Biomarkers of Long-Distance Walking Participants*

Maicon Borges Euzebio,<sup>1,2</sup> Priscila Valverde de O. Vitorino,<sup>2</sup> Watila Moura Sousa,<sup>1</sup> Milena Andrade Melo,<sup>3</sup> Sérgio Henrique Nascente Costa,<sup>2,6</sup> Ana Luiza Lima Sousa,<sup>3,4</sup> Thiago de Souza Veiga Jardim,<sup>3,4</sup> Ana Carolina Arantes,<sup>3,4</sup> Paulo Cesar B. Veiga Jardim,<sup>5</sup> Weimar Kunz Sebba Barroso<sup>3,4</sup>

Universidade Federal de Goiás – Medicina,<sup>1</sup> Goiânia, GO – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,<sup>2</sup> Goiânia, GO – Brasil

Universidade Federal de Goiás – Pós-graduação em Ciências da Saúde,<sup>3</sup> Goiânia, GO – Brasil

Universidade Federal de Goiás – Liga de Hipertensão Arterial,<sup>4</sup> Goiânia, GO – Brasil

Universidade Federal de Goiás – Cardiologia,<sup>5</sup> Goiânia, GO – Brasil

Faculdade da Polícia Militar do Estado de Goiás,<sup>6</sup> Goiânia, GO – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Os efeitos da caminhada de longa distância sobre o sistema cardiovascular são pouco estudados.

**Objetivos:** O objetivo geral deste estudo foi verificar esses efeitos sobre o comportamento da função diastólica e dos biomarcadores cardíacos CK-MB (massa), troponina T e NT-proBNP em atletas amadores.

**Método:** Este estudo longitudinal realizado em 2015 avaliou os participantes nas 5 etapas seguintes: A0 (basal) antes de iniciar o percurso, e as demais, A1, A2, A3 e A4 ao final de cada dia, totalizando 244,7 km. Em todas as etapas foram dosados os biomarcadores NT-proBNP, CK-MB (massa) e troponina T. Realizou-se ecocardiograma para análise das ondas E, A e E'. Adotado  $p < 0,05$  como significativo.

**Resultados:** Foram avaliados 25 participantes com média de idade de  $46 \pm 10,5$  anos e índice de massa corporal de  $20,2 \pm 2,3$  kg/m<sup>2</sup>. Encontrou-se aumentos dos valores de NT-proBNP de A0 para A1, A2, A3 e A4 ( $p < 0,001$ ), CK-MB (massa) de A0 para A2 ( $p < 0,001$ ) e da onda E' de A0 para A1, A2, A3 e A4 ( $p < 0,001$ ). Foram identificadas correlações entre os seguintes: CK-MB (massa) e troponina T (A1:  $r = 0,524$ ,  $p = 0,010$ ; A4:  $r = 0,413$ ,  $p = 0,044$ ); CK-MB (massa) e NT-proBNP (A4:  $r = 0,539$ ,  $p = 0,006$ ); e E/A e E' (A0:  $r = 0,603$ ,  $p < 0,001$ ; A1:  $r = 0,639$ ,  $p < 0,001$ ; A4:  $r = 0,593$ ,  $p = 0,002$ ); e correlação negativa entre CK-MB (massa) com E/A (A1:  $r = -0,428$ ,  $p = 0,041$ ).

**Conclusão:** Os efeitos da atividade física intensa, prolongada e intercalada foram verificados a partir das variações significativas no comportamento da CK-MB (massa), NT-proBNP e E'. Apesar das alterações encontradas, não houve critérios sugestivos de dano ao miocárdio. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):620-627)

**Palavras-chave:** Caminhada; Biomarcadores Biológicos; Pressão Sanguínea; Troponina T; Peptídeo Natriurético Cerebral; Atletas; Ecocardiografia Doppler/métodos.

## Abstract

**Background:** The effects of long-distance walking on the cardiovascular system have been little studied.

**Objectives:** The general objective of this study was to verify these effects on the behavior of diastolic function and the cardiac biomarkers CK-MB (mass), troponin T, and NT-proBNP, in amateur athletes.

**Method:** This longitudinal study, conducted in 2015, evaluated participants during the following 5 stages: E0 (baseline) before starting the trajectory and the others, E1, E2, E3, and E4, at the end of each day, totaling 244.7 km. At all stages, the biomarkers NT-proBNP, CK-MB (mass), and troponin T were measured. Echocardiogram was performed to analyze the E, A and E' waves.  $P < 0.05$  was adopted as significant.

**Results:** The study evaluated 25 participants, with an average age of  $46 \pm 10.5$  years and body mass index of  $20.2 \pm 2.3$  kg/m<sup>2</sup>. Increased values were found for NT-proBNP from E0 to E1, E2, E3, and E4 ( $p < 0.001$ ), CK-MB (mass) from E0 to E2 ( $p < 0.001$ ), and E' wave from E0 to E1, E2, E3, and E4 ( $p < 0.001$ ). Positive correlations were identified between the following: CK-MB (mass) and troponin T (E1:  $r = 0.524$ ,  $p = 0.010$ ; E4:  $r = 0.413$ ,  $p = 0.044$ ); CK-MB (mass) and NT-proBNP (E4:  $r = 0.539$ ,  $p = 0.006$ ); and E/A and E' (E0:  $r = 0.603$ ,  $p < 0.001$ ; E1:  $r = 0.639$ ,  $p < 0.001$ ; E4:  $r = 0.593$ ,  $p = 0.002$ ). A negative correlation was found between CK-MB (mass) and E/A (E1:  $r = -0.428$ ,  $p = 0.041$ ).

**Correspondência:** Maicon Borges Euzebio •

Universidade Federal de Goiás – Medicina – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - R. 235, s/n. CEP 74605-050, Setor Leste Universitário, Goiânia, GO - Brasil

Artigo recebido em 26/04/2019, revisado em 07/08/2019, aceito em 10/09/2019

E-mail: maiconborges@gmail.com, sebbabarroso@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20190271>

**Conclusion:** The effects of intense, prolonged, and interspersed physical activity were verified based on significant variations in the behavior of CK-MB (mass), NT-proBNP, and the E' wave. Notwithstanding the alterations found, there were no criteria suggestive of myocardial damage (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):620-627)

**Keywords:** Walking; Biomarkers; Biological; Blood Pressure; Troponin-T; Natriuretic Peptide Brain; Athletes; Echocardiography, Doppler/methods.

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

## Introdução

O exercício físico é fundamental para a manutenção da saúde geral e prevenção de doenças.<sup>1</sup> Entretanto, a intensidade, duração e frequência são fatores que separam os benefícios dos prejuízos no organismo humano. Evidências recentes questionam se a demanda fisiológica para manter um débito cardíaco elevado durante um período prolongado de exercício pode resultar em comprometimento transitório das funções cardíacas.<sup>2</sup>

Os efeitos agudos do exercício físico na função diastólica e até mesmo as variações de disfunção diastólica estão relacionadas indiretamente à estimulação persistente, dependendo também da intensidade e duração. Essas adaptações, mesmo em curto prazo, podem produzir diminuição da função cardíaca, fato esse conhecido como fadiga cardíaca.<sup>3</sup>

As enzimas cardíacas creatina quinase fração MB (CK-MB, *creatine kinase-MB*), troponina T cardíaca e do aminoácido precursor N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP, *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*) são biomarcadores importantes para a avaliação da existência de lesões miocárdicas e da função diastólica.<sup>4</sup>

Níveis de CK-MB também podem elevar em estados de rabdomiólise e até de apoplexia, possuindo dessa forma uma sensibilidade variável.<sup>5</sup> A troponina T é o marcador preferencial de lesões miocárdicas, considerado como padrão ouro.<sup>6</sup>

O NT-proBNP está associado direta e paralelamente com as concentrações do peptídeo natriurético cerebral (BNP – *brain natriuretic peptide*). Ele pode ser utilizado para avaliação diagnóstica e prognóstica da insuficiência ventricular esquerda e também se eleva em condições que induzem disfunção diastólica. Pouco se conhece sobre o comportamento desses biomarcadores e especialmente do significado prognóstico em indivíduos saudáveis submetidos a stress físico intenso.<sup>7</sup>

No entanto, poucas pesquisas avaliaram o efeito da caminhada de longa distância, de moderada a alta intensidade, no sistema cardiovascular a partir da avaliação da função diastólica e dos biomarcadores cardíacos. Este foi o primeiro estudo a avaliar a função diastólica e os biomarcadores cardíacos nesse tipo de exercício. Dessa forma o objetivo do presente estudo foi verificar, em atletas amadores, os efeitos de caminhada de longa distância, de moderada a alta intensidade, sobre o comportamento da função diastólica e dos biomarcadores cardíacos CK-MB (massa), troponina T e NT-proBNP.

## Métodos

Este foi um estudo longitudinal, realizado durante caminhada de longa distância no ano de 2015 - 24ª Caminhada Ecológica de Goiás. Inicialmente, cerca de duzentas pessoas

se inscreveram pela internet para participar. Os candidatos participaram de uma seletiva, na qual percorreram 56 km, divididos em dois dias (28 km cada), os quais deveriam ser cumpridos em até três horas e dez minutos para os homens e três horas e 30 minutos para as mulheres. Os classificados de acordo com o melhor tempo de cada faixa etária foram selecionados, totalizando 29 participantes, sendo 25 do sexo masculino e quatro do sexo feminino. As mulheres foram retiradas da análise por não completarem diariamente o percurso previamente estabelecido.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás sob parecer de número 1.107.021. Os indivíduos aprovados na seletiva foram convidados a participar do estudo. Após o aceite, aplicou-se o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foi realizada a avaliação inicial (A0) em uma unidade de avaliação cardiovascular. As outras avaliações aconteceram 34 dias após A0 ao longo do trajeto de 244,7 km, ao final de cada um dos dias e nos locais de repouso de cada cidade do percurso no período de 21 a 24 de julho de 2015 sendo denominadas de A1, A2, A3 e A4 (avaliação do 1º dia 2º dia 3º dia e 4º dia). Não foram realizadas coletas de dados no último dia do evento pois os participantes foram dispensados para retornarem às suas cidades.

A dominância do relevo foi dada em subida, em descida e nivelado, conforme cada dia do percurso. Essas informações foram obtidas de um estudo anterior que já havia avaliado esse percurso.<sup>8</sup> A declividade do traçado do terreno foi obtida por meio do software ArcGIS 10.3 pela ferramenta de declividade (*slope, arctoolbox*), a partir das imagens *Shuttle Radar Topography Mission (SRTM)* fornecidas pelo serviço geológico americano de três arcseg de tamanho de pixel. Para a monitorização meteorológica dos dias do percurso (A1 a A4) foram utilizados os dados da estação Goiás denominada oficialmente pelo Instituto Nacional de Meteorologia - INMET de A014.

## Organização da Coleta

O ambiente de pesquisa foi subdividido em estações, uma para cada avaliação. As avaliações foram compostas por anamnese (somente em A0); ecocardiografia e coleta de sangue para avaliação de biomarcadores em todas as etapas. As coletas dos dados ecocardiográficos e biomarcadores começavam por volta das 18 horas (30 a 120 minutos após o final da caminhada) de cada dia do percurso. Dessa forma, quando os participantes chegavam nos locais de repouso, já haviam sido preparadas estações de pesquisa iniciando o fluxo pela identificação dos participantes e depois pela coleta de sangue e avaliação ecocardiográfica, sendo posteriormente dispensados para voltarem a rotina do evento. Não foi possível realizar coleta pela manhã pois os participantes levantavam

às 04 horas da madrugada e isso poderia prejudicá-los por interferir nos seus períodos de descanso e recuperação.

A anamnese foi organizada pelos pesquisadores em formato de entrevista com questões referentes a dados pessoais como idade (em anos), sexo (masculino e feminino), profissão e estado civil; antecedentes pessoais e familiares: hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia; uso de medicamento(s); tabagismo (atual/anterior); quantidade de cigarros por dia para fumantes; prática de exercício físico (frequência semanal, duração diária e tempo de prática); presença de problema ortopédico que dificultasse a realização de exercícios.

### Procedimentos para a Realização dos Exames de Biomarcadores Sanguíneos e Ecocardiograma

Foi utilizada a técnica para a coleta de sangue por meio de acesso venoso periférico em fossa cubital esquerda.<sup>9</sup> Foram extraídos cerca de 5ml de sangue de cada participante. O sangue foi centrifugado no local da coleta a 3.000 rpm durante 10 minutos para a obtenção do soro/plasma. O soro foi colhido em tubos de amostra com gel separador. As amostras foram prontamente armazenadas e congeladas a  $-20^{\circ}\text{C}$  em congelador específico nas estações de coleta.<sup>10</sup> As amostras foram encaminhadas para um laboratório credenciado para serem analisadas. Para a realização dos exames dos biomarcadores foram utilizados kits com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os valores de CK-MB (massa), troponina T e NT-proBNP foram obtidos a partir da técnica imunoensaio de electroquimioluminescência.<sup>11</sup> Os ensaios foram realizados pelo sistema COBAS® - Modular Analytics E170 a partir dos kits seguintes: CK-MB STAT, Troponin T hs e proBNP II respectivamente. Para assegurar a correta execução do ensaio, foram cumpridas todas as instruções fornecidas no documento guia para o analisador. Todos os exames foram processados por biomédico. Foram utilizadas as seguintes unidades de medidas: pg/ml para NT-proBNP e para troponina T e ng/ml para CK-MB (massa).<sup>11</sup>

### Ecocardiografia

O ecocardiograma foi realizado individualmente em todas as etapas da coleta. Em A0 ao longo do dia e, de A1 até A4 por volta das 18 horas, após a chegada dos participantes nas estações de pesquisa. Todos os exames foram realizados pelo mesmo ecocardiografista. Foi realizado ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler colorido, utilizando-se o aparelho portátil Philips CX50<sup>®</sup>, com transdutor eletrônico de 2-5MHz de frequência. A técnica e os padrões de referência utilizados foram aqueles preconizados pela *American Society of Echocardiography*.<sup>12</sup> Foi utilizado o mesmo ângulo de incidência para análise transmitral, procurando-se alinhar o feixe de ultrassom o mais paralelo possível ao fluxo do Doppler colorido. Os parâmetros utilizados para a análise da disfunção diastólica, com suas respectivas unidades de medidas, foram, para fluxo mitral, E em cm/s, A em cm/s e a relação E/A. Para avaliação tecidual foi E' em cm/s.<sup>13</sup>

### Análise Estatística

Os dados foram analisados por estatística descritiva com frequências absolutas e relativas, médias, desvio padrão

e intervalo de confiança. Para testar a normalidade da distribuição dos dados das variáveis foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Para as comparações das variáveis referentes aos biomarcadores cardíacos entre os dias da caminhada e referentes aos parâmetros ecocardiográficos, foi realizado o teste de ANOVA para medidas repetidas, seguido do *post hoc* de Bonferroni. Para as correlações foram utilizados os testes de Pearson ou Spearman. Adotou-se o valor de  $p < 0,05$  para significância estatística. Para realizar a análise estatística foi utilizado o software Stata, versão 14.

## Resultados

### Características da Amostra

Foram avaliados 25 homens, média de idade de  $46 \pm 10,5$  anos e índice de massa corporal de  $20,2 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$  (Tabela 1). Quatro (16%) participantes utilizavam medicamentos que não influenciaram nas variáveis analisadas. A distância percorrida em quatro dias foi de 244,7 km e velocidade média de 7,6 km/h. Todos os participantes caminhavam juntos, em bloco, mantendo portanto a mesma velocidade. O período de descanso noturno diário foi entre seis e sete horas.

Em relação aos exercícios físicos prévios, 24 participantes (96%) praticavam corrida; um (4%) ciclismo e quatro (16%) musculação. A média de tempo de realização prévia de atividade aeróbica foi de 13,3 anos ( $0,5 \pm 40$ ) e a média da distância semanal de corrida, que foi a atividade relatada como mais praticada, foi de 64 km.

### Características Ambientais do Trajeto

A temperatura durante os dias do percurso variou de 19 a  $32^{\circ}\text{C}$  e a umidade relativa de 21 a 77%. Em A1 e A3 o relevo era predominantemente de subida, em A2 de descida (A2) e em A4 plano. As variações mais acentuadas da declividade do terreno foram encontradas nos trechos de A2 e A3, variando de 0 a  $-15$ .

### Avaliação dos Biomarcadores e das Ondas de Função Diastólica Durante a Caminhada de Longa Distância

O NT-proBNP apresentou aumento significativo de A0 para todas as outras avaliações. A CK-MB (massa) teve aumento significativo de A0 para A2 e a troponina T não apresentou alterações significativas. Quanto a função diastólica, as ondas E e A não sofreram alterações entre os dias da caminhada. A onda E' aumentou de A0 para todos os outros dias (Figura 1).

Foram realizadas correlações entre todos os parâmetros coletados referentes aos biomarcadores e ondas da função diastólica e, evidenciadas somente as correlações significativas. Com relação aos biomarcadores sanguíneos, foram identificadas correlações positivas e moderadas nos seguintes dias de exposição: A1, entre troponina T e CK-MB (massa); A4, entre NT-proBNP e CK-MB (massa) e entre troponina T e CK-MB (massa). Na função diastólica, foram identificadas correlações positivas e moderadas entre E/A e E' em A0, A1 e A4. Dentre os biomarcadores e as ondas da função diastólica, foi evidenciada correlação negativa e moderada entre CK-MB e E/A em A1 (Tabela 2).

**Tabela 1 – Características sociais, de saúde e de hábitos de vida dos participantes da Caminhada Ecológica de Goiás, Brasil, 2015, n = 25\***

| Variáveis                  | n  | %  |
|----------------------------|----|----|
| <b>Faixa etária (anos)</b> |    |    |
| 19 – 39                    | 5  | 20 |
| 40 – 59                    | 19 | 76 |
| ≥ 60                       | 1  | 4  |
| <b>Uso de medicamentos</b> |    |    |
| Não                        | 21 | 84 |
| Sim                        | 4  | 16 |
| <b>Doenças relatadas</b>   |    |    |
| Diabetes mellitus          | 1  | 4  |
| Dislipidemia               | 1  | 4  |
| Hipotireoidismo            | 2  | 4  |
| Problemas ortopédicos      | 3  | 12 |

\* Número de participantes avaliados

## Discussão

Apesar dos participantes serem considerados atletas amadores, a maioria possuía experiência prévia no percurso e em edições anteriores da Caminhada Ecológica de Goiás com uma média de 7,2 participações; somando-se a isso, o processo seletivo para ingresso proporcionou o surgimento de uma amostra altamente selecionada.

A velocidade de corrida competitiva em meia maratona ou maratona solicita maiores demandas energéticas e metabólicas e amplia as chances de desfechos cardiovasculares, principalmente em indivíduos não condicionados.<sup>14</sup> No nosso trabalho a velocidade média foi de 7,6 km/h, bem inferior ao modelo de maratona e meia maratona e, portanto, com menor demanda energética e metabólica dos participantes.

Durante os dias de exposição ao esforço, em comparação aos 30 dias que precederam (A0), ocorreram aumentos significativos dos valores de NT-proBNP, CK-MB (massa) e da onda E' (Doppler tecidual). Não observamos variações significativas nos níveis de troponina T e na relação das ondas de fluxo mitral E/A.

Este aumento também foi verificado em indivíduos saudáveis, adolescentes e adultos, independente do sexo, quando submetidos a exercícios de resistência com retorno aos valores basais nas primeiras 24 horas após o exercício.<sup>15,16</sup>

No presente estudo, encontramos um aumento nos valores das concentrações séricas de NT-proBNP em até cinco vezes após o exercício quando comparado aos níveis basais, dados que corroboram com a literatura.<sup>17-19</sup> Esses dados reforçam a importância do efeito natriurético no mecanismo de adaptação aguda e subaguda do aparelho cardiovascular ao esforço físico.

Elevações séricas da CK-MB (massa) também foram encontradas em indivíduos após exercícios extenuantes. Em uma pesquisa, realizada nos Estados Unidos com participantes jovens de uma maratona, foram encontrados níveis plasmáticos aumentados e sustentados da CK-MB em até 54 horas pós exposição ao exercício.<sup>20,21</sup>

Indivíduos treinados, que realizam exercício de alta intensidade em práticas esportivas, tendem durante o teste de esforço máximo apresentar de forma aguda maiores elevações séricas da CK-MB do que indivíduos não treinados, sugerindo assim um envolvimento cardíaco e principalmente benigno na natureza desses níveis séricos.<sup>22</sup>

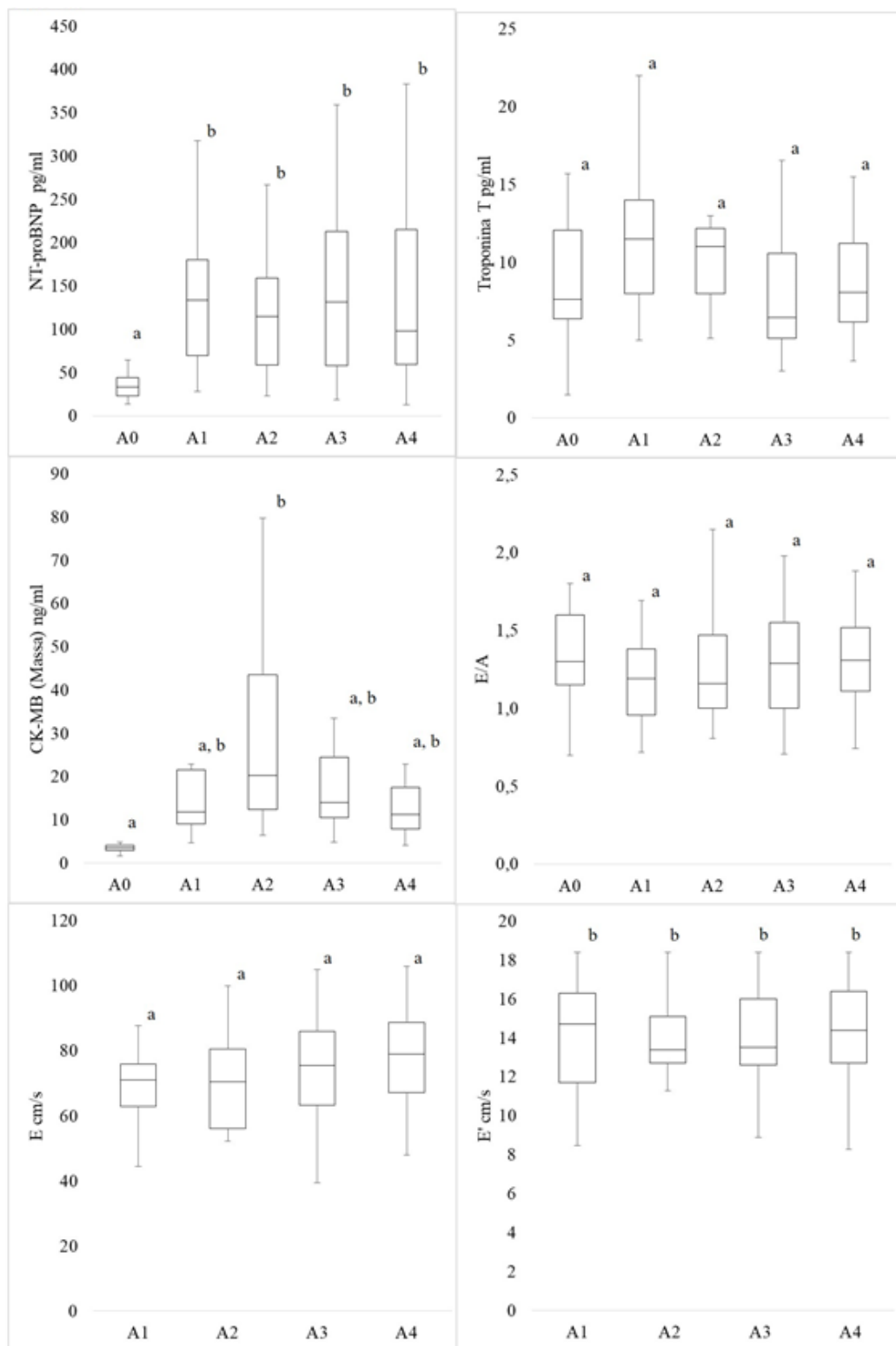
Cientistas também verificaram o efeito do exercício prolongado e das variações de temperatura ambiental no comportamento das creatina quinases e identificaram que quanto mais prolongado o exercício e maior a temperatura ambiental, maiores são as liberações plasmáticas desses biomarcadores.<sup>23</sup> Quanto mais extenso o trecho percorrido em uma menor quantidade de tempo, maiores as chances de lesões musculares e, portanto, a presença sérica de maior quantidade das creatina quinases. Mais um fato importante é que a força de reação do relevo, nos momentos descida, exercida contra os participantes, pode também ocasionar aumento de lesões musculoesqueléticas, devido à maior fonte de impacto com tendência a um custo metabólico mais acentuado durante o declive.<sup>24,25</sup>

As variações significativas da CK-MB (massa) em nosso estudo foram encontradas somente entre os trechos de A0 e A2. Este aumento pode ter sido relacionado às características do percurso em A2, a saber, predominantemente de descida, com maior variação de declive e com maior extensão quando comparado aos outros dias. O efeito cumulativo da CK-MB (massa) em A1 pode ter influenciado o aumento significativo do valor da CK-MB (massa) em A2.

Existem também comprovações das limitações da avaliação da CK-MB em indivíduos saudáveis durante a prática de exercício físico. Sua especificidade fica prejudicada na presença de processos inflamatórios e de estresse muscular esquelético associado à redução nas primeiras horas de exposição ao esforço pelo aparecimento lentificado desses marcadores no sangue, sendo mais sensível quando há presença de injúria cardíaca.<sup>26</sup>

Em estudos de meia maratona, maratona e ultramaratona de 48 horas, realizados em corredores amadores (indivíduos não atletas), foram encontrados valores elevados de troponina T nas três primeiras horas da pós-exposição com reduções importantes logo a seguir, chegando a níveis basais em no máximo 48 horas.<sup>20,27</sup> Em nadadores, após 60 minutos de natação, também foi verificado a mesma variação da troponina T que em corredores amadores.<sup>16</sup>

Eijvogels et al.<sup>28</sup> avaliaram 82 pessoas durante um trajeto de 30 quilômetros/dia durante quatro dias, também identificou que as troponinas tiveram aumento somente no primeiro dia com redução plasmática em todos os outros dias apresentando associação com a velocidade da caminhada.<sup>28</sup> Uma meta-análise de 45 estudos que avaliaram o comportamento das troponinas e dos BNP's após a exposição a exercícios de resistência observou que os valores plasmáticos



A0 (basal); A1 (primeiro dia); A2 (segundo dia); A3 (terceiro dia); A4 (quarto dia). ANOVA e post hoc Bonferroni: letras iguais  $p > 0,05$ ; letras diferentes  $p < 0,001$ .

**Figura 1** – Comparação entre valores de NT-proBNP, Troponina T, CK-MB (Massa), E/A, E e E' obtidos durante a avaliação basal e durante os quatro dias de exposição à atividade física de moderada a intensa.

**Tabela 2 – Correlação dos biomarcadores, da função diastólica e dos biomarcadores com a função diastólica de participantes da Caminhada Ecológica de Goiás, Brasil, 2015, n = 25**

| Avaliação | Parâmetro                        | r      | p       |
|-----------|----------------------------------|--------|---------|
| A0        | E/A x E'                         | 0,603  | 0,001*  |
| A1        | Troponina T x CK-MB (massa)      | 0,524  | 0,010** |
|           | E/A x E'                         | 0,639  | 0,001*  |
|           | CK-MB (massa) - E/A (seria "x"?) | -0,428 | 0,041** |
| A4        | NT-proBNP x CK-MB (massa)        | 0,539  | 0,006** |
|           | Troponina T x CK-MB (massa)      | 0,413  | 0,044** |
|           | E/A x E'                         | 0,593  | 0,001*  |

\*Teste de Pearson; \*\* Teste de Spearman.

elevados das troponinas e BNP durante e após exercício intenso e prolongado são propensos a alterações, podendo representar uma característica aguda frente a exposição ao exercício.<sup>29</sup> Ainda não está clara a biomecânica da liberação das troponinas induzida pelo exercício físico e se essa realmente reflete um processo fisiológico ou patológico.<sup>30</sup>

A troponina T avaliada no presente estudo não apresentou, durante os dias do percurso, aumento significativo e difere dos resultados encontrados em outros estudos citados. Isto pode estar relacionado aos fatos de os participantes terem percorrido os trajetos em uma velocidade média abaixo dos valores de competição mesmo para corredores amadores; terem alternado corrida com caminhada; e terem sido hidratados rigorosamente durante todo o trajeto. O comportamento da troponina T foi diferente do geralmente esperado quando relacionado a CK-MB (massa). Como a troponina T tem maior especificidade para dano miocárdico por isquemia é possível que essa seja a razão de menor aumento entre A0 e os demais dias. Este fato pode demonstrar que os danos ao sistema cardiovascular parecem ser mínimos e que essa modalidade de esforço aparenta ser segura.<sup>31</sup>

Em nossa amostra, encontramos aumento significativo da onda E' com relação aos valores basais e sem redução da relação das ondas E/A. Esses achados podem estar relacionados às características da população avaliada que era bem condicionada e à intensidade do esforço, concorrendo para uma maior capacidade adaptativa de remodelamento do miocárdio. Outros estudos que fizeram ecocardiografia em diferentes populações tiveram resultados distintos. Não foi encontrada disfunção diastólica ventricular esquerda ou direita em triatletas amadores de média e longa distância.<sup>32</sup> Já em atletas adultos foram demonstradas alterações do

relaxamento miocárdico durante a diástole,<sup>33</sup> identificada pelo aumento da onda E (fluxo mitral) em comparação com a onda E' (Doppler tecidual). Em exercícios de ultra-resistência houve diminuições significativas na onda E e na relação E/A imediatamente após o exercício.<sup>34-36</sup> Uma publicação com metodologia mais próxima da que utilizamos avaliou as mudanças da função cardíaca em participantes de uma trilha ecológica e constatou a relação das ondas mitral E/A e Doppler tecidual E' significativamente diminuídas, a partir de 21 km.<sup>37</sup>

O treinamento regular e aeróbio pode minimizar as alterações agudas da função diastólica frente a solicitação de maiores demandas cardíacas no exercício intenso. Este efeito de treinamento pode exercer um papel fundamental na preservação do preenchimento diastólico em atletas mais velhos.<sup>35,38</sup>

Encontramos correlações positivas entre os seguintes: E/A e E'; CK-MB (massa) e troponina T; e CK-MB (massa) e NT-proBNP. Correlação negativa foi encontrada apenas entre CK-MB (massa) e E/A (relação da velocidade de enchimento ventricular rápido com a velocidade de contração atrial).

Poucos trabalhos realizaram correlação das ondas da função diastólica e das variações séricas dos biomarcadores de lesão cardíaca com as ondas de variação da função diastólica. Sabe-se que em padrões fisiológicos as variações do comportamento do fluxo mitral refletem na mesma direção que as variações do comportamento tecidual ventricular.<sup>13</sup> Jouffroy et al.<sup>37</sup> conseguiram encontrar correlação positiva entre E/A e E' em participantes amadores de prova de resistência. Os poucos estudos que avaliaram essas correlações têm resultados discordantes.<sup>37</sup>

Sabe-se da relação direta do aumento dos BNP(s) com as troponinas, creatina quinases e com as alterações diastólicas. A troponina T também está fortemente associada às anormalidades de relaxamento ventricular.<sup>16,20,39</sup> A correlação positiva da CK-MB (massa) com troponina T e NT-proBNP encontrada em nosso trabalho pode estar relacionada ao fato de que mesmo em situações de ausência de isquemia cardíaca, níveis mínimos desses biomarcadores podem ser liberados na corrente sanguínea e na mesma direção do comportamento da CK-MB (massa).

Por conseguinte, verificamos correlação inversa da CK-MB (massa) com a relação das ondas E/A. O motivo que a diminuição de um implica no aumento da outra necessita ser mais estudado já que, talvez, essa correlação possa ser apenas acaso. Podemos especular quanto à possibilidade de que a disfunção diastólica reversível seja um dos possíveis mecanismos de aumento plasmático da CK-MB (massa) com a diminuição da onda E e aumento da onda A.

### Limitações

A coleta de dados durante os dias do trajeto teve que se adaptar aos horários disponíveis do evento, podendo ter interferido na avaliação das variações agudas dos biomarcadores cardíacos já que os níveis plasmáticos destes variam conforme o tempo de exposição. Não foi possível, também, realizar coleta matinal para avaliar o comportamento das variáveis após o repouso, já que isso atrapalharia o descanso e o processo de recuperação dos participantes que tinham que acordar as quatro horas da manhã para se preparem e depois percorrerem os trechos estabelecidos. Além disso, a avaliação pós exposição poderia ter ajudado a elucidar melhor questões referentes ao comportamento dos biomarcadores e das ondas da função diastólica como, por exemplo, se houve ou não retorno próximo aos valores basais.

### Referências

1. Piercy KL, Troiano RP. Physical Activity Guidelines for Americans From the US Department of Health and Human Services. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(11): e005263.
2. Eijssvogels T, Thompson PD. Are There Clinical Cardiac Complications From Too Much Exercise? *Curr Sports Med Rep*. 2017;16(1):9-11.
3. Claessen G, La Gerche A. Exercise-induced cardiac fatigue: the need for speed. *J Physiol*. 2016;594(11):2781-2.
4. Cocking S, Landman T, Benson M, Lord R, Jones H, Gaze D, et al. The impact of remote ischemic preconditioning on cardiac biomarker and functional response to endurance exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27(10):1061-9.
5. Mythili S, Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomed Rep*. 2015;3(6):743-8.
6. McRae A, Innes G, Graham M, Lang E, Andruchow J, Yang H, et al. Comparative evaluation of 2-hour rapid diagnostic algorithms for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac Troponin T. *Can J Cardiol*. 2017 ;33(8):1006-1012.
7. Zabarovskaja S, Hage C, Linde C, Daubert JC, Donal E, Gabrielsen A, et al. Adaptive cardiovascular hormones in a spectrum of heart failure phenotypes. *Int J Cardiol*. 2015;189:6-11.

### Conclusões

Os efeitos da atividade física intensa, prolongada e intercalada foram verificados a partir das variações significativas no comportamento da CK-MB (massa), NT-proBNP e E'. Vale ressaltar que apesar das alterações encontradas, não houveram critérios demonstrativos de dano ao miocárdio com essa modalidade de esforço em indivíduos treinados.

### Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Euzebio MB, Vitorino PVO, Sousa WM, Sousa ALL, Jardim TSV, Arantes AC, Jardim PCBV, Barroso WKS; Obtenção de dados: Euzebio MB, Sousa WM, Melo MA, Costa SHN, Arantes AC; Análise e interpretação dos dados: Euzebio MB, Vitorino PVO, Sousa WM, Melo MA, Costa SHN, Sousa ALL, Arantes AC, Jardim PCBV, Barroso WKS; Análise estatística: Euzebio MB, Vitorino PVO, Sousa WM; Redação do manuscrito: Euzebio MB, Vitorino PVO, Sousa WM, Barroso WKS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Euzebio MB, Vitorino PVO, Sousa WM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Barroso WKS.

### 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 Maicon Borges Euzebio pela Universidade Federal de Goiás

8. Rezende JM, Vitorino PVO, Jardim TSV, Sousa ACS, Jardim PCBV, Souza WKS. Effects of Long-Term Walking on Baropodometric Parameters and Manual Muscle Strength Journal of Family Medicine. USA: Austin Publishing Group. J Fam Med. 2017;4(3):1116-9.
9. Potter P, Perry A. *Fundamentos de Enfermagem*. Conceitos, Processo e Prática. Elsevier. 2004;5ª ed.
10. Almeida MFC. Boas Práticas de Laboratório. São Paulo: Difusão Editora; 2008. ISBN: 857808036X.
11. Roche FH-L. [internet]. Procurar informações sobre produtos 2018 [updated 2018 mar 01]. Available from: [https://dialog1.roche.com/pt/pt\\_pt/elabdoc](https://dialog1.roche.com/pt/pt_pt/elabdoc).
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Jonathan A. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;28(1):1-34.
13. SOUSA ACS. Avaliação da Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo'. In: Carlos Eduardo Suaide Silva. *Ecocardiografia - Princípios e Aplicações Clínicas*. 1. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2012. p. 393-415. ISBN-10: 8537204536.
14. Vicent L, Ariza-Solé A, González-Juanatey J, Uribarri A, Ortiz J, López de Sá E, et al. Exercise-related severe cardiac events. *Scand J Med Sci Sports*. 2017; 28(4):1404-1411.

15. Aengevaeren V, Hopman M, Thijsen D, van Kimmenade R, de Boer M, Eijvogels T. Endurance exercise-induced changes in BNP concentrations in cardiovascular patients versus healthy controls. *Int J Cardiol.* 2017;227(2017):430-5.
16. Legaz-Arrese A, Carranza-García L, Navarro-Orocio R, Valadez-Lira A, Mayolas-Pi C, Munguía-Izquierdo D, et al. Cardiac Biomarker Release after Endurance Exercise in Male and Female Adults and Adolescents. *J Pediatr.* 2017 Dec 01;91:96-102.
17. Roca E, Nescolarde L, Lupón J, Barallat J, Januzzi J, Liu P, et al. The Dynamics of Cardiovascular Biomarkers in non-Elite Marathon Runners. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017;10(2):206-208
18. Clauss S, Scherr J, Hanley A, Schneider J, Klier I, Lackermair K, et al. Impact of polyphenols on physiological stress and cardiac burden in marathon runners - results from a substudy of the BeMaGIC study. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(5):523-8.
19. Fortescue E, Shin A, Greenes D, Mannix R, Agarwal S, Feldman B, et al. Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med.* 2007; 49(2):137-43, 143.e1
20. Niemelä M, Kangastupa P, Niemelä O, Bloigu R, Juvonen T. Individual responses in biomarkers of health after marathon and half-marathon running: is age a factor in troponin changes? *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(7):575-80.
21. Martin T, Pata R, D'Addario J, Yuknis L, Kingston R, Feinn R. Impact of age on haematological markers pre- and post-marathon running. *J Sports Sci.* 2015;33(19):1988-97.
22. Romagnoli M, Alis R, Aloe R, Salvagno G, Basterra J, Pareja-Galeano H, et al. Influence of training and a maximal exercise test in analytical variability of muscular, hepatic, and cardiovascular biochemical variables. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;74(3):192-8.
23. Hassan E. Muscle damage and immune responses to prolonged exercise in environmental extreme conditions. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016;56(10):1206-13.
24. Gottschall J, Kram R. Ground reaction forces during downhill and uphill running. *J Biomech.* 2005;38(3):445-52.
25. Snyder K, Kram R, Gottschall J. The role of elastic energy storage and recovery in downhill and uphill running. *J Exp Biol.* 2012;215(Pt 13):2283-7.
26. Son H, Lee Y, Chae J, Kim C. Creatine kinase isoenzyme activity during and after an ultra-distance (200 km) run. *Biol Sport.* 2015;32(4):357-61.
27. Klapcińska B, Waśkiewicz Z, Chrapusta S, Sadowska-Krępa E, Czuba M, Langfort J. Metabolic responses to a 48-h ultra-marathon run in middle-aged male amateur runners. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(11):2781-93.
28. Eijvogels T, George K, Shave R, Gaze D, Levine BD, Hopman MT, et al. Effect of prolonged walking on cardiac troponin levels. *Am J Cardiol.* 2010;105(2):267-72.
29. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frankenstein L, Mereles D, Amr A, Buss S, et al. Biomarker changes after strenuous exercise can mimic pulmonary embolism and cardiac injury--a metaanalysis of 45 studies. *Clin Chem.* 2015;61(10):1246-55.
30. Klinkenberg L, Luyten P, van der Linden N, Urgel K, Snijders D, Knackstedt C, et al. Cardiac Troponin T and I Release After a 30-km Run. *Am J Cardiol.* 2016;118(2):281-7.
31. Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz É, Charpentier S, Dehoux M, Lefevre G, Meune C, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: answers to frequently asked questions. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(2):132-49.
32. Leischik R, Spelsberg N. Endurance sport and "cardiac injury": a prospective study of recreational ironman athletes. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(9):9082-100.
33. Nekhanevych O, Zhylyuk V, Logvinenko V, Kramareva Y. The Heart Left Ventricle Diastolic Function During Exercises Of Different Power In Athletes. *Georgian Med News.* 2017;(262):52-8.
34. Krzemiński K, Buraczewska M, Miśkiewicz Z, Dąbrowski J, Steczkowska M, Kozacz A, et al. Effect of ultra-endurance exercise on left ventricular performance and plasma cytokines in healthy trained men. *Biol Sport.* 2016;33(1):63-9.
35. Santoro A, Alvino F, Antonelli G, Cassano F, De Vito R, Cameli M, et al. Age related diastolic function in amateur athletes. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(3):567-73.
36. Sierra A, Ghorayeb N, Dioguardi G, Sierra C, Kiss M. Alteração de biomarcadores de lesão miocárdica em atletas após a Maratona Internacional de São Paulo. *Rev Bras Med Sport.* 2015;21(3):182-6.
37. Jouffroy R, Caille V, Perrot S, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Mansencal N. Changes of Cardiac Function During Ultradistance Trail Running. *Am J Cardiol.* 2015;116(8):1284-9.
38. D'Andrea A, Formisano T, Riegler L, Scarafile R, America R, Martone F. Acute and Chronic Response to Exercise in Athletes: The "Supernormal Heart". *Adv Exp Med Biol.* 2017;999:21-41.
39. Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H. Serum high-sensitivity cardiac troponin T is a significant biomarker of left-ventricular diastolic dysfunction in subjects with non-diabetic chronic kidney disease. *Nephron extra.* 2011;1(1):166-77.



## Caminhada de Longa Duração pode Alterar Biomarcadores Cardíacos e Variáveis Ecocardiográficas Relacionadas à Função Diastólica?

*Can Long-Distance Walking alter Cardiac Biomarkers and Echocardiographic Variables Related to Diastolic Function?*

Leandro Franzoni<sup>1</sup> 

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),<sup>1</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Função Diastólica e Biomarcadores de Participantes de Caminhada de Longa Distância

A caminhada é uma das atividades físicas mais praticadas em todo o mundo. Também está inserida em programas de exercício físico com a finalidade de melhorar parâmetros relacionados à saúde em diferentes populações.<sup>1,2</sup> Dessa maneira, cada vez mais aumenta a procura por eventos amadores que envolvam caminhada, principalmente aqueles conectados à natureza e à cultura de uma determinada região. Um dos eventos amadores mais conhecidos no mundo que envolve caminhada é o “Caminho de Santiago de Compostela”. Além disso, aqui no Brasil possuímos a “Rota das Missões”, localizada no Sul do país. Os trajetos podem ter distâncias variadas, podendo chegar em torno de 40km de caminhada em um mesmo dia. Esses são dois exemplos de atividades que envolvem caminhada e agregam uma experiência cultural ao evento.

Além dos dois eventos citados, existem as caminhadas ecológicas de longa distância, onde os participantes experimentam um contato direto com a natureza, passando por diferentes características de terrenos em um mesmo dia e podendo chegar a uma distância total percorrida de até 250 km em 4 dias de evento. Sabemos que cada indivíduo responde de maneira diferente a determinado estímulo, no entanto, percorrer mais de 50 km por dia com aclives, declives e terrenos acidentados, pode ter um impacto fisiológico negativo para qualquer indivíduo que se submete a esse tipo de modalidade.<sup>3</sup> Além do dano fisiológico, nos preocupamos também com o impacto sobre o sistema cardiovascular em relação ao volume e a intensidade desse tipo de modalidade.<sup>4,5</sup>

Dentre os marcadores fisiológicos mais conhecidos, podemos citar alterações em biomarcadores cardíacos como a Creatina Quinase fração MB (CK-MB, *Creatine Kinase MB*), a Troponina T cardíaca (cTnT – *cardiac Troponin T*) e o aminoácido precursor N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP, *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*), os quais podem estar relacionados com dano miocárdico.<sup>4</sup> Dentre os marcadores de alteração da função cardíaca, podemos destacar algumas

variáveis ecocardiográficas, tais como as velocidades diastólicas precoces (E) e tardia (A) transmitral, assim como a relação E/A e também avaliação tecidual da velocidade diastólica precoce (E'), todas podendo ser utilizadas para analisar disfunção diastólica.<sup>6</sup>

As evidências científicas disponíveis sobre os efeitos da caminhada de longa distância sobre biomarcadores cardíacos e função diastólica apresentam resultados divergentes em relação ao risco cardiovascular para esse tipo de modalidade. Nesta edição da revista, Euzébio et al.<sup>7</sup> exploram essa questão em participantes de caminhada de longa distância (média de idade  $46 \pm 10,5$ ). Os autores verificaram esses efeitos sobre o comportamento da função diastólica, por meio da onda E, A e relação E/A, além dos biomarcadores cardíacos CK-MB, Troponina T e NT-proBNP. Eles também avaliaram correlações entre as variáveis da função diastólica, entre os biomarcadores cardíacos e se existe correlação entre alguma variável da função diastólica com algum biomarcador cardíaco. Para isso, os autores conduziram um estudo longitudinal com 25 participantes adultos (todos homens), sendo que quatro mulheres foram excluídas por não preencherem o critério de seleção prévia, o qual consistia em percorrer 56 km, divididos em dois dias, em até três horas e dez minutos para os homens e três horas e 30 minutos para as mulheres. As avaliações foram divididas em cinco etapas, A0, momento anterior ao início do evento; A1, primeiro dia após término do trajeto; A2, segundo dia após término do trajeto; A3, terceiro dia após término do trajeto e A4, quarto dia após término do trajeto. O percurso total teve uma distância de 244,7 km. Como resultados principais, os autores encontraram aumentos significativos na CK-MB de A0 para A2, NT-proBNP de A0 para A1, A2, A3 e A4 e onda E' de A0 para A1. Curiosamente, e diferente de outros estudos, a Troponina T não apresentou diferenças significativas, assim como as ondas E e A. Além disso, foram identificadas correlações positivas entre CK-MB e NT-proBNP, CK-MB e Troponina T, entre E/A e E', e correlação negativa entre CK-MB e E/A.

De modo geral, o presente estudo nos traz resultados importantes sobre os efeitos da caminhada de longa distância sobre parâmetros relacionados à biomarcadores cardíacos e função diastólica, demonstrando que, apesar das alterações encontradas, não há critérios sugestivos de dano miocárdico, principalmente por não encontrarem alterações em Troponina T, onda E e onda A.<sup>7,8</sup> Alterações encontradas para níveis séricos de NT-proBNP demonstram o efeito natriurético no mecanismo fisiológico de adaptação aguda e subaguda do sistema cardiovascular em relação ao esforço.<sup>9</sup> Também é importante ressaltar que o aumento dos níveis séricos de CK-MB pode estar relacionado principalmente com temperaturas mais elevadas

### Palavras-chave

Caminhada; Esforço Físico; Biomarcadores; Pressão Sanguínea; Troponina T; Peptídeo Natriurético Encefálico; Creatinina Quinase; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Leandro Franzoni •

Rua Itaboraí, 683. CEP 90040-060, Porto Alegre, RS – Brasil  
E-mail: franzoni\_77@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200457>

em determinados trechos (variou entre 19 e 32 °C), e também com o tipo de terreno, distância percorrida e intensidade em cada trecho. Justamente a variação encontrada nessa variável foi entre A0 e A2, onde era predominantemente declive, o qual promove maior contração muscular excêntrica, e que está diretamente relacionada com maior dano muscular, o que pode explicar tal comportamento, além de existir um efeito cumulativo entre o trecho A1 e A2.<sup>10</sup> Em relação a função diastólica, o aumento significativo apenas da onda E' entre A0 e A1 pode ser explicado pela população estudada. Sabemos que indivíduos com menor condicionamento físico ficam mais suscetíveis a alterações na função diastólica quando expostos ao esforço físico comparados a indivíduos com maior condicionamento físico. Além disso, o treinamento físico regular pode minimizar alterações agudas da função diastólica em relação a maiores demandas cardiovasculares durante exercício prolongado e intenso.<sup>11</sup> Em resumo, precisamos ficar atentos principalmente ao comportamento da Troponina T, a qual é específica para identificar dano miocárdico por isquemia, demonstrando que os danos ao sistema cardiovascular parecem ser mínimos e que essa modalidade de exercício parece ser segura.<sup>12</sup>

Em relação às correlações encontradas, podemos destacar a associação negativa entre CK-MB com E/A (relação da velocidade de enchimento ventricular rápido com a velocidade de contração atrial). Uma das especulações em relação a essa associação, pode ser atribuída ao quadro reversível de disfunção diastólica como um dos principais mecanismos de aumento plasmático da CK-MB, com uma consequente redução da onda E e aumento da onda A. Entretanto, esse assunto ainda precisa ser melhor explorado no que tange as relações entre biomarcadores cardíacos e função diastólica na ótica da caminhada de longa distância.

O estudo possui algumas limitações, dentre elas podemos destacar a ausência de padronização em relação ao horário

da coleta de dados durante os dias do evento, visto que isso pode interferir diretamente nas avaliações dos níveis agudos dos biomarcadores cardíacos. Também seria importante coletar as mesmas variáveis em repouso sempre no dia seguinte ao percurso. Entretanto, os autores ressaltam que isso era inviável devido ao horário de início dos trajetos (4h da manhã). Aqui vale ressaltar que apesar das limitações, o estudo tem méritos. É difícil realizar um estudo randomizado, controlado dentro de um cenário desses, que envolve coletas fora de um laboratório específico e com adversidades climáticas. Diante disso, esse é um dos maiores méritos do estudo, fazer um trabalho complexo, com medidas bioquímicas e ecocardiográficas específicas, fora de um ambiente laboratorial. Além disso, acreditamos que os trabalhos desenvolvidos dentro do ambiente prático, atende muito mais as demandas e responde de maneira muito mais completa sobre o comportamento de um fenômeno. É muito importante saber quais são as respostas em relação aos biomarcadores cardíacos e função diastólica da caminhada de longa distância, visto que tal modalidade é uma das que mais cresce no Brasil e no mundo.

Por fim, a atual contribuição de Euzébio et al.<sup>7</sup> publicada nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, além de prover resultados importantes para a literatura científica, também servirá para nortear novos estudos que poderão aperfeiçoar métodos relacionados ao delineamento, coleta de dados e variáveis a serem estudadas. A mensagem final do presente estudo é que indivíduos adultos treinados que participam de eventos de caminhada de longa distância com mais de 240 km de percurso total, não sofrem prejuízo cardiovascular, analisados por meio de biomarcadores cardíacos e variáveis ecocardiográficas.

## Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado.

## Referências

1. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107(24):3109-16.
2. Monteiro EP, Franzoni LT, Cubillos DM, de Oliveira Fagundes A, Carvalho AR, Oliveira HB, et al. Effects of Nordic walking training on functional parameters in Parkinson's disease: a randomized controlled clinical trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27(3):351-8.
3. O'Keefe JH, Schnohr P, Lavie CJ. The dose of running that best confers longevity. *Heart*. 2013;99(8):588-90.
4. Claessen G, La Gerche A. Exercise-induced cardiac fatigue: the need for speed. *J Physiol*. 2016;594(11):2781-2.
5. Eijssvogels TM, Fernandez AB, Thompson PD. Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? *Physiol Rev*. 2016;96(1):99-125.
6. Garcia EL, Menezes MG, Stefani CdM, Danzmann LC, Torres MAR. Ergospirometry and Echocardiography in Early Stage of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and in Healthy Individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105:248-55.
7. Euzébio MB, Vitorino PVO, Sousa WM, Melo MA, Costa SHN, Sousa ALL, et al. Função Diastólica e Biomarcadores de Participantes de Caminhada de Longa Distância. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4):620-627.
8. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Can Med Assoc J*. 2005;173(10):1191-202.
9. Lo Q, Thomas L. Echocardiographic evaluation of diastolic heart failure. *Australas J Ultrasound Med*. 2010;13(1):14-26.
10. Roca E, Nescolarde L, Lupón J, Barallat J, Januzzi JL, Liu P, et al. The Dynamics of Cardiovascular Biomarkers in non-Elite Marathon Runners. *J Cardiovasc Transl Biomarkers*. 2017;10(2):206-8.
11. Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *J Nutr Metab*. 2012;2012:960363.
12. Jouffroy R, Caille V, Perrot S, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Mansencal N. Changes of Cardiac Function During Ultradistance Trail Running. *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1284-9.
13. Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H, Inoue T, Takiue K, Kikumoto Y, et al. Serum high-sensitivity cardiac troponin T is a significant biomarker of left-ventricular diastolic dysfunction in subjects with non-diabetic chronic kidney disease. *Nephron Extra*. 2011;1(1):166-77.



# Atorvastatina Reduz o Acúmulo de Células Musculares Lisas Vasculares para Inibir a Hiperplasia Intimal pela Inibição de Via p38 MAPK em um Modelo de Enxerto de Veia em Ratos

*Atorvastatin Reduces Accumulation of Vascular Smooth Muscle Cells to Inhibit Intimal Hyperplasia via p38 MAPK Pathway Inhibition in a Rat Model of Vein Graft*

Tianshu Chu,<sup>1</sup> Molin Huang,<sup>1</sup> Zhiwei Zhao,<sup>1</sup> Fei Ling,<sup>1</sup> Jing Cao,<sup>1</sup> Jianjun Ge,<sup>1</sup>

Department of cardiac Surgery, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China,<sup>1</sup> Hefei – China

## Resumo

**Fundamento:** A taxa de falha de enxerto de veia safena um ano após a cirurgia de revascularização do miocárdio varia de 10% a 25%. O objetivo deste estudo foi de investigar se a atorvastatina pode reduzir o acúmulo de células musculares lisas vasculares para inibir a hiperplasia intimal por meio da inibição da via p38 MAPK.

**Métodos:** Quarenta e cinco ratos Sprague-Dawley foram randomizados em três grupos. Trinta ratos foram submetidos à cirurgia de enxerto de veia e randomizados para tratamento com veículo ou atorvastatina; quinze ratos foram submetidos à cirurgia sham. Detectamos a hiperplasia intimal por meio de coloração com hematoxilina-eosina e a expressão de proteínas relacionadas por meio de análise imuno-histoquímica e Western blot. Foram realizadas as comparações por análise de variância de fator único e pelo teste da diferença mínima significativa de Fisher, com  $p < 0,05$  considerado significativo.

**Resultados:** A íntima analisada pela coloração com hematoxilina-eosina era dramaticamente mais espessa no grupo controle que no grupo atorvastatina e no grupo sham ( $p < 0,01$ ). Os resultados da coloração imuno-histoquímica de  $\alpha$ -SMA demonstraram que a porcentagem de células positivas para  $\alpha$ -SMA no grupo controle era mais alta que no grupo atorvastatina ( $p < 0,01$ ). Nós também avaliamos  $\alpha$ -SMA, PCNA, p38 MAPK e fosforilação de p38 MAPK após o tratamento com estatina por meio de análise de Western blot e os resultados indicaram que a atorvastatina não levou à redução de p38 MAPK ( $p < 0,05$ ); no entanto, resultou na inibição da fosforilação de p38 MAPK ( $p < 0,01$ ) e reduziu significativamente os níveis de  $\alpha$ -SMA e PCNA, em comparação com o grupo controle ( $p < 0,01$ ).

**Conclusão:** Nós demonstramos que a atorvastatina pode inibir o acúmulo de células musculares lisas vasculares por meio da inibição da via p38 MAPK e é capaz de inibir a hiperplasia intimal em modelos de enxerto de veia em ratos. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):630-636)

**Palavras-chave:** Atorvastatina; Miócitos de Músculo Liso; Hiperplasia; Modelos Animais; Quinases de Proteína Quinase Ativadas por Mitógenos; Revascularização do Miocárdio; Ratos.

## Abstract

**Background:** The rate of saphenous vein graft failure one year after coronary artery bypass grafting ranges from 10% to 25%. The aim of this study was to explore whether atorvastatin can reduce accumulation of vascular smooth muscle cells to inhibit intimal hyperplasia via p38 MAPK pathway inhibition.

**Methods:** Forty-five Sprague-Dawley rats were randomized to three groups. Thirty rats received a vein graft operation, and they were randomized to be treated with vehicle or atorvastatin; fifteen rats received a sham operation. We detected intimal hyperplasia by hematoxylin-eosin staining and related protein expression by immunohistochemical and Western blot analysis. Comparisons were analyzed by single-factor analysis of variance and Fisher's least significant difference test, with  $p < 0.05$  considered significant.

**Results:** The intima analyzed by hematoxylin-eosin staining was dramatically thicker in the control group than in the atorvastatin group and sham group ( $p < 0.01$ ). The outcomes of immunohistochemical staining of  $\alpha$ -SMA demonstrated that the percentage of  $\alpha$ -SMA-positive cells in the control group was higher than in the atorvastatin group ( $p < 0.01$ ). We also evaluated  $\alpha$ -SMA, PCNA, p38 MAPK, and phosphorylation

Correspondência: Jianjun Ge •

University of Science and Technology of China - Cardiac surgery - Hefei Anhui Hefei Anhui 230001 – China

E-mail: SLGejianjun@outlook.com

Artigo recebido em 07/04/2019, revisado em 21/07/2019, aceito em 10/09/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190231>

of p38 MAPK after statin treatment by Western blot analysis, and the results indicated that atorvastatin did not lead to p38 MAPK reduction ( $p < 0.05$ ); it did, however, result in inhibition of p38 MAPK phosphorylation ( $p < 0.01$ ), and it significantly reduced  $\alpha$ -SMA and PCNA levels, in comparison with the control group ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** We have demonstrated that atorvastatin can inhibit accumulation of vascular smooth muscle cells by inhibiting the p38 MAPK pathway, and it is capable of inhibiting intimal hyperplasia in a rat vein graft model. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):630-636)

**Keywords:** Atorvastatin; Myocytes Smooth Muscle; Hyperplasia; Models, Animal; Mitogen Activated Protein Kinases; Myocardial Revascularization, Rats.

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

## Introdução

A doença arterial coronariana e as complicações relacionadas ainda são as principais causas de mortalidade em todo o mundo, embora tenha havido muitos avanços na terapia médica. Diversos estudos e diretrizes clínicas mostram que a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) reduz a morbimortalidade de pacientes com doença triarterial ou doença principal esquerda, com fração de ejeção reduzida em comparação com a intervenção coronária percutânea.<sup>1</sup> Notavelmente, um ano após a CRM, a taxa de falha do enxerto de veia safena (EVS) pode ser de 10% a 25%; no período de 1 a 5 anos, a taxa aumentará de 1% a 2% por ano.<sup>2,3</sup> Além disso, em 6 a 10 anos, a taxa de bloqueio aumenta de 4% a 5% por ano, devido à aterosclerose.<sup>4</sup> O mecanismo da reestenose de EVS inclui trombose, hiperplasia intimal (HI) e aterosclerose. A proliferação e a migração das células endoteliais e das células musculares lisas vasculares (CMLVs) são fundamentais à HI e a HI é a causa principal da reestenose de EVS.<sup>5</sup> Porém, o mecanismo da HI não é claro e ainda não se sabe qual método de prevenção e terapia seria mais eficaz.

Uma quantidade substancial de evidência sugere que o tratamento com estatina reduza o risco cardiovascular; portanto, quando os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade são superiores a 100 mg/dL, a terapia com estatinas é recomendada para os pacientes com doença arterial coronariana.<sup>6</sup> Muitas observações indicam que o tratamento pré-operatório com estatina pode reduzir a morbidade, a mortalidade pós-operatória e as complicações. Evidências recentes indicam que o tratamento com estatina após CRM pode reduzir a taxa de doença de EVS por meio da inibição de HI, indicando que o tratamento otimizado com estatina é crucial para a avaliação do benefício de longo prazo da CRM.<sup>7-9</sup> É amplamente aceita a hipótese de “resposta à injúria” proposta por Russell Ross; esta hipótese afirma que, após a arterialização, o EVS instantaneamente sofre lesões (por exemplo, isquemia, hipóxia, estresse de cisalhamento ou trauma cirúrgico), provocando um evento que inicia a resposta inflamatória, seguida por alterações morfológicas e funcionais levando a HI, como resultado do acúmulo de CMLVs e da disfunção das células endoteliais.<sup>10</sup> A disfunção, proliferação e migração destas células são estimuladas pela fosforilação de p38 proteínas quinases ativadas por mitógeno (p38 MAPKs), quinases reguladas por sinal extracelular (ERK), c-Jun e quinases N-terminais.<sup>11</sup> Estudos têm demonstrado que a inibição de p38 MAPK pode reduzir a resposta imune inata e, consequentemente, inibir a HI após a arterialização do EVS.<sup>12,13</sup>

Com base nesses estudos em HI, formulamos a hipótese de que a atorvastatina poderia reduzir o acúmulo de CMLVs para inibir HI por meio da supressão da via p38 MAPK. Nós testamos a nossa hipótese utilizando um modelo de enxerto de veia com tratamento com estatina em ratos para detectar HI por meio de coloração com hematoxilina-eosina e expressão de proteína correlacionada por meio de análise imuno-histoquímica e de Western blot. Verificamos que a atorvastatina era capaz de inibir a fosforilação de p38 MAPK para reduzir o acúmulo de CMLVs e, adicionalmente, inibir a HI.

## Materiais e Métodos

### Animais Experimentais e Procedimento Cirúrgico

Todos os experimentos com os animais neste estudo foram realizados de acordo com os protocolos aprovados pelo Comitê Institucional para Uso e Cuidado de Animais de Laboratório. Quarenta e cinco ratos machos Sprague-Dawley, de 8 a 10 semanas de idade, livres de patógenos, pesando de 200 a 220 g, foram fornecidos pelo Centro de Pesquisa do Laboratório de Animais de Anhui e identificados pelo Comitê de Ética Médica da Universidade Médica de Anhui. Foram randomizados (desenho completamente randomizado) em 3 grupos, contendo 15 ratos cada, e alimentados durante 4 semanas após a operação. Trinta ratos receberam o enxerto de veia, conforme previamente descrito;<sup>14</sup> o método foi utilizado para construir modelos de enxerto de veia jugular direita na artéria carótida comum, e os ratos foram randomizados para serem tratados com veículo (grupo controle, administrado com água destilada continuamente por gavagem durante 4 semanas) ou atorvastatina (grupo atorvastatina, 15 mg/kg, dissolvido em água destilada). Quinze ratos receberam uma cirurgia sham (grupo sham), definida como simulação do processo operatório, sem arterialização venosa e intervenção médica.

### Coleção de Amostras

Coletamos o enxerto de veia de cada rato na quarta semana após a operação. Os ratos foram totalmente anestesiados, fixados na mesa de operação, heparinizados como antes e operados da mesma forma, pela mesma abordagem. Para análise histológica, os enxertos venosos foram colocados em microtubos com paraformaldeído e fixados a 4 °C durante 24 horas. Os enxertos venosos com Western Blot foram colocados em microtubos sem solvente e, subsequentemente, armazenados a -80 °C. Os ratos foram sacrificados por deslocamento cervical e devidamente manuseados.

### Análise Histológica e Imuno-histoquímica

Foi realizada a análise morfométrica da íntima por coloração com hematoxilina-eosina, utilizando um kit de coloração de hematoxilina e eosina (Beyotime Biotechnology, Shanghai, China). Foi utilizado um sistema de aquisição de imagem microscópica Olympus para coletar imagens das seções (lentes objetivas  $\times 40$ ,  $\times 100$  e  $\times 200$ ) e medir a espessura da íntima. Dois pesquisadores independentes realizaram as medidas e a análise dos dados. Nós selecionamos seções das veias enxertadas; subsequentemente, medimos 16 pontos de espessura intimal e calculamos a média. As seções de tecido foram testados para proliferação celular utilizando um kit para análise imuno-histoquímica para  $\alpha$ -actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA) (R&D Systems, Bio-Techne, Minnesota, EUA), a proteína específica das CMLVs. Todas as imagens (lentes objetivas  $\times 100$  e  $\times 200$ ) foram obtidas utilizando um sistema de aquisição de imagem microscópica Olympus (Olympus, Japan) e processadas com o software Image-J 1.48u (National Institutes of Health, Bethesda, EUA). Um total de 10 observações foram aplicadas para calcular a porcentagem média de células positivas para  $\alpha$ -SMA de cada rato.

### Análise de Western Blot

Quatro semanas após a operação, quantidades equivalentes de proteínas dos enxertos venosos dos três grupos foram submetidas à eletroforese em dodecil sulfato de sódio/gel de 10% e transferidas para membranas de PVDF (Sigma-Aldrich, EUA). As membranas foram, subsequentemente, incubadas com anticorpos anti-fosfo-específicos de p38 MAPK, anticorpos anti-não-fosforilados de p38 MAPK, anticorpos anti-não-fosforilados de  $\alpha$ -SMA e anticorpos anti-não-fosforilados de antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), seguido por incubação com IgG-peroxidase anti-rato. Foi realizado o Western blotting conforme previamente descrito.<sup>15</sup> Os anticorpos (p38, p-p38,  $\alpha$ -SMA, PCNA e  $\beta$ -actin) foram adquiridos da R&D Systems (Bio-Techne, Minnesota, EUA).

### Análise Estatística

Foram realizadas as análises estatísticas utilizando SPSS 17.0. Os dados são expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Considerando que os dados apresentavam distribuição normal, foram realizadas as comparações entre múltiplos grupos por análise de variância de fator único e as comparações entre dois pelo teste da diferença mínima significativa de Fisher. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Os ratos sobreviveram bem 4 semanas após a operação

Para simular as alterações fisiopatológicas da CRM, nós utilizamos o método de *cuff* aperfeiçoado para construir modelos de enxerto de veia jugular na artéria carótida em um lado; após o enxerto, as veias transplantadas estavam bem preenchidas e os vasos sanguíneos tinham bom pulso (Figura 1). Foram diariamente verificados o estado vital dos ratos e a incisão. Todos os ratos sobreviveram e se recuperaram bem, com pulso bom nas veias enxertadas. Todos os ratos foram

sacrificados 4 semanas após a operação. Notavelmente, apenas um rato apresentou oclusão venosa no grupo controle e o fluxo sanguíneo nas veias enxertadas estava sem obstrução. Novo tecido de granulação estava presente nas veias do grupo controle, mostrando tubos mais espessos, edema e rigidez leve. Porém, as veias no grupo atorvastatina apresentavam poucos tecidos novos, sem expansão óbvia e eram facilmente separados.

### A Atorvastatina Reduziu o Espessamento Intimal do Enxerto de Veia

Para avaliar o efeito da atorvastatina na HI, realizamos coloração com hematoxilina-eosina 4 semanas após a cirurgia. Subsequentemente, foi utilizado um sistema computadorizado de análise de imagens para analisar a HI. Os resultados mostraram que a íntima do grupo controle foi significativamente mais espessa do que aquela do grupo atorvastatina e do grupo sham ( $249,3 \pm 14,5$  versus  $95,1 \pm 3,6$ ,  $32,3 \pm 1,7$ ,  $p < 0,01$ ; Figura 2A e B). O resultado indicou que a atorvastatina pode inibir a HI no enxerto de veia.

### A Atorvastatina Reduziu a Proliferação Celular na Íntima do Enxerto de Veia

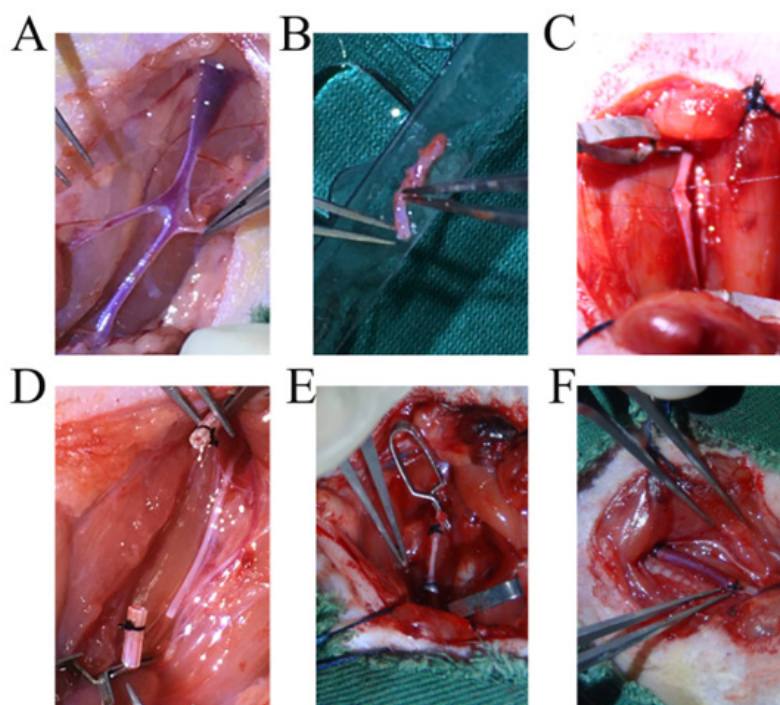
Realizamos análise imuno-histoquímica de  $\alpha$ -SMA e Western blot de  $\alpha$ -SMA e PCNA, um indicador do estado de proliferação celular, com a finalidade de investigar os componentes celulares e a proliferação de HI. Além disso, conforme demonstrado na Figura 3, os resultados da coloração imuno-histoquímica de  $\alpha$ -SMA mostraram que a porcentagem de células positivas para  $\alpha$ -SMA foi significativamente mais alta no grupo controle do que no grupo atorvastatina e no grupo sham ( $40,5\% \pm 3,1\%$  versus  $19,6\% \pm 1,4\%$ ,  $4,7\% \pm 0,9\%$ ,  $p < 0,01$ ; Figura 3A e B). A atorvastatina significativamente diminuiu os níveis de  $\alpha$ -SMA e PCNA, em comparação com o grupo controle ( $p < 0,01$ ; Figura 4C e D). Estes resultados indicam que as CMLVs são o componente celular principal da HI e que a atorvastatina pode inibir a proliferação das CMLVs e reduzir a HI.

### A Atorvastatina Reduziu a Fosforilação de p38 MAPK

Realizamos Western blot de p38 MAPK e fosforilação de p38 MAPK com a finalidade de investigar a relação entre a atorvastatina e a via p38 MAPK. Os efeitos da atorvastatina em p38 MAPK e na fosforilação de p38 MAPK são apresentados na Figura 4A e B. A atorvastatina inibiu a fosforilação de p38 MAPK ( $p < 0,01$ , Figura 4B) mas sem redução significativa de p38 MAPK ( $p > 0,05$ , Figura 4A). Estes resultados indicam que a atorvastatina foi capaz de reduzir a HI por meio da inibição da fosforilação de p38 MAPK.

## Discussão

Os resultados deste estudo indicam que a atorvastatina foi capaz de reduzir o acúmulo de CMLVs e inibir a HI suprimindo a via de p38 MAPK. Outros estudos mostraram que, com auxílio da angiotensina II, o tratamento com estatina induziu a fosforilação de p38 MAPK e ERK 1/2 em CMLVs em cultura;<sup>16</sup> porém, o mecanismo de ação da HI após a CRM ainda não foi esclarecido e não tem sido verificado experimentos em animais.



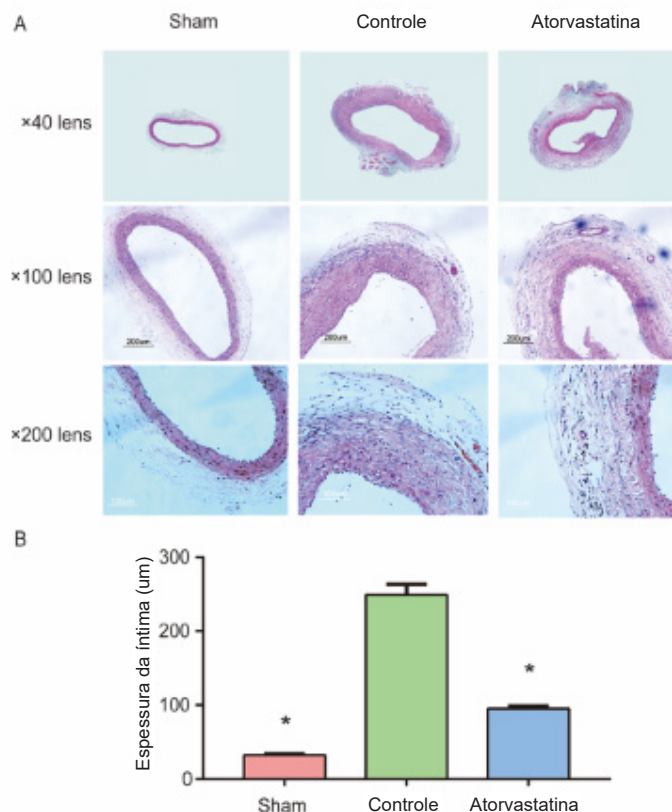
**Figura 1** – Processo de construção do modelo. Procedimento operacional: Foi utilizado hidrato de cloral 10% para anestesiá-los via injeção intraperitônea. Foi injetada heparina (700 UI/kg) na veia caudal para induzir a heparinização. Foi feita uma incisão vertical de aproximadamente 1 cm no meio do pescoço (desviada para o lado da operação) e as veias foram dissociadas de um lado (A e B). Epitêcia de 1 a 2 mm foram obtidas com uma agulha de punção arterial 20G vermelha (BD Company), usada como cânula. A artéria carótida foi isolada até os ramos. Em seguida, duas linhas de sutura e hemoclips foram colocados em ambas as extremidades da artéria para bloquear o fluxo sanguíneo (C). O meio da artéria foi isolado e cuidadosamente virado para 1 a 1,2 mm acima da cânula para trazer a íntima para fora (D). Foi usada uma sutura de seda 6/0 para nó e fixação; a veia estava subsequentemente entre artérias isoladas e foi possível abrir os grampos vasculares (E e F). A incisão foi suturada depois que verificamos que o pulso no enxerto de veia estava normal e que não houve sangramento.

Nos nossos experimentos de reestenose de ponte de veia em ratos, demonstramos que, após o tratamento com atorvastatina, a expressão da proteína de fosforilação de p38 MAPK,  $\alpha$ -SMA e PCNA foi reduzida, e houve uma redução significativa na espessura média da HI, bem como uma diminuição significativa na proliferação de  $\alpha$ -SMA.

As estatinas têm sido capazes de melhorar os desfechos clínicos dos pacientes com doença cardíaca coronariana, especialmente após intervenção coronariana transluminal percutânea e CRM, devido aos efeitos pleiotrópicos, anti-ateroscleróticos, de inflamação crônica e à inibição da disfunção endotelial.<sup>17</sup> No entanto, estudos sobre o efeito das estatinas na reestenose do enxerto vascular após CRM são raros. No presente estudo, utilizando coloração com hematoxilina-eosina, verificamos que a atorvastatina foi capaz de inibir a HI de enxertos de veias. Os nossos achados estão de acordo com nosso trabalho anterior, que sugeriu que ratos tratados com sinvastatina apresentavam aumento significativo da área média dos vasos do lúmen em um modelo de acesso vascular em ratos.<sup>18</sup> Além disso, detectamos a densidade de  $\alpha$ -SMA por análise imuno-histoquímica e a expressão de  $\alpha$ -SMA e PCNA por Western blot. Estes resultados indicam que a atorvastatina foi capaz de reduzir o acúmulo de CMLVs para inibir HI. Yiguan Xu et al. relataram que a atorvastatina pode inibir neo-HI e promover apoptose de CMLV nas camadas neointimais após injúria da artéria carótida em ratos.<sup>19</sup> É a primeira

vez que observamos o mesmo fenômeno em um modelo de enxerto de veia em rato. Por meio de um mecanismo de ação específico, a atorvastatina levou ao alívio dos danos causados pela injúria do endotélio vascular.

O mecanismo da reestenose inclui trombose, HI e aterosclerose tardia. A proliferação, migração e secreção de células endoteliais e de CMLVs são cruciais à HI, causa principal da reestenose.<sup>20</sup> Em um estudo prévio, demonstramos que a p38 MAPK é fosforilada em um modelo de enxerto venoso arterializado em ratos, seguido pela ativação da resposta imune inata (inflamação), e um inibidor de p38 MAPK seria capaz de reduzir a proliferação celular induzida por arterialização e diminuir a resposta inflamatória precoce que segue a injúria vascular.<sup>19</sup> Portanto, testamos a expressão de  $\alpha$ -SMA, PCNA, p38 MAPK e fosforilação de p38 MAPK após o tratamento com estatina e os resultados mostraram que a atorvastatina não reduziu o nível de p38 MAPK significativamente ( $p > 0,05$ ). No entanto, inibiu a fosforilação de p38 MAPK ( $p < 0,01$ ), e os níveis de  $\alpha$ -SMA e PCNA mostraram uma redução significativa, em comparação com o grupo controle ( $p < 0,01$ ). Conforme relatado por Antonio G. et al. o tratamento com estatina foi capaz de inibir a proliferação das CMLVs em cultura pela via MAPK. No entanto, os experimentos em células que eles realizaram foram apenas *in vivo*, sem a validação de experimentos *in vitro* em animais, e não associaram este mecanismo à HI de reestenose vascular.<sup>16</sup> O ponto forte principal do nosso estudo



**Figura 2** – A atorvastatina reduziu o espessamento intimal do enxerto de veia. O tecido dos vasos foi coletado 4 semanas após a operação, fixado com formalina, cortado em seções de tecido de 4 µm e colorido com H&E. As imagens (lente objetiva ×40, ×100 e ×200) foram coletadas e analisadas usando um sistema de aquisição de imagem microscópica Olympus. A íntima do grupo controle foi significativamente mais espessa do que aquela do grupo atorvastatina e do grupo sham ( $249,3 \pm 14,5$  versus  $95,1 \pm 3,6$ ,  $32,3 \pm 1,7$ ,  $p < 0,01$ ). \*O grupo controle apresentou uma diferença óbvia em relação aos outros dois grupos.

foi que realizamos experimentos em ratos, com a construção de um modelo altamente complexo, a fim de verificar se as estatinas foram capazes de reduzir o acúmulo de CMLVs e, ainda, de inibir HI por meio da supressão da via p38 MAPK.

Dessa maneira, os achados de nosso estudo contribuirão para trabalhos clínicos futuros, e deveremos nos concentrar mais na aplicação das estatinas em pacientes submetidos à CRM. Neste estudo, conduzimos apenas experimentos em animais *in vivo*; estudos futuros com investigação mais direta em relação ao mecanismo de ação serão necessários para elucidar o mecanismo de ação no nível molecular. Considerando que a atorvastatina pode reduzir o acúmulo de CMLVs para inibir HI por meio da supressão da via p38 MAPK em modelos de ratos, especulamos que as estatinas também podem ter um efeito preventivo em pacientes após CRM, mas isso ainda precisa ser investigado em estudos futuros. Nossa equipe está atualmente realizando ensaios clínicos controlados sobre os efeitos da aplicação de estatinas na taxa de patência vascular após CRM.

Em conclusão, temos demonstrado que a atorvastatina pode inibir o acúmulo das CMLVs por meio da inibição de via p38 MAPK, levando à inibição da HI. Verificamos este mecanismo pela primeira vez em um modelo de enxerto de veia em ratos. Os resultados desta pesquisa estabelecerão uma base para

pesquisa clínica sobre o uso de estatinas na prevenção de reestenose venosa.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chu T, Zhao Z, Ling F; Obtenção de dados: Chu T, Ling F, Cao J; Análise e interpretação dos dados: Chu T, Huang M, Zhao Z, Cao J; Análise estatística: Chu T, Huang M; Redação do manuscrito: Chu T; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ge J.

## Potencial Conflito de Interesses

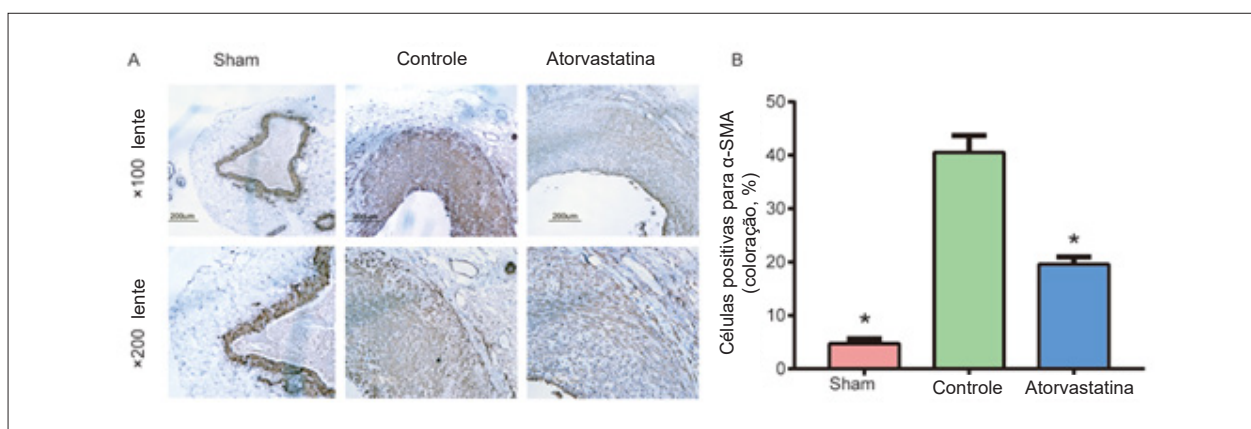
Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

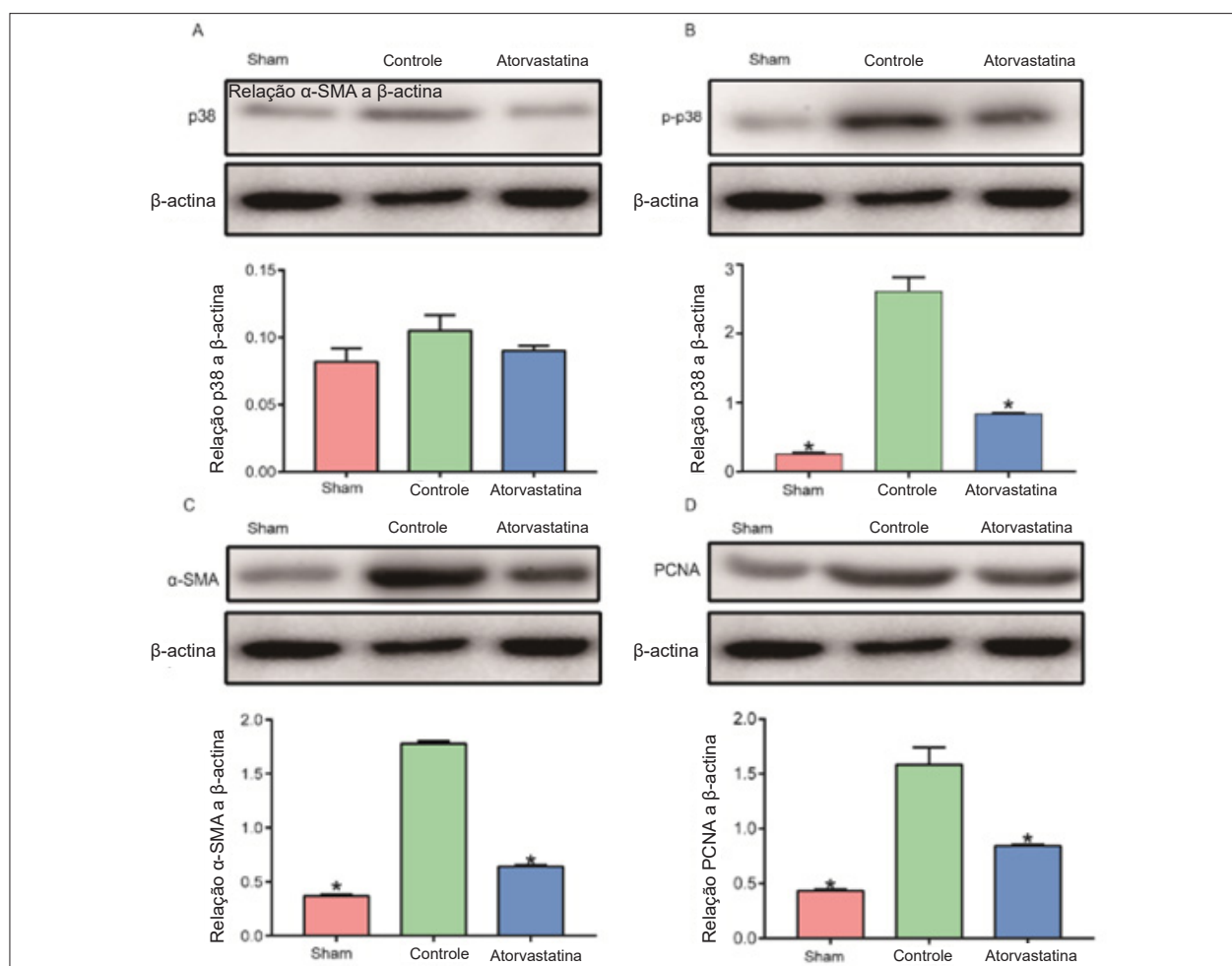
O presente estudo foi financiado pelo National Nature Science Foundation of China (No. 81470530).

## Vinculação Acadêmica

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



**Figura 3** – A atorvastatina reduziu a proliferação celular na íntima do enxerto de veia. O tecido dos vasos foi coletado 4 semanas após a operação, fixado com formalina, cortado em seções de tecido de 4 µm e colorido o anticorpo primário anti-α-SMA. As imagens (lente objetiva ×100 e ×200) foram coletadas e analisadas usando um sistema de aquisição de imagem microscópica Olympus. O grupo controle apresentava uma porcentagem de células positivas para α-SMA foi significativamente mais alta do que o grupo atorvastatina e o grupo sham (40,5% ± 3,1% versus 19,6% ± 1,4%, 4,7% ± 0,9%,  $p < 0,01$ ). \*O grupo controle apresentou uma diferença óbvia em relação aos outros dois grupos.



**Figura 4** – A atorvastatina reduziu a expressão de α-SMA, PCNA e fosforilação de p38 MAPK. O tecido dos vasos coletado 4 semanas após a operação foi colocado em microtubos sem solvente, armazenados a -80 °C e utilizado para detecção de Western blot. A atorvastatina não reduziu o nível de p38 MAPK significativamente ( $p > 0,05$ , A). No entanto, inibiu a fosforilação de p38 MAPK ( $p < 0,01$ , B) e significativamente reduziu os níveis de α-SMA e PCNA, em comparação com o grupo controle ( $p < 0,01$ ; C e D). \*O grupo controle apresentou uma diferença óbvia em relação aos outros dois grupos.

## Referências

1. Wang X, Zhao Y, Fu Z, He Y, Xiang D, Zhang L. Prelining autogenic endothelial cells in allogeneic vessels inhibits thrombosis and intimal hyperplasia: an efficacy study in dogs. *J Surg Res*. 2011;169(1):148-55.
2. Sabik III JF, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(2):544-51.
3. Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg*. 2013;257(5):824-33.
4. Rai M, Rustagi T. Patency rates and the role of newer grafts in coronary artery bypass grafting. *Conn Med*. 2013;77(9):545-9.
5. Sur S, Sugimoto JT, Agrawal DK. Coronary artery bypass graft: why is the saphenous vein prone to intimal hyperplasia? *Can J Physiol Pharmacol*. 2014;92(7):531-45.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1175-82.
7. Pan W, Pinter T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2004;110(11 suppl 1):II45-9.
8. Kulik A, Brookhart MA, Levin R, Ruel M, Solomon DH, Choudhry NK. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2008;118(18):1785-92.
9. Kulik A, Abreu AM, Boronat V, Ruel M. Intensive versus moderate atorvastatin therapy and one-year graft patency after CABG: rationale and design of the ACTIVE (Aggressive Cholesterol Therapy to Inhibit Vein Graft Events) randomized controlled trial (NCT01528709). *Contemp Clin Trials*. 2017 Aug;59:98-104.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *New Engl J Med*. 1986;314(8):488-500.
11. Zhao ZW, Abendroth DK, Zhou ZC, Liu YZ, Pan FM, Ge JJ. Anti-inflammatory and anti-proliferative effects of CBS3830 in arterialized vein grafts in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2014;36(6):397-403.
12. Wu JG, Tang H, Liu ZJ, Ma ZF, Tang AL, Zhang XJ, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular remodelling in rat jugular vein grafts via reduced ERK1/2 and p38 MAPK activity. *J Int Med Res*. 2011;39(6):2158-68.
13. Ge JJ, Zhao ZW, Zhou ZC, Wu S, Zhang R, Pan F, et al. p38 MAPK inhibitor, CBS3830 limits vascular remodelling in arterialised vein grafts. *Heart Lung Circ*. 2013;22(9):751-8.
14. Zou Y, Dietrich H, Hu Y, Metzler B, Wick G, Xu Q. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1998;153(4):1301-10.
15. Pintucci G, Saunders PC, Gulkarov I, Sharony R, Kadian-Dodov DL, Bohmann K, et al. Anti-proliferative and anti-inflammatory effects of topical MAPK inhibition in arterialized vein grafts. *FASEB J*. 2006;20(2):398-400.
16. Tristano AG, Castejon AM, Castro A, Cubeddu LX. Effects of statin treatment and withdrawal on angiotensin II-induced phosphorylation of p38 MAPK and ERK1/2 in cultured vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;353(1):11-7.
17. Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, Minami Y, Tamada M, Takahashi K, et al. Cellular and molecular mechanisms of statins: an update on pleiotropic effects. *Clin Sci*. 2015;129(2):93-105.
18. Janardhanan R, Yang B, Vohra P, Roy B, Withers S, Bhattacharya S, et al. Simvastatin reduces venous stenosis formation in a murine hemodialysis vascular access model. *Kidney Int*. 2013;84(2):338-52.
19. Xu Y, Zhou S, Fang Z, Li X, Huang D, Liu Q, et al. Inhibition of neointimal hyperplasia in rats treated with atorvastatin after carotid artery injury may be mainly associated with down-regulation of survivin and Fas expression. *Pharm Biol*. 2014;52(9):1196-203.
20. Gooch KJ, Firstenberg MS, Shreffler BS, Scandling BW. Biomechanics and mechanobiology of saphenous vein grafts. *J Biomech Eng*. 2018;140(2):020804.



# Influência da Atorvastatina na Hiperplasia Intimal em Modelo Experimental

## *Influence of Atorvastatin on Intimal Hyperplasia in the Experimental Model*

Mariana Gatto,<sup>1</sup> Luana Urbano Pagan,<sup>1</sup> Gustavo Augusto Ferreira Mota<sup>1</sup>

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Atorvastatina Reduz o Acúmulo de Células Musculares Lisas Vasculares para Inibir a Hiperplasia Intimal pela Inibição de Via p38 MAPK em um Modelo de Enxerto de Veia em Ratos

Apesar do significativo avanço da biomedicina cardiovascular nos últimos anos, que proporcionou melhor entendimento da fisiopatologia da doença arterial coronariana (DAC) bem como sua prevenção e tratamento, a DAC ainda é responsável por considerável parcela de óbitos.<sup>1</sup>

A DAC é o resultado do acúmulo patológico de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias que pode levar a oclusão e isquemia do tecido cardíaco. Entre os tratamentos utilizados para a DAC, podemos destacar o enxerto de veia (EV), tipo de intervenção cirúrgica para a revascularização do miocárdio. Entretanto, a longo prazo, ocorre alta taxa de obstrução dos enxertos venosos, com remodelação expansiva e aumento da deposição de lipoproteína de baixa densidade (LDL), que pode ocasionar hiperplasia intimal (HI), aterosclerose e trombose.<sup>2,3</sup> A HI está intimamente relacionada à reestenose do EV e se inicia em resposta a determinado estresse, o qual desencadeia processo inflamatório e consequente disfunção endotelial com proliferação e migração de células do músculo liso vascular (CMLV).<sup>4,5</sup>

As estatinas são inibidores da enzima HMG-CoA (3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A) responsável pela síntese de colesterol.<sup>6</sup> Dentro desta classe medicamentosa, a atorvastatina é comumente utilizada na terapêutica de pacientes com hipercolesterolemia e aterosclerose e possui capacidade de diminuir níveis de lipídios, plaquetas e processo inflamatório, atenuando dessa forma a ocorrência de eventos cardiovasculares.<sup>7</sup> Já foi demonstrado, por estudo experimental com modelo de lesão carotídea, que a atorvastatina é capaz de suprimir a HI, por diminuir os níveis de lipídios sanguíneos e o acúmulo intimal de CMLV.<sup>8</sup> Outro estudo com modelo

semelhante mostrou que a redução da hiperplasia neointimal foi devido ao aumento da apoptose das CMLV.<sup>9</sup>

O estudo publicado nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* desta edição teve como objetivo avaliar se a atorvastatina inibe a HI de EV em ratos,<sup>10</sup> já que são escassos os estudos que verificaram os efeitos das estatinas na reestenose do enxerto após revascularização do miocárdio. Esses pesquisadores observaram que o tratamento com atorvastatina por quatro semanas após o enxerto foi eficaz em reduzir a espessura intimal, demonstrada pela diminuição de CMLV utilizando o PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular) e a  $\alpha$ -SMA (actina-alfa de músculo liso) como indicadores de proliferação destas células.<sup>10</sup> A curiosidade dos autores em avaliar o efeito da atorvastatina na hiperplasia celular é pertinente porque demonstraram o efeito inibidor dessa medicação na proliferação de CMLV pela primeira vez em modelo de EV experimental. Além disso, os autores constataram que o tratamento com atorvastatina diminuiu a fosforilação da p38MAPK no enxerto venoso.<sup>10</sup> Alguns estudos já haviam mostrado que as estatinas são capazes de suprimir a fosforilação da via p38MAPK induzida pela angiotensina II em cultura de CMLV<sup>11</sup> e que a inibição dessa via por infusão da angiotensina-(1-7) em enxerto experimental de veia jugular atenuou o remodelamento vascular.<sup>12</sup> No entanto o mecanismo de ação da p38MAPK na HI ainda não tinha sido avaliado no modelo de EV.<sup>10</sup> O envolvimento da p38MAPK na HI foi recentemente verificado por estudo em que os autores mostraram que em lesões carotídeas experimentais há diminuição da expressão de miR-451. Quando esse microRNA está altamente expresso em CMLV ocorre bloqueio da sinalização da p38MAPK e diminuição da migração dessas células para o local da injúria.<sup>13</sup>

A pesquisa em que se baseia esse minieditorial demonstrou que a atorvastatina diminuiu os níveis de fosforilação de p38MAPK, e os autores associam esse achado com a redução da proliferação das CMLV no enxerto venoso, fatores que provavelmente foram envolvidos com a atenuação da HI. Desta forma, os achados do presente estudo indicam a importância da utilização das estatinas na prevenção da reestenose em enxertos venosos, fornecendo base para estudos clínicos. Além disso, o grupo poderá elucidar futuramente os possíveis mecanismos moleculares envolvidos com os benefícios deste medicamento nesse modelo experimental.

## Palavras-chave

Atorvastatina/prevenção e controle; Hiperplasia; Ratos; Doença Arterial Coronariana/fisiopatologia; Enxerto Vascular; Músculo Liso Vascular; Modelos Animais.

### Correspondência: Mariana Gatto •

Departamento de Clínica Médica - Universidade Estadual Paulista - Unesp, Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, S/N. CEP 18618-687, Distrito de Rubião Junior, Botucatu, SP - Brasil  
E-mail: mariana.gatto@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200518>

## Referências

1. Khera A V., Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017 Jun 13;18(6):331–44.
2. Sur S, Sugimoto JT, Agrawal DK. Coronary artery bypass graft: why is the saphenous vein prone to intimal hyperplasia? *Can J Physiol Pharmacol.* 2014 Jul;92(7):531–45.
3. Qiang B, Toma J, Fujii H, Osherov AB, Nili N, Sparkes JD, et al. Statin therapy prevents expansive remodeling in venous bypass grafts. *Atherosclerosis.* 2012 Jul;223(1):106–13.
4. Gooch KJ, Firstenberg MS, Shreffler BS, Scandling BW. Biomechanics and Mechanobiology of Saphenous Vein Grafts. *J Biomech Eng.* 2018 Feb 1;140(2):doi:10.1115/1.4038705
5. Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis — An Update. *N Engl J Med.* 1986 Feb 20;314(8):488–500.
6. Gotto AM. Treating hypercholesterolemia: Looking forward. *Clin Cardiol.* 2003 Jan;26(S1):21–8.
7. Shao Q, Shen L-H, Hu L-H, Pu J, Jing Q, He B. Atorvastatin suppresses inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of ERK phosphorylation, I $\kappa$ B $\alpha$  degradation, and COX-2 expression in murine macrophages. *J Cell Biochem.* 2012 Feb;113(2):611–8.
8. Aydin U, Ugurlucan M, Gungor F, Ziyade S, Inan B, Banach M, et al. Effects of Atorvastatin on Vascular Intimal Hyperplasia: An Experimental Rodent Model. *Angiology.* 2009 Jun 15;60(3):370–7.
9. Xu Y, Zhou S, Fang Z, Li X, Huang D, Liu Q, et al. Inhibition of neointimal hyperplasia in rats treated with atorvastatin after carotid artery injury may be mainly associated with down-regulation of survivin and Fas expression. *Pharm Biol.* 2014 Sep 13;52(9):1196–203.
10. Chu T, Huang M, Zhao Z, Ling F, Cao J, Ge J. Atorvastatin Reduces Accumulation of Vascular Smooth Muscle Cells to Inhibit Intimal Hyperplasia via p38 MAPK Pathway Inhibition in a Rat Model of Vein Graft. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(4):630-636.
11. Tristano AG, Castejon AM, Castro A, Cubeddu LX. Effects of statin treatment and withdrawal on angiotensin II-induced phosphorylation of p38 MAPK and ERK1/2 in cultured vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Feb;353(1):11–7.
12. Wu J-C, Tang H, Liu Z-J, Ma Z-F, Tang A-L, Zhang X-J, et al. Angiotensin-(1–7) Inhibits Vascular Remodelling in Rat Jugular Vein Grafts via Reduced ERK1/2 and p38 MAPK Activity. *J Int Med Res.* 2011 Dec;39(6):2158–68.
13. Zhang W, Liu D, Han X, Ren J, Zhou P, Ding P. MicroRNA-451 inhibits vascular smooth muscle cell migration and intimal hyperplasia after vascular injury via Ywhaz/p38 MAPK pathway. *Exp Cell Res.* 2019 Jun;379(2):214–24.



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

# O Impacto da Aptidão Cardiorrespiratória no Paradoxo da Obesidade em Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

*Impact of Cardiorespiratory Fitness on the Obesity Paradox in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*

Rita Ilhão Moreira,<sup>1</sup>  Tiago Pereira Silva,<sup>1</sup> António Valentim Gonçalves,<sup>1</sup> Joana Feliciano,<sup>1</sup> Pedro Rio,<sup>1</sup> Rui Soares,<sup>1</sup> Rui Cruz Ferreira<sup>1</sup>

Hospital de Santa Marta,<sup>1</sup> Lisboa – Portugal

## Resumo

**Fundamento:** Índice de massa corporal (IMC) elevado tem sido associado a desfechos melhores em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Este achado tem levado ao conceito do paradoxo da obesidade.

**Objetivo:** Investigar o impacto de tolerância ao exercício e capacidade cardiorrespiratória no paradoxo da obesidade.

**Método:** Pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca sintomática e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)  $\leq 40\%$ , acompanhados no nosso centro, foram prospectivamente submetidos à avaliação abrangente de linha de base incluindo parâmetros clínicos, laboratoriais, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e de exercício cardiopulmonar. A população do estudo foi dividida de acordo com o IMC ( $< 25$ ,  $25 - 29,9$  e  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Todos os pacientes foram acompanhados durante 60 meses. O desfecho composto foi definido como morte cardíaca, transplante cardíaco urgente ou necessidade de suporte circulatório mecânico. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

**Resultados:** Dos 282 pacientes incluídos (75% masculino,  $54 \pm 12$  anos, IMC  $27 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>, FEVE  $27\% \pm 7\%$ ), o desfecho composto ocorreu em 24,4% durante o acompanhamento. Os pacientes com IMC elevado eram mais velhos e apresentavam FEVE e níveis séricos de sódio mais elevados, bem como menor inclinação de eficiência ventilatória (VE/VCO<sub>2</sub>). VE/VCO<sub>2</sub> e consumo de oxigénio de pico (VO<sub>2p</sub>) eram fortes preditores prognósticos ( $p < 0,001$ ). Na análise univariada de regressão de Cox, o IMC elevado foi associado a desfechos melhores (razão de risco 0,940, intervalo de confiança 0,886 – 0,998,  $p$  0,042). Porém, após ajustar para ou inclinação VE/VCO<sub>2</sub> ou VO<sub>2p</sub>, o papel protetor do IMC sumiu. O benefício de sobrevivência do IMC não foi evidente quando os pacientes foram agrupados de acordo com a classe de aptidão cardiorrespiratória (VE/VCO<sub>2</sub>, valor de corte de 35, e VO<sub>2p</sub>, valor de corte de 14 mL/kg/min).

**Conclusão:** Estes resultados sugerem que a aptidão cardiorrespiratória supera a relação entre o IMC e a sobrevivência em pacientes com insuficiência cardíaca. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):639-645)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Obesidade; Índice de Massa Corporal; Exercícios Respiratórios; Fração de Ejeção Ventricular; Aptidão Cardiorrespiratória; Testes de Função Respiratória.

## Abstract

**Background:** Higher body mass index (BMI) has been associated with improved outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. This finding has led to the concept of the obesity paradox.

**Objective:** To investigate the impact of exercise tolerance and cardiorespiratory capacity on the obesity paradox.

**Methods:** Outpatients with symptomatic heart failure and left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 40\%$ , followed up in our center, prospectively underwent baseline comprehensive evaluation including clinical, laboratorial, electrocardiographic, echocardiographic, and cardiopulmonary exercise testing parameters. The study population was divided according to BMI ( $< 25$ ,  $25 - 29.9$ , and  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). All patients were followed for 60 months. The combined endpoint was defined as cardiac death, urgent heart transplantation, or need for mechanical circulatory support.  $P$  value  $< 0.05$  was considered significant.

**Results:** In the 282 enrolled patients (75% male,  $54 \pm 12$  years, BMI  $27 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>, LVEF  $27\% \pm 7\%$ ), the composite endpoint occurred in 24.4% during follow-up. Patients with higher BMI were older, and they had higher LVEF and serum sodium levels, as well as lower ventilatory efficiency (VE/VCO<sub>2</sub>) slope. VE/VCO<sub>2</sub> and peak oxygen consumption (pVO<sub>2</sub>) were strong predictors of prognosis ( $p < 0.001$ ). In univariable Cox regression analysis, higher BMI was associated with better outcomes (HR 0.940, CI 0.886 – 0.998,  $p$  0.042). However, after adjusting for either VE/VCO<sub>2</sub> slope or pVO<sub>2</sub>, the protective role of BMI disappeared. Survival benefit of BMI was not evident when patients were grouped according to cardiorespiratory fitness class (VE/VCO<sub>2</sub> cut-off value 35, and pVO<sub>2</sub> cut-off value 14 mL/kg/min).

**Correspondência:** Rita Ilhão Moreira •

Hospital Santa Marta - Rua Santa Marta, 50. 1169-024, Lisboa - Portugal

E-mail: ritailhaomoreira@gmail.com

Artigo recebido em 04/06/2019, revisado em 07/07/2019, aceito em 23/10/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190337>

**Conclusion:** These results suggest that cardiorespiratory fitness outweighs the relationship between BMI and survival in patients with heart failure. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):639-645)

**Keywords:** Heart Failure; Obesity; Body Mass Index; Breathing Exercises; Stroke Volume; Cardiorespiratory Fitness; Respiratory Function Tests.

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

## Introdução

A obesidade impacta a maioria dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e é um fator de risco independente para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC), estando presente em aproximadamente 20% a 30% dos pacientes com IC avançada.<sup>1-3</sup> Apesar disso, vários investigadores têm demonstrado que o índice de massa corporal (IMC) elevado está paradoxalmente associado a melhores resultados clínicos no contexto de IC estabelecida, fenômeno que foi denominado “paradoxo da obesidade”.<sup>4-6</sup>

Diversos mecanismos concorrentes e frequentemente contraditórios foram propostos para explicar o paradoxo da obesidade na IC. Os possíveis motivos incluem níveis elevados de lipoproteínas séricas,<sup>7</sup> níveis baixos de adiponectina<sup>8</sup> e resposta diminuída à ativação simpática.<sup>9</sup> Fatores de confusão também têm sido sugeridos como uma explicação potencial.<sup>10</sup>

A aptidão cardiorrespiratória, medida de várias maneiras como consumo de oxigênio de pico ( $\text{VO}_{2\text{p}}$ ) ou inclinação de eficiência ventilatória (inclinação  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ), tem sido identificada como um importante preditor de sobrevida na IC.<sup>11,12</sup> Um forte paradoxo da obesidade tem sido demonstrado em pacientes com doença cardíaca coronária,<sup>13,14</sup> mas não em pacientes com altos níveis de tolerância ao exercício.<sup>15,16</sup>

Nós visamos investigar o impacto de tolerância ao exercício e capacidade cardiorrespiratória no paradoxo da obesidade.

## Métodos

A investigação está de acordo com os princípios prescritos na Declaração de Helsinque. Todos os participantes preencheram um termo de consentimento livre e esclarecido e o comitê de ética institucional aprovou o protocolo do estudo.

### Seleção de pacientes e avaliação complementar

Realizamos um estudo de coorte prospectivo incluindo todos os pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) ( $\leq 40\%$ ), em classe II ou III da New York Heart Association (NYHA), acompanhados nas Clínicas de Insuficiência Cardíaca da nossa instituição. Todos os pacientes encaminhados à Clínica de Insuficiência Cardíaca foram submetidos à abrangente avaliação complementar, de 2000 a 2009. Foram coletados prospectivamente os dados clínicos, laboratoriais, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e de exercício cardiopulmonar; todos os exames foram realizados no prazo de um mês para cada paciente. Foram excluídos os pacientes com os seguintes fatores: menores de 18 anos, revascularização coronária percutânea ou cirurgia cardíaca programada, comorbidades limitadoras de exercício (incluindo doença cerebrovascular, comprometimento musculoesquelético e doença vascular periférica grave) e transplante cardíaco prévio.

Foi realizado o teste de exercício cardiopulmonar máximo em esteira limitado por sintomas usando o protocolo de Bruce modificado (esteira GE Marquette Series 2000). Ventilação por minuto, consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono foram aferidos respiração a respiração, usando um analisador de gases SensorMedics Vmax 229. Antes de cada teste, o equipamento foi calibrado de forma padrão utilizando gases de referência. Os pacientes foram incentivados a realizar exercício até que a relação de troca respiratória (relação entre a produção de dióxido de carbono e o consumo de oxigênio, RER) fosse  $\geq 1,10$ . Foi definido o  $\text{VO}_{2\text{p}}$  como a maior média de 30 segundos alcançada durante o exercício e foi normalizado para a massa corporal; substituto para massa magra foi considerado em pacientes obesos ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). A porcentagem de  $\text{VO}_{2\text{p}}$  previsto foi calculada de acordo com Hansen et al.,<sup>17</sup> Foi calculada a inclinação  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  por regressão linear de mínimos quadrados, utilizando dados obtidos ao longo de todo o exercício.<sup>18</sup> Os dados eletrocardiográficos foram interpretados por um médico durante o exame. Foram obtidos o peso e a estatura em uma balança antropométrica Welmy 110-CH, antes de realizar o teste cardiopulmonar.

Foi utilizado um sistema de ultrassom GE Vivid 9 para obter vistas paraesternais nos eixos longo e curto, bem como vistas apicais de duas, três e quatro câmaras. Os parâmetros ecocardiográficos, incluindo os volumes diastólicos e sistólicos finais do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram determinados de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.

### Acompanhamento e desfecho

Todos os pacientes foram acompanhados durante 60 meses. Os pacientes foram avaliados quanto a ocorrência de óbito, transplante cardíaco ou necessidade de suporte circulatório mecânico. Os dados foram obtidos de consultas ambulatoriais e revisão dos prontuários médicos, com entrevista telefônica padronizada complementar para todos os pacientes aos 12, 36 e 60 meses de acompanhamento.

O desfecho composto foi definido como morte cardíaca, transplante cardíaco urgente (ocorrendo durante internação não planejada por agravamento da CI, requerendo inotrópicos) ou necessidade de suporte circulatório mecânico.

### Análise estatística

Os pacientes foram divididos nos seguintes três grupos de acordo com o IMC:  $< 25$ ,  $25 - 29,9$  e  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . A aptidão cardiorrespiratória foi dicotomizada em baixo e alto risco de acordo com  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  (valor de corte de  $35^{19}$ ) e  $\text{VO}_{2\text{p}}$  (valor de corte de  $14 \text{ mL/kg/min}^{11}$ ).

Os dados categóricos são apresentados como frequências (porcentagens) e as variáveis contínuas como média (desvio

padrão), conforme apropriado. As variáveis contínuas foram analisadas usando o teste t de Student não pareado após verificação da normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov). Foram analisadas as variáveis categóricas usando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. A análise de variância (ANOVA) unilateral foi usada para comparação entre grupos, quando apropriado. Foram aplicados modelos univariados e multivariado de regressão de Cox para analisar o tempo até o desfecho composto. A sobrevida foi estimada pela análise de Kaplan-Meier e comparada pelo teste de log-rank. Foi realizada análise adicional do grupo de IMC menor ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), separando IMC  $< 20$  e IMC  $20 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ . Porém, devido à pequena porcentagem de pacientes com IMC  $< 20 \text{ kg/m}^2$  (apenas 17 pacientes), apenas as características de linha de base foram avaliadas (Tabela Suplementar S1 e Figura Suplementar S1) e nenhuma análise estatística adicional foi realizada. Todos os testes estatísticos foram bilaterais. Foi considerado significativo o valor de  $p < 0,05$ . O software SPSS versão 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) foi usado para a computação.

## Resultados

Foram incluídos 282 pacientes, com idade média de  $53,7 \pm 12,1$  anos; 75,5% eram de sexo masculino, com IMC

médio de  $26,8 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ , e 37,6% tinham cardiomiopatia isquêmica. A fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) média foi de  $27,4\% \pm 7,3\%$  e 23,0% de pacientes estavam em classe  $\geq$  III NYHA. Em relação à terapia, 96,8% dos pacientes estavam sob uso de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um bloqueador do receptor da angiotensina; 80,1% estavam sob uso de um betabloqueador; 68,1% estavam recebendo um antagonista mineralocorticoide e 26,2% tinham estimulação biventricular. Todos os pacientes foram acompanhados durante 60 meses. O desfecho composto de morte cardíaca, transplante cardíaco urgente ou necessidade de suporte circulatório mecânico ocorreu em 24,4% dos pacientes.

## Grupos de índice de massa corporal

São apresentadas na Tabela 1 as características de linha de base dos pacientes de acordo com os grupos de IMC. Os pacientes com IMC mais alto eram mais velhos e apresentavam FEVE e níveis séricos de sódio mais elevados. O esforço do exercício foi, em média, máximo em todos os grupos de IMC ( $\text{RER} > 1,05$ ), embora o IMC mais alto estivesse associado a um valor menor de RER. O IMC elevado foi associado a menor inclinação  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  ( $p < 0,005$ ), bem como  $\text{VO}_{2p}$  numericamente mais alto e percentual do  $\text{VO}_{2p}$  previsto, embora sem alcançar significância estatística.

**Tabela 1 – Características de linha de base de acordo com a classe de IMC**

| Características de linha de base                 | IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$<br>(n = 99) | IMC $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$<br>(n = 119) | IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$<br>(n = 64) | p         |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|-----------|
| Idade, anos, média (DP)                          | 49,0 ( $\pm 9,6$ )                    | 59,3 ( $\pm 4,5$ )                          | 57,3 ( $\pm 8,5$ )                       | 0,022     |
| Sexo masculino, n (%)                            | 70 (70,7%)                            | 92 (77,3%)                                  | 51 (79,7%)                               | 0,359     |
| Etiologia isquêmica, n (%)                       | 37 (37,4%)                            | 44 (37,0%)                                  | 25 (39,1%)                               | 0,961     |
| Diabetes mellitus, n (%)                         | 8 (8,0%)                              | 30 (25,2%)                                  | 22 (35,1%)                               | $< 0,001$ |
| FEVE, % média (DP)                               | 24,0 ( $\pm 5,2$ )                    | 28,3 ( $\pm 0,6$ )                          | 27,8 (3,6)                               | 0,003     |
| Classe $\geq$ III NYHA, n (%)                    | 29 (29,6%)                            | 24 (20,3%)                                  | 12 (19,0%)                               | 0,184     |
| IECA ou BRA, n (%)                               | 98 (99,0%)                            | 113 (95,0%)                                 | 62 (96,9%)                               | 0,241     |
| Betabloqueadores, n (%)                          | 75 (75,8%)                            | 99 (83,2%)                                  | 53 (82,8%)                               | 0,335     |
| Antagonista mineralocorticoide, n (%)            | 63 (63,6%)                            | 86 (72,3%)                                  | 44 (68,6%)                               | 0,364     |
| Estimulação biventricular, n (%)                 | 21 (21,2%)                            | 33 (27,7%)                                  | 19 (29,7%)                               | 0,402     |
| DCI, n (%)                                       | 23 (23,2%)                            | 30 (25,2%)                                  | 16 (35,0%)                               | 0,938     |
| Hb, g/dL, média (DP)                             | 15,0 ( $\pm 1,3$ )                    | 12,4 ( $\pm 1,1$ )                          | 13,6 ( $\pm 1,7$ )                       | 0,075     |
| TFGe, mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , média (DP)    | 103,4 ( $\pm 48,5$ )                  | 69,0 ( $\pm 23,3$ )                         | 73,0 ( $\pm 23,5$ )                      | 0,140     |
| Sódio, mEq/L, média (DP)                         | 134,5 ( $\pm 7,1$ )                   | 139,0 ( $\pm 2,6$ )                         | 136,4 ( $\pm 4,8$ )                      | 0,025     |
| BNP, pg/mL, média (DP)                           | 534,3 ( $\pm 365,3$ )                 | 350,7 ( $\pm 89,0$ )                        | 573,4 ( $\pm 300,6$ )                    | 0,710     |
| RER, média (DP)                                  | 1,13 ( $\pm 0,14$ )                   | 1,06 ( $\pm 0,49$ )                         | 1,07 ( $\pm 0,15$ )                      | 0,023     |
| $\text{VO}_{2p}$ , mL/kg/min, média (DP)         | 15,0 ( $\pm 2,6$ )                    | 15,2 ( $\pm 3,9$ )                          | 16,1 ( $\pm 2,8$ )                       | 0,758     |
| % $\text{VO}_{2p}$ previsto, % média (DP)        | 43,0 ( $\pm 8,4$ )                    | 55,3 ( $\pm 9,3$ )                          | 60,3 ( $\pm 16,1$ )                      | 0,207     |
| Inclinação $\text{VE}/\text{VCO}_2$ , média (DP) | 43,4 ( $\pm 6,6$ )                    | 33,8 ( $\pm 6,0$ )                          | 33,1 ( $\pm 8,1$ )                       | 0,005     |

BNP: peptídeo natriurético cerebral; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DCI: desfibrilador cardioversor implantável; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; Hb: hemoglobina; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; inclinação  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ : inclinação de eficiência ventilatória; NYHA: New York Heart Association; RER: relação de troca respiratória; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada;  $\text{VO}_{2p}$ : consumo de oxigênio de pico. P calculado por análise de variância.

## Artigo Original

Em um modelo não ajustado de riscos proporcionais de Cox, o IMC foi um preditor de sobrevida livre de eventos quando expresso como uma variável contínua (razão de risco [RR] 0,940, IC 0,886 – 0,998,  $p$  0,042, Tabela 2) ou uma variável dicotômica (log-rank valor de  $p$  0,047, Figura 1).

### Aptidão cardiorrespiratória

Tanto a inclinação  $VE/VCO_2$  quanto o  $VO_{2p}$  foram preditores fortes de sobrevida livre de eventos na análise univariada ( $p < 0,001$ , Tabela 2).

Quando os pacientes foram agrupados em classes de aptidão cardiorrespiratória de baixo e alto risco de acordo

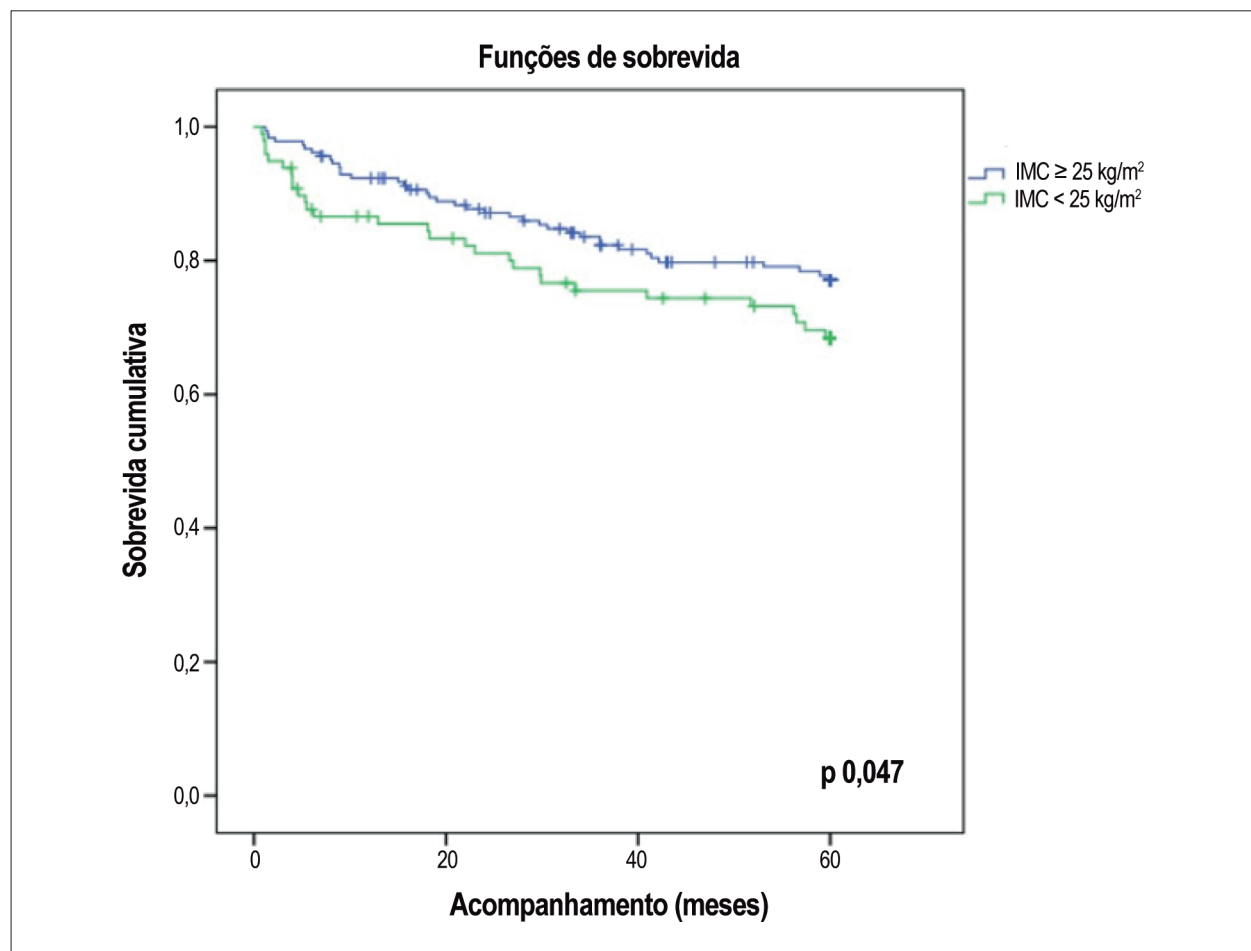
com a inclinação  $VE/VCO_2$ , o IMC não foi um preditor de desfechos clínicos na análise univariada de regressão de Cox ( $p$  0,771 para inclinação  $VE/VCO_2 > 35$  e  $p$  0,439 para inclinação  $VE/VCO_2 \leq 35$ ). A Figura 2 ilustra as características de sobrevida livre de eventos de cada grupo de aptidão cardiorrespiratória. Além disso, o IMC não afetou sobrevida livre de eventos quando os pacientes foram agrupados por  $VO_{2p}$  ( $p$  0,170 para  $VO_{2p} \leq 14$  mL/kg/min e  $p$  0,164 para  $VO_{2p} > 14$  mL/kg/min).

Embora o IMC tenha sido um preditor prognóstico na análise univariada, após usar uma análise de regressão de Cox ajustando para a inclinação  $VE/VCO_2$ , o IMC perdeu

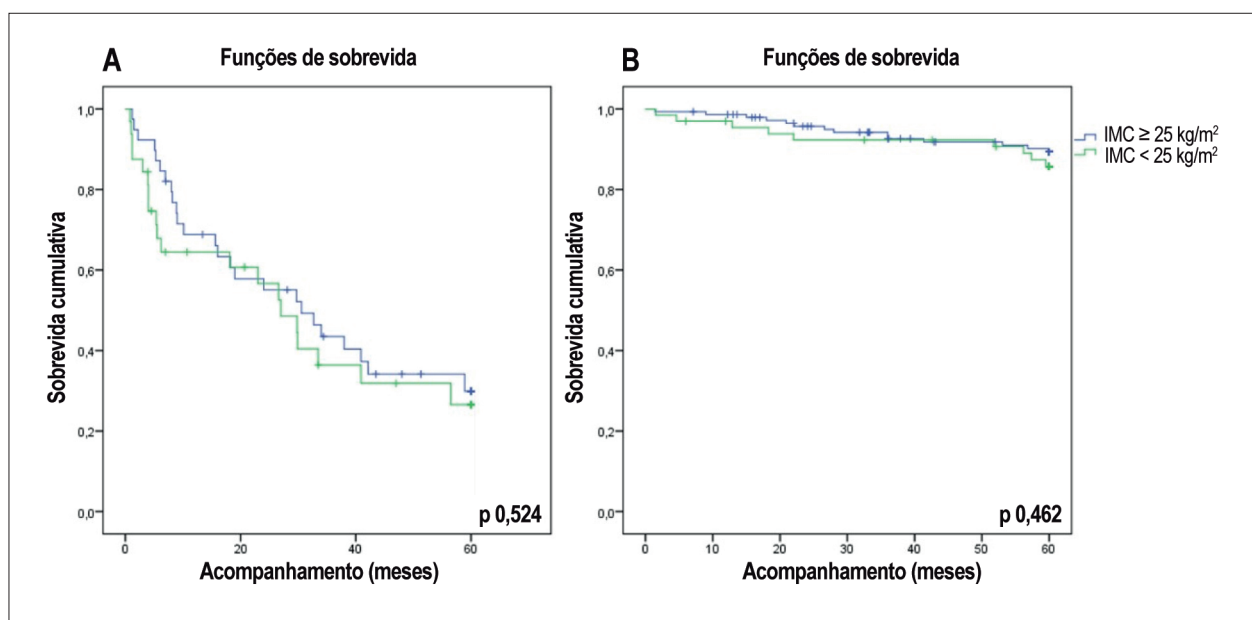
**Tabela 2 – Desfecho composto de acordo com índice de massa corporal e parâmetros de teste de exercício cardiopulmonar**

| Variável dependente                  | RR (95% IC)           | p       |
|--------------------------------------|-----------------------|---------|
| IMC, não ajustado                    | 0,940 (0,886 – 0,998) | 0,042   |
| Inclinação $VE/VCO_2$ , não ajustada | 1,164 (1,135 – 1,194) | < 0,001 |
| $VO_{2p}$ , não ajustado             | 0,791 (0,742 – 0,842) | < 0,001 |

IMC: índice de massa corporal; inclinação  $VE/VCO_2$ : inclinação de eficiência ventilatória; RR: razão de risco;  $VO_{2p}$ : consumo de oxigênio de pico.



**Figura 1 – Análise Kaplan-Meier de acordo com índice de massa corporal (IMC) no grupo geral.**



**Figura 2** – Análise Kaplan-Meier de acordo com índice de massa corporal (IMC) nos grupos (A) de baixa aptidão cardiorrespiratória (inclinação  $VE/VCO_2 > 35$ ) e (B) de alta aptidão cardiorrespiratória (inclinação  $VE/VCO_2 \leq 35$ ).

a sua capacidade prognóstica ( $p$  0,786, Tabela 3). Além disso, não houve relação entre o IMC e a sobrevida livre de eventos após ajustar para  $VO_{2p}$  ( $p$  0,201, Tabela 3).

## Discussão

Neste estudo, avaliamos se a capacidade cardiorrespiratória afeta o paradoxo da obesidade. Os achados podem ser resumidos da maneira seguinte: (1) o paradoxo da obesidade está presente nesta população com IC; (2) a inclinação  $VE/VCO_2$  e o  $VO_{2p}$  são fortes preditores prognósticos, e (3) mais importante, a capacidade prognóstica do IMC se perde ao se considerar qualquer um desses dois parâmetros de aptidão cardiorrespiratória.

A obesidade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de IC. No Estudo Framingham Heart, com 5.881 participantes, o risco de IC dobrou em indivíduos obesos (RR 1,90 para homens e RR 2,12 para mulheres).<sup>20</sup> Estes resultados foram semelhantes em estudos maiores, incluindo um estudo com mais de 59.000 participantes livres de IC no início, onde os RRs ajustados multivariados para desenvolver IC com diferentes níveis de IMC ( $< 25$ ,  $25 - 29,9$  e  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) foram de 1,00, 1,25 e 1,99 para homens e 1,00, 1,33 e 2,06 para mulheres, respectivamente.<sup>21</sup>

Embora o IMC elevado constitua um fator de risco independente para IC, múltiplas investigações têm mostrado uma associação reversa entre o IMC e a mortalidade, levando ao conceito do “paradoxo da obesidade.” Um dos primeiros estudos em 2001, com 1.203 pacientes com ICFe avançada, mostrou que IMC  $> 27,8$  kg/m<sup>2</sup> estava associado a um benefício de sobrevida estatisticamente significativo.<sup>5</sup> Uma análise da sobrevida hospitalar e IMC em mais de 100.000 pacientes com IC descompensada identificou uma redução de 10% no

risco de mortalidade para cada aumento de 5 unidades no IMC.<sup>22</sup> Adicionalmente uma meta-análise incluindo  $> 22.000$  pacientes com IC crônica mostrou que o risco de mortalidade cardiovascular e hospitalização era menor em pacientes com sobrepeso (risco relativo de 0,79 e 0,92, em comparação com IMC normal, respectivamente).<sup>23</sup> Na nossa coorte de pacientes com IC, os pacientes com maior IMC também apresentaram melhor prognóstico (Figura 1).

Historicamente, o  $VO_{2p}$  tem sido a variável do teste de exercício cardiorrespiratório mais amplamente usada para determinar o prognóstico da IC e o momento de transplante.<sup>11</sup> Porém, outras variáveis, incluindo a inclinação  $VE/VCO_2$ , também são fortes preditores prognósticos.<sup>19</sup> A vantagem adicional de medir a inclinação  $VE/VCO_2$  é que este valor continua confiável se um paciente não atingir o esforço máximo ( $RER > 1,05$ ) e, portanto, não atingir seu “verdadeiro”  $VO_{2p}$ .<sup>24</sup>

No nosso estudo, a inclinação  $VE/VCO_2$  e o  $VO_{2p}$  eram fortes preditores prognósticos. Chase et al.,<sup>12</sup> demonstraram que a inclinação  $VE/VCO_2$  mantém o seu valor prognóstico independente do IMC em pacientes com IC.<sup>12</sup> Também demonstramos que IMC elevado resulta em um resultado melhor na análise não ajustada. Porém, quando a inclinação  $VE/VCO_2$  ou o  $VO_{2p}$  foram levados em consideração, o IMC perdeu a sua capacidade prognóstica. Além disso, quando os pacientes foram agrupados de acordo com a sua classe de aptidão cardiorrespiratória, o IMC não influenciou os desfechos. Analisando a nossa população com IC por classe de IMC, também pudemos observar que os pacientes com maior IMC apresentaram melhores parâmetros prognósticos (incluindo FEVE, níveis de sódio e inclinação  $VE/VCO_2$ ), indicando que estes pacientes apresentavam um quadro de IC menos avançado.

**Tabela 3 – Desfecho composto de acordo com índice de massa corporal ajustado para parâmetros de teste de exercício cardiopulmonar**

| Variável dependente                   | RR (95% CI)           | p     |
|---------------------------------------|-----------------------|-------|
| IMC, ajustado por VE/VCO <sub>2</sub> | 1,008 (0,949 – 1,072) | 0,786 |
| IMC, ajustado por VO <sub>2p</sub>    | 0,949 (0,892 – 1,020) | 0,201 |

IMC: índice de massa corporal; inclinação VE/VCO<sub>2</sub>: inclinação de eficiência ventilatória; RR: razão de risco; VO<sub>2p</sub>: consumo de oxigênio de pico.

Estes achados indicam que o paradoxo da obesidade pode ser mitigado ou mesmo negado pela aptidão cardiorrespiratória, podendo representar apenas um viés de sobrevivência ou de evento-índice. A IC é um estado catabólico e o IMC elevado pode representar uma reserva metabólica, enquanto o IMC mais baixo pode ser uma consequência da perda de peso não intencional e da caquexia cardíaca, que está associada a um mau prognóstico.<sup>25</sup> Adicionalmente, a experiência clínica das nossas Clínicas de Insuficiência Cardíaca tem demonstrado que os pacientes obesos podem apresentar maior comprometimento funcional devido ao aumento da massa corporal e, portanto, procurar atendimento médico mais cedo, o que leva à implementação mais precoce de terapia prognóstica. Além disso, é possível que alguns dos pacientes identificados como “obesos”, de fato, tenham aumento de massa muscular e força muscular.<sup>26</sup>

O paradoxo da obesidade já foi questionado em outros estudos. Lavie et al.,<sup>16</sup> demonstraram que, em pacientes com ICFeR, o IMC foi um preditor de sobrevida no grupo com baixa aptidão cardiorrespiratória (VO<sub>2p</sub> < 14 mL/kg/m<sup>2</sup>), mas não no grupo com alta aptidão cardiorrespiratória.<sup>16</sup> Mais recentemente, Piepoli et al.,<sup>27</sup> verificaram que o papel prognóstico do IMC sumiu quando idade, sexo, FEVE e VO<sub>2p</sub> foram levados em consideração.<sup>27</sup>

Estes estudos anteriores que avaliaram a influência da aptidão cardiorrespiratória no paradoxo da obesidade analisaram apenas a influência da VO<sub>2p</sub>, que é dependente do esforço e altamente influenciado pela motivação do paciente.<sup>28</sup> No nosso estudo, também demonstramos que a inclinação VE/VCO<sub>2</sub>, que é um parâmetro independente do esforço máximo, mitigou o paradoxo da obesidade. Portanto, a relação entre a aptidão cardiorrespiratória e o paradoxo da obesidade não é influenciada pelo esforço máximo do exercício realizado durante o teste.

Apesar do benefício da perda de peso na prevenção de remodelação cardíaca adversa, IC e outras doenças cardíacas, não há um consenso claro em relação à perda de peso em pacientes com IC. Grandes ensaios clínicos são necessários para compreender melhor os benefícios e os riscos da redução de peso em pacientes com IC. Dado o estado atual das evidências, pode ser razoável aconselhar a perda de peso proposital, particularmente nos pacientes com graus mais graves de obesidade, incorporando os benefícios da atividade física, do treinamento físico e da aptidão cardiorrespiratória.<sup>29,30</sup>

## Limitações

Este é um estudo unicêntrico, o que limita a generalização dos resultados. No entanto, isto possibilitou que o protocolo do teste de exercício cardiorrespiratório fosse homogêneo em todos os casos e pode ter reduzido o número de médicos responsáveis pela interpretação do exame, diminuindo a variabilidade interobservador. Além disso, trata-se de uma população de pacientes com ICFeR (FEVE sistólica média 27,4% ± 7,3%) que eram capazes de realizar exercícios e, portanto, os resultados podem não se aplicar a toda a população com IC. Outra limitação é que os pacientes com maior IMC apresentaram menor RER. No entanto, estes tiveram o maior desempenho de exercício e a análise com a inclinação VE/VCO<sub>2</sub> supera essa limitação, considerando que é um parâmetro independente do esforço máximo.

## Conclusão

Na população com IC, o IMC não esteve relacionado aos desfechos quando as variáveis do teste de exercício cardiorrespiratório foram levadas em consideração. Portanto, a aptidão cardiorrespiratória afeta a relação entre o IMC e a sobrevida em pacientes com IC.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Moreira RI; Obtenção de dados: Moreira RI, Silva TP, Gonçalves AV, Feliciano J, Rio P; Análise e interpretação dos dados: Moreira RI, Gonçalves AV; Redação do manuscrito: Moreira RI, Silva TP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soares R, Ferreira RC.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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

## Referências

- Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, McNeill AM, Chang PP, Folsom AR, et al. Association of multiple anthropometrics of overweight and obesity with incident heart failure: The atherosclerosis risk in communities study. *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):18–24.
- Djousse L, Bartz TM, Ix JH, Ziemann SJ, Delaney JA, Mukamal KJ, et al. Adiposity and incident heart failure in older adults: the cardiovascular health study. *Obesity* (Silver Spring). 2012;20(9):1936–41.
- Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):535–78.
- Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156(1):13–22.
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):789–95.
- Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: The obesity paradox revisited. *J Card Fail*. 2011;17(5):374–80.
- Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1933–40.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JMP, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1999;277(6):E971–5.
- Weber MA, Neutel JM, Smith DHG. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):169–74.
- Ades PA, Savage PD. The obesity paradox: Perception vs knowledge. *Mayo Clinic Proc*. 2010;85(2):112–4.
- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmonds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778–86.
- Chase P, Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Guazzi M, et al. Relation of the prognostic value of ventilatory efficiency to body mass index in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101(3):348–52.
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666–78.
- Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, Romero-Corral A, Artham SM, Milani R V. Body composition and survival in stable coronary heart disease: Impact of lean mass index and body fat in the “obesity paradox.” *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1374–80.
- McAuley PA, Kokkinos PF, Oliveira RB, Emerson BT, Myers JN. Obesity paradox and cardiorespiratory fitness in 12,417 male veterans aged 40 to 70 years. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(2):115–21.
- Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani R V, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):93–102.
- Hansen J, Sue D, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2P2):S49–55.
- Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261–74.
- Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark L, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1585–90.
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305–13.
- Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Katzmarzyk P. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation*. 2010;121(2):237–44.
- Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J*. 2007;153(6):74–81.
- Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, et al. Meta-Analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1428–34.
- Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002;106(24):3079–84.
- Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: An observational study. *Lancet*. 2003;361(9363):1077–83.
- Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, McAlister F, Ezekowitz J, Fonarow G, Johnson J et al. Comparison of direct body composition assessment methods in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(11):867–72.
- Piepoli MF, Corrà U, Veglia F, Bonomi A, Salvioni E, Cattadori G, et al. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: Data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):545–53.
- Ramos-Barbón D, Fitchett D, Gibbons WJ, Latter DA, Levy RD. Maximal exercise testing for the selection of heart transplantation candidates: Limitation of peak oxygen consumption. *Chest*. 1999;115(2):410–7.
- Lavie CJ, Alpert MA, Ventura HO. Risks and Benefits of Weight Loss in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11(1):125–31.
- Kunutsor S, Laukkanen J. Heart failure risk reduction: is fit and overweight or obese better than unfit and normal weight? *Eur J Heart Fail*. 2019;21(4):445–8.



## O Paradoxo da Obesidade na Insuficiência Cardíaca Depende da Aptidão Cardiorrespiratória?

*Is the Obesity Paradox in Heart Failure Dependent on Cardiorespiratory Fitness?*

Jari A. Laukkanen<sup>1,2,3</sup> e Setor K. Kunutsor<sup>4,5</sup>

Institute of Clinical Medicine, University of Eastern Finland,<sup>1</sup> Kuopio - Finlândia

Departamento de Medicina, Central Finland Health Care District,<sup>2</sup> Jyväskylä - Finlândia

Institute of Public Health and Clinical Nutrition, University of Eastern Finland,<sup>3</sup> Kuopio - Finlândia

National Institute for Health Research Bristol Biomedical Research Centre, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust and University of Bristol,<sup>4</sup> Bristol - Reino Unido

Musculoskeletal Research Unit, Translational Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Learning & Research Building (Level 1), Southmead Hospital,<sup>5</sup> Bristol - Reino Unido

Minieditorial referente ao artigo: O Impacto da Aptidão Cardiorrespiratória no Paradoxo da Obesidade em Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

A insuficiência cardíaca (IC) é uma ameaça global à saúde pública, associada ao aumento de hospitalizações, morbidade, mortalidade e altos custos econômicos.<sup>1</sup> Entretanto, a IC, a qual tem a doença cardíaca isquêmica como doença subjacente comum, é uma condição pelo menos parcialmente evitável. A aptidão cardiorrespiratória (ACR) é um índice dos níveis habituais de atividade física e é considerado o padrão ouro para a capacidade de exercício aeróbico. A aptidão cardiorrespiratória, um componente importante da aptidão física e medida diretamente pelo consumo de oxigênio de pico ( $\text{VO}_2$  pico) e a inclinação da eficiência ventilatória (inclinação  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ), foi identificada como um dos preditores mais importantes dos desfechos de saúde e sobrevivência.<sup>2</sup> Relatamos anteriormente que o  $\text{VO}_2$  pico, quando diretamente avaliado, está forte, independente e inversamente relacionado a um risco reduzido de condições cardiometabólicas, como IC,<sup>2,3</sup> fibrilação atrial,<sup>3,4</sup> fibrilação ventricular<sup>5</sup> diabetes,<sup>6</sup> bem como mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV).<sup>7,8</sup> Nosso recente estudo de base populacional baseado no *UK Biobank* sugere que a ACR é um forte indicador de risco para mortalidade e a adição da ACR ao escore dos fatores de risco convencional melhorou a discriminação geral do risco de mortalidade e, mais importante, o valor preditivo da ACR variou através dos níveis de alguns fatores de risco relevantes, incluindo idade, sexo e tabagismo.<sup>8</sup> Este fato é um indicador de que a ACR é uma ferramenta potencialmente valiosa de avaliação de risco na clínica prática.

Sabe-se que a obesidade, medida pelo índice de massa corporal (IMC), está relacionada ao desenvolvimento de

desfechos cardiovasculares. No entanto, o efeito combinado da obesidade e da ACR no risco de IC futura ainda requer estudos adicionais. É de relevância clínica entender se a ACR atenua a associação da obesidade com o risco posterior de IC devido a outras DCV subjacentes.<sup>9</sup> A maioria dos estudos anteriores sobre IMC mais alto, outros parâmetros de obesidade e risco de IC não levou em consideração as diferenças nos níveis de ACR. Embora o IMC alto seja um fator de risco para IC, há achados de uma relação não-linear entre os resultados de IMC e DCV em pacientes com IC, o que indica uma relação incomum. Em pacientes com IC estabelecida, evidências acumuladas sugerem que indivíduos com sobrepeso e obesidade (IMC mais alto) apresentaram melhor sobrevida em comparação com aqueles com IMC normal, um conceito conhecido que foi chamado de “paradoxo da obesidade” ou “epidemiologia reversa”.<sup>10</sup> Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar o paradoxo da obesidade da IC, que inclui a terapia da IC ser mais eficaz em pacientes obesos. Foi relatado que a ACR também pode desempenhar um papel, mitigando ou negando o “paradoxo da obesidade”.<sup>10,11</sup>

Há evidências limitadas sobre a associação e interações entre ACR, IMC, IC e desfechos da IC. Essa foi a justificativa para o novo estudo de Moreira et al. publicado na edição recente da revista, que teve como objetivo investigar o impacto da tolerância ao exercício e da capacidade cardiorrespiratória no paradoxo da obesidade em pacientes com IC com baixa fração de ejeção.<sup>12</sup> Todos os pacientes encaminhados para os Ambulatórios de Insuficiência Cardíaca foram submetidos a avaliação clínica com coleta laboratorial, eletro- e ecocardiografia, e teste de esforço cardiopulmonar. Um teste de exercício cardiopulmonar máximo em esteira limitado por sintomas foi realizado utilizando o protocolo de Bruce modificado (esteira GE Marquette Series 2000). A ventilação minuto, consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono foram avaliadas utilizando-se um analisador de gases respiração por respiração. Foram incluídos 282 pacientes com IC (75,5% do sexo masculino), com média de idade de 53,7 anos e IMC de 28,6 kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes foram acompanhados por 60 meses para um *endpoint* composto combinado, consistindo em morte cardíaca,

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Obesidade; Aptidão Cardiorrespiratória; Índice de Massa Corporal; Exercício; Hospitalização; Morbidade e Mortalidade.

#### Correspondência: Jari A. Laukkanen •

Institute of Clinical Medicine, Department of Medicine, University of Eastern Finland, P.O. Box 1627, FIN-70211 Kuopio - Finland  
E-mail: jariantero.laukkanen@uef.fi

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200522>

transplante cardíaco urgente ou necessidade de suporte circulatório mecânico.<sup>12</sup> Curiosamente, pacientes com IMC maior apresentaram FEVE mais alta, mas menor inclinação da eficiência ventilatória ( $VE / VCO_2$ ).<sup>12</sup> A análise de associação mostrou que o IMC, a inclinação  $VE / VCO_2$  e o  $VO_2$  pico são indicadores do desfecho primário. Entretanto, a associação entre IMC e desfecho foi atenuada para nula quando os pacientes foram agrupados em ACR baixa e alta (com base na  $VE / VCO_2$ ) e após o controle da  $VE / VCO_2$  ou  $VO_2$  pico.

Consistente com os achados deste estudo, Chase et al. demonstraram anteriormente que a inclinação  $VE / VCO_2$  mantinha seu valor prognóstico independentemente do IMC em pacientes com IC.<sup>13</sup> No entanto, quando a inclinação  $VE / VCO_2$  ou o  $VO_2$  pico foram levados em consideração em suas análises, a associação entre o IMC e os desfechos cardíacos não foi significativa. Além disso, quando os pacientes foram agrupados e analisados de acordo com os subgrupos da ACR, o IMC não foi relacionado aos desfechos.<sup>13</sup>

Dado que o risco absoluto de resultados adversos de DCV depende muito da idade, o emprego de uma única métrica relativa não pode permitir a quantificação de diferenças absolutas de risco em idades crescentes com diferentes níveis de IMC. Zaccardi et al.,<sup>14</sup> Recentemente, sugeriu uma nova abordagem para avaliar a interação para estimar a expectativa de vida residual entre os níveis de ACR e IMC.<sup>14</sup> Com base na grande coorte do Reino Unido do *Biobank*, incluindo 474.919 participantes, os autores demonstraram que os participantes com um ritmo acelerado de caminhada têm uma expectativa de vida mais longa no espectro do IMC e outras medidas de obesidade, fornecendo dados adicionais de evidências de que o ritmo de caminhada, como marcador do nível de condicionamento físico, é um indicador facilmente disponível do estado de saúde.

Os pontos fortes do presente estudo incluem o uso de uma amostra clinicamente relevante com base em pacientes com IC de alto risco e a avaliação de medidas de ACR utilizando análise confiável de gases respiratórios, que é um método de avaliação mais objetivo e quantitativo da ACR. Várias limitações incluem (i) o pequeno tamanho da amostra; (ii) incapacidade de ajuste para muitos fatores de confusão em potencial; (iii) falta de dados sobre medicamentos, biomarcadores e padrões de atividade física durante o seguimento, o que poderia ter pelo menos parcialmente influenciado os níveis de ACR e IMC; (iv) falta de análises formais de previsão de risco, pois as medidas de associação são insuficientes para fazer julgamentos clínicos sobre a relevância prognóstica de uma exposição; e (v) o potencial de diluição de regressão, dada a ausência de medidas repetidas de ACR, devido ao potencial de alterações nos níveis de ACR devido a erros nas medições e alterações no curso clínico da doença. Em nossos sub-estudos de reprodutibilidade das medidas de ACR no estudo de coorte prospectivo *Kuopio Ischemic Heart Disease* (KIHD), demonstramos uma alta variabilidade intrapessoal nos níveis de ACR medidos com muitos anos de diferença (razão de diluição de regressão = 0,58),<sup>15</sup> o que sugere que as análises utilizando apenas medições basais únicas da ACR poderiam subestimar as associações com os desfechos. Em geral, essas novas descobertas destacam o fato de que existe um “paradoxo da obesidade” em pacientes com IC e há uma interação entre obesidade, ACR e desfechos

na IC. A aptidão cardiorrespiratória medida pela  $VE/VCO_2$  ou  $VO_2$  pico pareceu negar o paradoxo da obesidade.<sup>12</sup>

A ACR é influenciada por fatores genéticos e ambientais; aproximadamente 50% da variação da ACR foi atribuída a fatores hereditários, com a contribuição de fatores herdados para a resposta da ACR à atividade física e ao treinamento físico.<sup>7,8,11</sup> Também depende de vários fatores, como status de saúde e condicionamento físico basais, tipo, duração e intensidade da AF. O nível de ACR também é um indicador de uma cadeia de múltiplos processos fisiológicos que incluem: ventilação pulmonar e função vascular, função ventricular direita e esquerda, capacidade da vasculatura em transportar sangue do coração com eficiência para outros órgãos, atendendo suas necessidades de oxigênio, a capacidade das células musculares em utilizar o oxigênio e os nutrientes essenciais e a capacidade de ativar todas as fibras musculares necessárias para o movimento corporal.<sup>11</sup> O volume sistólico ventricular esquerdo, a frequência cardíaca máxima e a diferença arteriovenosa de oxigênio no exercício determinaram essencialmente os níveis de ACR. A função ventricular esquerda é uma medida-chave da IC e o nível da ACR pode refletir a função do VE. Como a ACR está relacionada à integração da função do corpo humano sob condições de estresse fisiológico, ela pode ser empregada como um indicador muito preciso do risco de IC, refletindo o estado funcional do corpo inteiro em pacientes com IC existente. Dado o papel central que a função cardíaca normal desempenha na definição da capacidade aeróbica máxima, doença ou disfunção que afeta negativamente o débito cardíaco, também comprometerá o  $VO_2$  máximo. O treinamento aeróbico de alta intensidade é seguro e eficaz para melhorar a capacidade funcional em muitas populações de pacientes com problemas cardíacos.<sup>11</sup> A participação em um programa de treinamento aeróbico de longo prazo produz uma série de adaptações cardiovasculares morfológicas e fisiológicas positivas em indivíduos aparentemente saudáveis, independentemente de idade e sexo. Adaptações morfológicas comumente relatadas associadas ao treinamento aeróbico regular é a dilatação do ventrículo esquerdo (aumento do diâmetro diastólico final) e hipertrofia (aumento da espessura da parede), conhecido como remodelamento cardíaco induzido pelo treinamento com exercícios.<sup>16</sup>

Os achados atuais lançam mais luz sobre uma possível interação entre ACR, obesidade e desfechos na IC. No entanto, dadas as limitações do pequeno tamanho da amostra e a incapacidade de se ajustar às covariáveis relevantes, esses achados observacionais do estudo precisam de cautela ao serem interpretados. Os achados aumentam o arsenal de evidências acumuladas de que a ACR (usando o  $VO_2$  pico e medidas de eficiência ventilatória) é uma ferramenta clinicamente útil na avaliação de risco de IC. Altos níveis de ACR podem ser alcançados por meio de atividade física regular e isso deve ser promovido extensivamente através de abordagens em toda a população. Os benefícios de saúde associados à atividade física regular, que incluem componentes aeróbicos e de treinamento de força, não podem ser enfatizados em excesso.<sup>11,14,16</sup> Os esforços para melhorar a ACR com um peso corporal saudável podem se tornar uma parte padrão dos encontros clínicos para o tratamento da IC com baixa fração de ejeção.

## Referências

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
2. Khan H, Kunutsor S, Rauramaa R, Savonen K, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of heart failure: a population-based follow-up study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):180-8.
3. Khan H, Kunutsor SK, Rauramaa R, Merchant FM, Laukkanen JA. Long-Term Change in Cardiorespiratory Fitness in Relation to Atrial Fibrillation and Heart Failure (from the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(8):956-60.
4. Khan H, Kella D, Rauramaa R, Savonen K, Lloyd MS, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: A population-based follow-up study. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1424-30.
5. Laukkanen JA, Lavie CJ, Khan H, Kurl S, Kunutsor SK. Cardiorespiratory Fitness and the Risk of Serious Ventricular Arrhythmias: A Prospective Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(5):833-41.
6. Zaccardi F, O'Donovan G, Webb DR, Yates T, Kurl S, Khunti K, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes mellitus: A 23-year cohort study and a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):131-7.
7. Laukkanen JA, Zaccardi F, Khan H, Kurl S, Jae SY, Rauramaa R. Long-term Change in Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality: A Population-Based Follow-up Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1183-8.
8. Laukkanen JA, Kunutsor SK, Yates T, Willeit P, Kujala UM, Khan H, et al. Prognostic Relevance of Cardiorespiratory Fitness as Assessed by Submaximal Exercise Testing for All-Cause Mortality: A UK Biobank Prospective Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(5):867-78.
9. Laukkanen JA, Kunutsor SK. Fitness Equals Longer Life Expectancy Regardless of Adiposity Levels. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(6):942-5.
10. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(4):393-400.
11. Laukkanen JA, Kunutsor SK, Ozemek C, Makikallio T, Lee DC, Wisloff U, et al. Cross-country skiing and running's association with cardiovascular events and all-cause mortality: A review of the evidence. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(6):505-14.
12. Moreira RI, Silva TP, Gonçalves AV, Feliciano J, Rio P, Soares R, et al. Impact of Cardiorespiratory Fitness on the Obesity Paradox in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):639-645.
13. Chase P, Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Guazzi M, et al. Relation of the prognostic value of ventilatory efficiency to body mass index in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101(3):348-52.
14. Zaccardi F, Davies M, Khunti K, Yates T. Comparative relevance of physical fitness and adiposity on life expectancy: A UK Biobank observational study. *Mayo Clinic proceedings*. 2020;95(5):867-78.
15. Kunutsor SK, Makikallio TH, Araujo CGS, Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness is not associated with risk of venous thromboembolism: a cohort study. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(5):255-8.
16. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res*. 2015;117(2):207-19.



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

# Um Olhar sobre o Stress nas Mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio

*Stress in Women with Acute Myocardial Infarction: A Closer Look*

Karine Schmidt,<sup>1</sup> Aline da Silva Lima,<sup>1</sup> Kelly Rocha Schmitt,<sup>1</sup> Maria Antonieta Moraes,<sup>1</sup> Marcia Moura Schmidt<sup>1</sup> 

Instituto de Cardiologia,<sup>1</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** As mulheres parecem ser mais suscetíveis ao estresse psicossocial quando comparadas aos homens, e o estresse está associado a piora na evolução clínica dos pacientes após o infarto agudo do miocárdio (IAM).

**Objetivos:** Investigar se o sexo feminino é preditor independente de risco para o estresse e comparar os níveis de estresse entre mulheres e homens com IAM.

**Métodos:** Estudo transversal de uma série de casos, realizado entre janeiro de 2017 e junho de 2018. Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, atendidos na instituição por IAM nesse período. A existência de estresse foi avaliada por meio do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de LIPP (ISSL), que o categoriza em quatro fases: alerta, resistência, quase exaustão e exaustão, com base em uma lista de sintomas físicos e psicológicos. Os dados foram analisados pelo programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 24.0. O nível de significância adotado foi um valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Dos 330 entrevistados, 89% das mulheres e 70% dos homens apresentaram estresse; o sexo feminino quase triplicou as chances de sofrê-lo (EXP (B) 2,79;  $p = 0,02$ ). Quanto às quatro fases, as mulheres mostraram-se mais em quase exaustão e exaustão, e os homens, mais em resistência.

**Conclusões:** Este estudo evidenciou que as mulheres se encontram na terceira e quarta fases do estresse, ou seja, em situações de estresse psicossocial duradouras. Tais resultados podem auxiliar no desenvolvimento de estratégias específicas para prevenção e promoção da saúde conforme os sexos, visando minimizar os efeitos do estresse nesses pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):649-657)

**Palavras-chave:** Mulheres; Infarto do Miocárdio; Estresse Psicológico; Doença da Artéria Coronariana; Doenças Vasculares; Fatores de Risco.

## Abstract

**Background:** Women seem to be more susceptible to psychosocial stress than men, and stress is associated with worse outcomes after acute myocardial infarction (AMI).

**Objectives:** To investigate whether the female gender is an independent predictor of risk for stress and to compare stress levels between women and men after AMI.

**Methods:** Cross-sectional study of a case series. Patients aged 18 to 65 years who were treated for AMI at the study facility between January 2017 and June 2018 were eligible. The presence of stress was assessed using Lipp's Stress Symptoms Inventory for Adults (ISSL), which categorizes stress into four phases (alertness, resistance, near-exhaustion, and exhaustion), through a list of physical and psychological symptoms. Data were analyzed using SPSS Version 24.0. The significance level was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** Of the 330 respondents, 89% of women and 70% of men experienced stress. The female gender was associated with nearly threefold higher odds of experiencing stress (EXP (B) 2.79,  $p = 0.02$ ). Regarding the phases of stress, women were more often in the near-exhaustion and exhaustion phases, while men were more often in the resistance phase.

**Conclusions:** This study showed that women are most often in the third and fourth phases of stress, i.e., in situations of long-standing psychosocial stress. These findings can assist in the development of gender-specific strategies for health promotion and disease prevention, aiming to minimize the effects of stress in this population. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):649-657)

**Keywords:** Women; Myocardial Infarction; Stress, Psychological; Coronary Artery Disease; Vascular Diseases; Risk Factors.

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

Correspondência: Marcia Moura Schmidt •

Instituto de Cardiologia - Avenida Princesa Isabel, 395. CEP 90620-001, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: [mouramarcia050@gmail.com](mailto:mouramarcia050@gmail.com)

Artigo recebido em 30/04/2019, revisado em 19/08/2019, aceito em 10/09/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190282>

## Introdução

Selye foi o primeiro a identificar o estresse como um conjunto de reações que o organismo apresenta frente a situações nas quais é exigido um esforço para a adaptação a elas.<sup>1</sup> O estresse é entendido, então, como uma reação a qualquer evento estressor e pode desencadear sintomas comportamentais, psicológicos e físicos.<sup>2</sup>

No estudo intercontinental Interheart,<sup>3</sup> realizado com 11.119 casos e 13.648 controles em 52 países, foi demonstrado que a presença de estressores dobra o risco de IAM. Os dados de um Inquérito Nacional de Saúde americano<sup>4</sup> confirmam esses achados e demonstram ainda que o estresse ou a angústia psicológica podem duplicar o risco de IAM (RC = 2,0 [IC 95% 1,4 a 3,0]).

O estresse psicológico crônico provoca uma excessiva ativação do sistema nervoso simpático, levando à exacerbação da aterosclerose coronária e da disfunção endotelial.<sup>5,6</sup> A longo prazo, pode também aumentar o risco de eventos coronários e morte.<sup>7</sup>

Estudos apontam que as mulheres são mais suscetíveis ao estresse psicossocial.<sup>8,9</sup> Isso porque elas têm assumido uma vida cotidiana com múltiplos papéis sociais e familiares, tornando-se mais propensas a enfermidades como cardiopatias e doenças vasculares (tanto quanto os homens).<sup>10</sup> O IAM e o acidente vascular cerebral (AVC) são as principais causadoras de morte em mulheres com mais de 50 anos, com mais óbitos por causas cardiovasculares do que outras, incluindo o câncer de mama.<sup>11</sup>

Em estudos brasileiros, as mulheres mais jovens apresentam maior frequência de sintomas de estresse quando comparadas aos homens.<sup>12,13</sup> Contudo, nos estudos sobre estresse e doença isquêmica, o sexo feminino apresenta menor prevalência e casos em maior idade do que o sexo masculino.<sup>14,15</sup> Tendo em vista o exposto, o objetivo deste estudo foi investigar os preditores de estresse, principalmente se o sexo feminino é preditor independente de risco, bem como comparar características sociodemográficas e clínicas, história pregressa e evolução intra-hospitalar, além dos níveis de estresse entre mulheres e homens com IAM.

## Método

### Delineamento e Participantes

Trata-se de um estudo transversal a partir de uma série de casos ao longo de 18 meses, cujos pacientes foram incluídos conforme os seguintes critérios: idade entre 18 e 65 anos, ou seja, idade ativa laboral; e atendidos por IAM com supradesnivelamento do segmento ST, menos de 12 horas de evolução, em um hospital de referência em cardiologia. Segundo a V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o tratamento do IAM com supradesnivelamento do segmento ST (2015),<sup>16</sup> o IAM é uma síndrome isquêmica aguda com supradesnivelamento do segmento ST > 1,0 mm em derivações contíguas no eletrocardiograma (ECG), e aumento e/ou queda dos níveis de marcadores cardíacos, principalmente da troponina (com valor acima do percentil 99), são essenciais para o diagnóstico. Os critérios de exclusão foram: delta T prolongado, necessidade de ventilação mecânica, ocorrência

de *delirium* ou história prévia de demência, dificuldades cognitivas, ou ainda diagnóstico de doenças psiquiátricas, conforme o médico assistente, que impediram o entendimento e a assinatura do termo de consentimento.

Os participantes foram entrevistados nas primeiras 48 horas de internação, fornecendo dados sociodemográficos, história clínica pregressa e informações sobre fatores de risco para cardiopatia isquêmica. A classificação da raça baseou-se na autodeclaração deles. Hipertensão foi definida por diagnóstico prévio ou uso de anti-hipertensivos; dislipidemia foi considerada presente naqueles com diagnóstico anterior ou uso de hipolipemiantes; diabetes Mellito foi definido pelo uso prévio de insulina ou substâncias hipoglicemiantes, ou glicemia de jejum documentada > 126 mg/dl em duas ocasiões. História familiar de doença arterial coronariana (DAC) foi considerada presente se parentes de primeiro grau tinham IAM ou morte por causa cardiovascular súbita antes dos 55 anos para os homens e 65 para as mulheres. Para o índice de massa corporal (IMC), foram levados em consideração peso e altura autorreferidos. Depressão foi estabelecida pela ocorrência de pelo menos um episódio maior de sintomas depressivos requerendo tratamento farmacológico; angina foi definida como dor ou desconforto em região anterior do tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, desencadeada ou agravada por atividade física ou estresse emocional, conforme classe II em diante, segundo as Diretrizes de Doença Coronária estável.<sup>17</sup> Os prontuários médicos foram consultados para verificar a ocorrência de eventos na internação.

### Instrumentos

A presença do estresse foi avaliada por meio do ISSL,<sup>2</sup> instrumento validado pelo Conselho Federal de Psicologia. Ele é composto por uma lista de 53 sintomas físicos e psicológicos, divididos em períodos: nas últimas 24 horas, na última semana e no último mês. Além de informar a existência ou não de estresse, o instrumento categoriza-o em quatro fases: alerta (corresponde à pontuação obtida nos sintomas das últimas 24 horas); resistência e quase exaustão (pontuações da última semana) e exaustão (sintomas que estiveram presentes no último mês). O ISSL possibilita, assim, o diagnóstico do estresse, a verificação da fase em que a pessoa se encontra e a predominância de sintomas físicos, psicológicos ou mistos.

### Fases do Estresse

A fase de alerta caracteriza-se por reações do sistema nervoso simpático logo que o organismo percebe o estressor. A de resistência apresenta-se quando um estressor permanece presente com o passar do tempo, fazendo com que a pessoa resista e busque forças para continuar lidando com o estresse, embora ainda tenha os sintomas. Na fase de quase exaustão, o processo de adoecimento se inicia, e os órgãos com maior vulnerabilidade genética ou adquirida passam a mostrar sinais de deterioração. Se não há alívio para o estresse com a remoção dos estressores ou o uso de estratégias de enfrentamento, ele chega à sua fase de exaustão, causando diversos problemas, como úlceras, gengivites, psoríase, hipertensão arterial, depressão, ansiedade, entre outros.<sup>2</sup>

### Considerações Éticas

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (CAAE: 62727416.5.0000.5333). Todos os participantes aceitaram participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre-Esclarecido (TCLE), conforme preceitos das Resoluções n. 466/12 e 510/2016 do CNS/MS.

### Tamanho do Estudo

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o Programa Win Pepi versão 11.29. Considerando-se que a diferença entre a proporção de homens e mulheres com estresse varia entre 30 e 50%<sup>12,13</sup> e que 70% dos pacientes com IAM são do sexo masculino,<sup>18</sup> com nível de significância de 0,05 e poder de 80, seriam necessários 194 participantes, sendo 114 homens e 80 mulheres.

### Análise Estatística

Os dados foram registrados em um banco de dados no Excel e analisados pelo programa estatístico SPSS versão 24.0. O Teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificação da normalidade das variáveis. As contínuas foram apresentadas por meio de média e desvio padrão, e as categóricas, por frequência absoluta e percentual. Foi realizada regressão logística multivariada para preditores de estresse com as variáveis que obtiveram  $p < 0,10$  na análise bivariada. Para a comparação das variáveis entre os participantes com e sem estresse e conforme o sexo, utilizou-se o teste  $t$  para amostras independentes ou o teste qui-quadrado. Foi considerado um valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo. A prevalência de estresse, as fases e a sintomatologia foram apresentadas em percentuais e comparadas com o qui-quadrado quando necessário, seguindo as normas do Manual do Instrumento, cujas respostas são categorizadas.<sup>2</sup>

## Resultados

Os pacientes foram incluídos consecutivamente no período entre janeiro de 2017 e junho de 2018. Conforme o fluxograma do estudo, apresentado na Figura 1, dos 632 pacientes com IAM acessados para elegibilidade, 211 não preencheram os critérios de inclusão, 32 foram excluídos conforme os critérios estabelecidos, 40 foram a óbito e 19 foram excluídos por não terem sido entrevistados nas primeiras 48 horas da internação. A amostra, então, foi totalizada com 330 participantes.

Dos 330 entrevistados, 80 eram mulheres e 250 eram homens; 74% apresentaram estresse, sendo 89% das mulheres e 70% dos homens. Na Tabela 1 estão as características clínicas conforme a presença ou ausência de estresse. Foi observado que aqueles com estresse são, na maioria, mulheres, indivíduos com menos anos de estudo e internados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Não houve diferenças significativas entre os fatores de risco; entretanto, na história pregressa, os pacientes com estresse apresentaram mais angina e depressão. Também não houve diferenças quantos às intercorrências na internação desses pacientes.

A partir da análise bivariada entre as características dos pacientes com e sem estresse, foram selecionadas aquelas com  $p < 0,10$  para inclusão na análise multivariada (Tabela 2). Os resultados demonstraram que o sexo feminino e o tipo de assistência pública (SUS) foram os preditores independentes de estresse. O risco de exposição (Exp B) do sexo feminino foi de 2,79 (1,21 – 6,40,  $p = 0,02$ ), indicando que ser mulher quase triplica a chance de sofrer estresse.

A análise conforme o sexo incluiu somente os pacientes com estresse, totalizando 245 participantes (71 mulheres e 174 homens). Conforme observado na Tabela 3, as mulheres com estresse apresentam menor escolaridade do que os homens, e um percentual maior delas tem menor renda familiar. Elas também foram internadas pelo SUS com mais frequência que os homens (89,7% versus 75,5%;  $p = 0,014$ ). Não foram encontradas diferenças significativas em relação à idade e ao IMC. Quanto aos fatores de risco, as mulheres apresentaram mais tabagismo do que os homens. Hipertensão, diabetes melito e história familiar de doença coronariana foram semelhantes entre ambos os grupos. Parece haver uma tendência das mulheres à dislipidemia, e elas apresentaram mais história prévia de depressão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) do que os homens. Na evolução intra-hospitalar, as mulheres apresentaram maior mortalidade.

Na avaliação das fases do estresse, as mulheres se mostraram mais na de quase exaustão (18,6% versus 9,2%;  $p = 0,041$ ) e exaustão (32,9% versus 16,7%;  $p = 0,005$ ), e os homens, mais na de resistência (40,0% versus 62,6%;  $p < 0,001$ ). Houve prevalência semelhante na fase de alerta (7,1% versus 8,6%;  $p = 0,703$ ) e o predomínio de sintomas físicos (77,1% versus 73,6%;  $p = 0,586$ ) em ambos os grupos. A Figura 2 mostra a distribuição desses percentuais.

## Discussão

Nesse estudo, observou-se que a prevalência de estresse entre pacientes com IAM foi de 74%, semelhante às descritas para pacientes cardiopatas, que variam entre 72 e 85% em hipertensos.<sup>14,19</sup> Há, portanto, alta prevalência de estresse entre os pacientes acometidos de infarto e submetidos à intervenção coronariana percutânea primária.

As mulheres apresentaram mais estresse do que os homens, conforme já descrito na literatura. No estudo de Calais e Lipp,<sup>12</sup> por exemplo, sobre as diferenças de sexo e escolaridade na manifestação da doença, as autoras, utilizando o ISSL, encontraram uma prevalência de 79,30% nas mulheres, enquanto o percentual de homens com sintomas de estresse era 51,72%. Já em uma pesquisa com magistrados da justiça do trabalho,<sup>13</sup> também utilizando o mesmo instrumento, 82% das juízas e 56% dos juizes estavam estressados, o que mostra uma diferença significativa entre os sexos. Embora essas pesquisas descrevam percentuais superiores de estresse nas mulheres, nenhuma delas avaliou se o sexo feminino era um preditor independente, sendo esse um diferencial deste estudo. Nele, foi encontrada uma prevalência maior em ambos os sexos, 89% em mulheres e 70% em homens. Assim, a análise multivariada demonstrou que o sexo feminino tem as chances de estresse quase triplicadas.

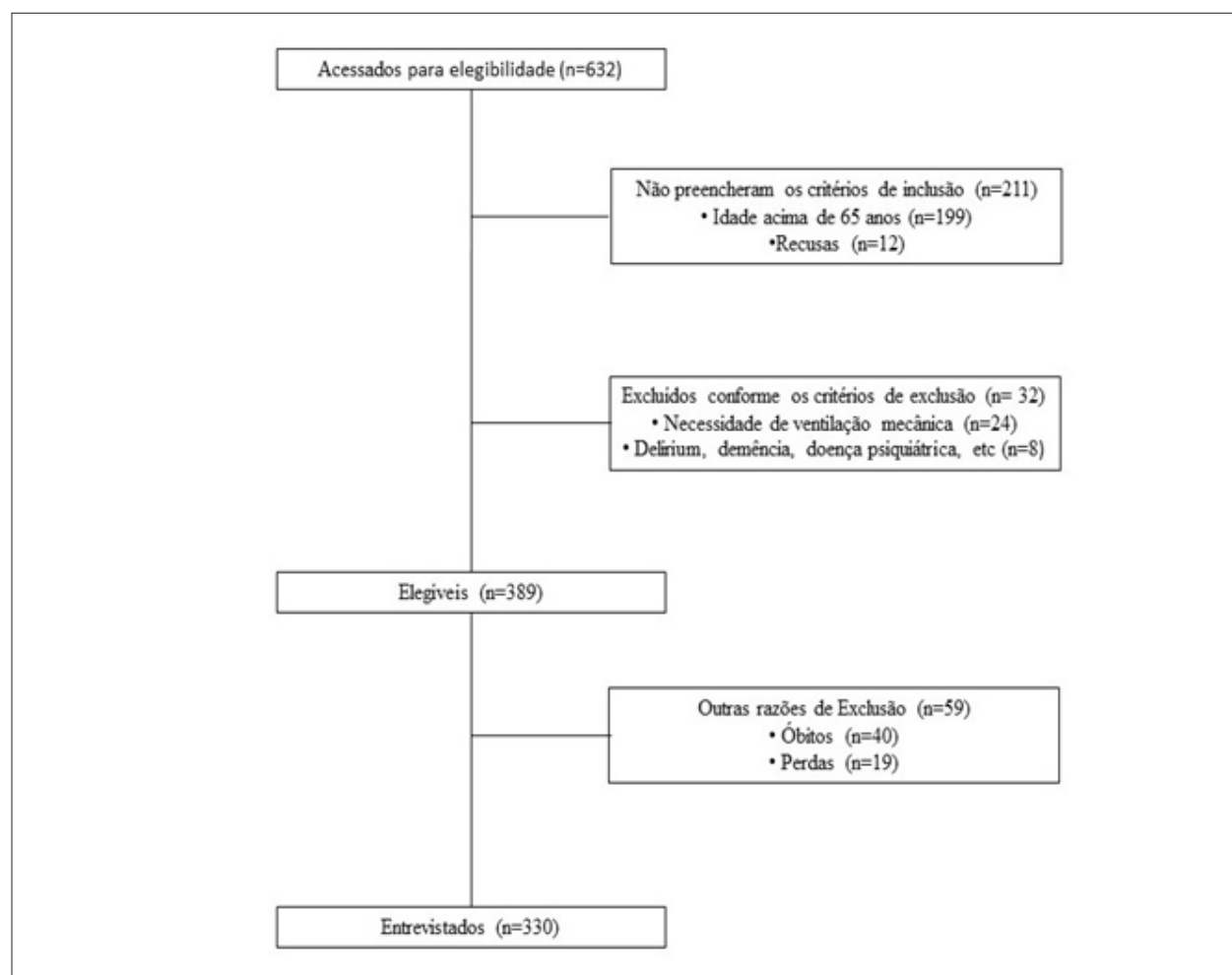


Figura 1 – Fluxograma do estudo realizado no período de janeiro de 2017 a junho de 2018.

O tipo de assistência à saúde também foi um preditor independente para a ocorrência da doença, sendo os pacientes atendidos pelo SUS os mais acometidos. Dados semelhantes foram encontrados no estudo de Santos et al.,<sup>20</sup> no qual mais pacientes do grupo SUS apresentaram estresse em relação ao grupo dos conveniados, o que sugere a maior vulnerabilidade dos pacientes da assistência pública, provavelmente devido a menor *status* socioeconômico e menos escolaridade e renda, fatores associados a maiores níveis de estresse.<sup>21</sup> Neste estudo, contudo, não foram realizadas subanálises para verificar as possíveis diferenças entre o grupo SUS e convênios, sendo esta uma possibilidade para pesquisas futuras.

Na análise somente com os pacientes estressados conforme os sexos, observou-se que as mulheres com estresse apresentam mais história prévia de depressão. Além disso, tem sido descrito que elas são significativamente mais propensas a terem diagnóstico prévio dessa doença<sup>22,23</sup> em relação aos homens, principalmente no climatério,<sup>24</sup> e há um crescente interesse em saber se a maior diferença entre os sexos na taxa de depressão pode ser o aumento da exposição e reatividade aos estressores.<sup>25</sup> Tem sido observado também que as mulheres

são substancialmente mais propensas a serem vítimas de experiências traumáticas, como abuso sexual e agressão, do que os homens, e que tais ocorrências, especialmente na infância ou adolescência, são comumente preditivas de episódios depressivos.<sup>25</sup>

Condições estressantes crônicas, como pobreza e pais solteiros (monoparentalidade), excedem nas mulheres em comparação aos homens, e essas circunstâncias são frequentemente associadas à depressão.<sup>25</sup> Experimentar doenças crônicas e atuar como cuidadores de cuidados primários para parentes doentes também parece ser uma experiência vivenciada mais por mulheres do que homens, o que também está ligado à doença.<sup>25,26</sup> É descrito ainda que “tensões crônicas” relacionadas a papéis femininos na forma de redução de poder e tomada de decisão, como falta de afirmação em relacionamentos íntimos, sobrecarga de papéis, desigualdades domésticas e cuidados com crianças, foram preditores de depressão ao longo do tempo e mediarão parcialmente as diferenças de gênero na depressão.<sup>25,27</sup>

No estudo de Hammen et al.,<sup>28</sup> que avaliou a relação entre estresse e depressão nas mulheres, o aparecimento de depressão foi significativamente associado ao estresse crônico

Tabela 1 – Diferença entre os gêneros na prevalência de estresse

| Características                          | Total n = 330 | Com estresse n = 245 | Sem estresse n = 85 | p*    |
|------------------------------------------|---------------|----------------------|---------------------|-------|
| <b>Características sociodemográficas</b> |               |                      |                     |       |
| Sexo feminino (n, %)                     | 80 (24,2%)    | 71 (29,0%)           | 9 (10,6%)           | 0,001 |
| Idade (anos)                             | 54,6 ± 7,7    | 54,4 ± 8,10          | 55,4 ± 7,0          | 0,28  |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                 | 27,8 ± 5,1    | 27,6 ± 5,0           | 28,2 ± 5,5          | 0,33  |
| Escolaridade (anos)                      | 9,0 ± 4,0     | 8,7 ± 4,4            | 9,9 ± 3,3           | 0,02  |
| Caucasianos (n, %)                       | 249 (81,0%)   | 186 (81,0%)          | 63 (80,8%)          | 0,32  |
| Renda familiar < 5 salários (n, %)       | 243 (76,0%)   | 186 (78,2%)          | 57 (69,5%)          | 0,11  |
| SUS (n, %)                               | 231 (76,0%)   | 184 (79,7%)          | 47 (64,4%)          | 0,008 |
| <b>Fatores de risco</b>                  |               |                      |                     |       |
| HAS (n, %)                               | 180 (54,5%)   | 132 (54,0%)          | 48 (56,2%)          | 0,68  |
| DM (n, %)                                | 75 (22,7%)    | 55 (22,4%)           | 20 (23,5%)          | 0,84  |
| TABAG (n, %)                             | 120 (49,0%)   | 120 (49,0%)          | 38 (44,7%)          | 0,09  |
| DSLPI (n, %)                             | 68 (27,8%)    | 68 (27,8%)           | 21 (24,7%)          | 0,58  |
| HF + (n, %)                              | 81 (24,8%)    | 62 (25,6%)           | 19 (22,4%)          | 0,55  |
| <b>História clínica pregressa</b>        |               |                      |                     |       |
| IAM prévio (n, %)                        | 64 (19,7%)    | 52 (21,7%)           | 12 (14,1%)          | 0,13  |
| ICP prévia (n, %)                        | 48 (14,8%)    | 40 (16,7%)           | 8 (9,4%)            | 0,10  |
| AVC prévio (n, %)                        | 20 (6,2%)     | 14 (5,8%)            | 6 (7,1%)            | 0,68  |
| ICC (n, %)                               | 16 (5,0%)     | 12 (5,1%)            | 4 (4,7%)            | 0,90  |
| Angina (n, %)                            | 87 (26,8%)    | 74 (30,8%)           | 13 (15,3%)          | 0,005 |
| DPOC (n, %)                              | 9 (2,8%)      | 9 (3,8%)             | 0                   | –     |
| IRC (n, %)                               | 4 (1,2%)      | 3 (1,3%)             | 1 (1,2%)            | 0,95  |
| Depressão (n, %)                         | 51 (15,8%)    | 45 (19,0%)           | 6 (7,1%)            | 0,01  |
| <b>Eventos intra-hospitalares</b>        |               |                      |                     |       |
| Arritmia (n, %)                          | 9 (2,8%)      | 7 (3,0%)             | 2 (2,4%)            | 0,75  |
| IAM recorrente (n, %)                    | 2 (0,6%)      | 2 (0,9%)             | 0                   | –     |
| AVC (n, %)                               | 1 (0,3%)      | 1 (2,5%)             | 0                   | –     |
| Óbito (n, %)                             | 4 (1,3%)      | 4 (1,7%)             | 0                   | –     |

\*Qui-quadrado ou t de student para amostras independentes. IMC: índice de massa corporal; SUS: Sistema Único de Saúde; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; TABAG: tabagismo; DSLPI: dislipidemia; HF+: história familiar positiva para doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; AVC: acidente vascular cerebral; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC: insuficiência renal crônica.

Tabela 2 – Análise multivariada de preditores independentes de estresse

| Características | Exp (B) | Intervalo de confiança (IC) 95% | p    |
|-----------------|---------|---------------------------------|------|
| Sexo feminino   | 2,79    | 1,21 a 6,40                     | 0,02 |
| Escolaridade    | 0,98    | 0,91 a 1,06                     | 0,66 |
| Angina          | 1,90    | 0,94 a 3,87                     | 0,07 |
| Depressão       | 1,52    | 0,57 a 4,02                     | 0,40 |
| Tabagismo       | 1,06    | 0,60 a 1,86                     | 0,84 |
| SUS             | 1,93    | 1,00 a 3,70                     | 0,05 |

SUS: Sistema Único de Saúde.

Tabela 3 – Comparação das características entre mulheres e homens com estresse

| Características                          | Mulheres<br>n = 71 (89%) | Homens<br>n = 174 (70%) | p*      |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|
| <b>Características sociodemográficas</b> |                          |                         |         |
| Idade (anos)                             | 55 ± 9                   | 54 ± 7                  | 0,667   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                 | 27 ± 7                   | 28 ± 4                  | 0,168   |
| Escolaridade (anos)                      | 8 ± 4                    | 9 ± 4                   | 0,016   |
| Branços (n, %)                           | 59 (86,8%)               | 127 (78,4%)             | 0,308   |
| Renda familiar < 5 salários (n, %)       | 63 (91,3%)               | 123 (72,8%)             | 0,006   |
| SUS (n, %)                               | 61 (89,7%)               | 123 (75,5%)             | 0,014   |
| <b>Fatores de risco</b>                  |                          |                         |         |
| HAS (n, %)                               | 44 (62,0%)               | 88 (50,6%)              | 0,114   |
| DM (n, %)                                | 20 (28,2%)               | 35 (20,1%)              | 0,170   |
| TABAG (n, %)                             | 46 (64,8%)               | 77 (44,4%)              | 0,005   |
| DSLIP (n, %)                             | 25 (35,2%)               | 41 (23,6%)              | 0,062   |
| HF+ (n, %)                               | 19 (26,8%)               | 45 (25,9%)              | 0,885   |
| <b>História clínica pregressa</b>        |                          |                         |         |
| IAM prévio (n, %)                        | 16 (22,9%)               | 36 (21,3%)              | 0,791   |
| ICP prévio (n, %)                        | 12 (17,1%)               | 28 (16,6%)              | 0,914   |
| Angina (n, %)                            | 21 (30,0%)               | 53 (31,4%)              | 0,836   |
| ICC (n, %)                               | 5 (7,1%)                 | 7 (4,2%)                | 0,350   |
| Depressão (n, %)                         | 26 (37,7%)               | 19 (11,3%)              | < 0,001 |
| DPOC (n, %)                              | 5 (7,1%)                 | 3 (1,8%)                | 0,037   |
| IRC (n, %)                               | 1 (1,4%)                 | 2 (1,2%)                | 0,877   |
| AVC prévio (n, %)                        | 4 (5,7%)                 | 10 (5,9%)               | 0,952   |
| <b>Evolução clínica</b>                  |                          |                         |         |
| Arritmia (n, %)                          | 4 (5,8%)                 | 3 (1,8%)                | 0,105   |
| IAM recorrente (n, %)                    | 1 (1,4%)                 | 1 (0,6%)                | 0,526   |
| AVC (n, %)                               | 0                        | 1 (0,6%)                | –       |
| Óbito intra-hospitalar (n, %)            | 3 (4,3%)                 | 1 (0,6%)                | 0,045   |

\*Qui-quadrado ou t de student para amostras independentes. IMC: índice de massa corporal; SUS: Sistema Único de Saúde; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellito; TABAG: tabagismo; DSLIP: dislipidemia; HF+: história familiar positiva para doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; AVC: acidente vascular cerebral; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC: insuficiência renal crônica.

e agudo. Havia também uma tendência, consistente com um efeito sensibilizador, de que o estresse crônico moderasse os efeitos de eventos estressores agudos na depressão maior, de modo que altos níveis da forma crônica amplificaram o impacto de eventos agudos. Em contraste, a associação entre estresse agudo e depressão foi menor entre mulheres com níveis mais baixos do crônico. Os resultados confirmam a importância de levar em conta os efeitos do estresse crônico na relação entre estresse e depressão em mulheres.

Ainda na análise somente com os pacientes estressados conforme os sexos, observou-se que as mulheres estressadas são mais tabagistas que os homens e com mais história de DPOC. No entanto, dados epidemiológicos mostraram que há maior prevalência de tabagismo

no sexo masculino,<sup>29</sup> e a quantidade de doenças relacionadas ao tabaco superou o dobro nos homens quando comparados às mulheres, com concentração em DPOC, IAM, pneumonia e AVC.<sup>30</sup> Desse modo, a maior ocorrência de tabagismo e DPOC nas mulheres, quando considerada somente a população estressada, chama a atenção, sendo o estresse um fator que pode estar influenciando esses achados.

Segundo Bussoletto,<sup>15</sup> ao lidar com os desafios do dia a dia e na busca por relaxamento e recompensa, os pacientes recorrem ao tabagismo e à alimentação inadequada como estratégias, o que piora não apenas o nível de estresse, mas também a doença cardíaca. Essa premissa pode ser verdadeira porque, embora não haja significância estatística,

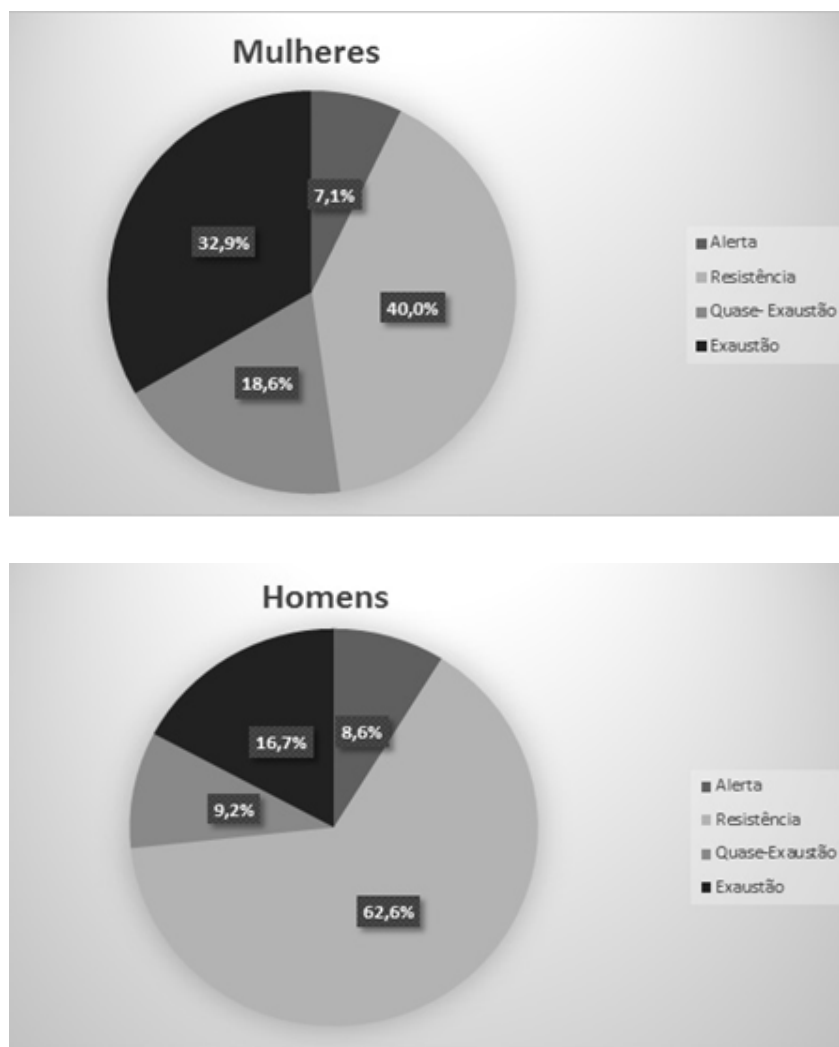


Figura 2 – Comparação das fases do estresse entre mulheres e homens.

o percentual de dislipidemia foi maior também nas mulheres. Assim, considera-se que, embora as mulheres não tivessem mais idade em relação aos homens na amostra (fator conhecidamente associado à mortalidade em mulheres),<sup>31</sup> esse acúmulo de fatores de risco, destacando ainda menores escolaridade e renda, pode ter contribuído para o maior percentual de óbitos intra-hospitalares encontrado no sexo feminino. Contudo, salienta-se que esse estudo não foi desenhado para avaliar a mortalidade.

Embora as mulheres sofram mais com o estresse emocional, a maioria dos estudos, principalmente com pacientes isquêmicos, incluíram poucas delas. Assim, Lucinda et al.,<sup>14</sup> analisando o estresse em pacientes após IAM e ativos no mercado de trabalho, descreveram que 71% da amostra encontravam-se na fase de resistência (91% da amostra eram compostos por homens, e apenas 9%, por mulheres). De

maneira idêntica, Bussoletto<sup>15</sup> encontrou 78,6% da sua amostra na fase de resistência, e seu estudo incluiu 83,87% de homens e 16,13% de mulheres. Em nosso estudo, foram encontrados 57,6% dos participantes na fase de resistência, com 76% de homens, ou seja, um percentual maior que o de mulheres (24%). Assim, foi possível observar as diferenças nas fases do estresse entre homens e mulheres; estas se apresentaram predominantemente nas fases de quase exaustão e exaustão, ou seja, de estresse crônico. Esses resultados corroboram o estudo de Wottrich et al.,<sup>19</sup> que, utilizando também o ISSL, analisou o estresse em pacientes hipertensos conforme o gênero. A autora também observou que a maioria das mulheres estava na fase de exaustão (41,4% versus 15,2%), enquanto os homens estavam na fase de resistência (60,6%). Curiosamente, essa amostra de 103 pacientes foi composta, predominantemente (70%), por mulheres.

### Limitações

As mulheres do nosso estudo apresentaram menores escolaridade e renda familiar do que os homens. Assim, supõem-se que as condições socioeconômicas também estejam mediando a presença de estresse, além de contribuir para as doenças cardiovasculares. Entretanto, não se sabe se essas mulheres apresentaram menor renda por serem sós, viúvas e sem companheiros. Também não são conhecidos outros fatores psicossociais, como número e idade dos filhos e netos, nem condições de vulnerabilidade social. Não há informações sobre a rede de apoio familiar, o que significa que podem existir outros aspectos relacionados aos achados.

Este estudo utilizou, para a avaliação do estresse, o ISSL, que mensura a presença de sintomas nas últimas 24 horas, na última semana e no último mês, podendo existir viés de informação por parte dos entrevistados ao responderem o questionário.

### Conclusão

O estudo evidenciou que ser do sexo feminino e utilizar o SUS são preditores independentes de risco para o estresse em pacientes com infarto recente. As mulheres encontravam-se na terceira e quarta fases da doença, ou seja, em situações de estresse duradouras. Elas também apresentaram menores escolaridade e renda familiar, além de parecerem minimizar o estresse cotidiano com o cigarro. O sexo feminino ainda

mostrou mais depressão do que o masculino. Esses resultados podem auxiliar no desenvolvimento de estratégias específicas de gênero para a prevenção e a promoção da saúde, visando minimizar os efeitos do estresse nos pacientes.

### Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Moraes MA, Schmidt MM; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Schmidt K, Lima AS, Schmitt KR; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Schmidt K, Schmidt MM; Análise estatística: Schmidt MM.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Instituto de Cardiologia.

### Vinculação Acadêmica

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

### Referências

1. Selye H. Stress in health and disease. Amsterdam: Butterworth-Heinemann; 2013.
2. Lipp MEN. Manual do inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp (ISSL). São Paulo: Casa do Psicólogo; 2000. p. 76.
3. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11.119 cases and 13.648 controls from 52 countries (The INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.
4. Ferketich AK, Binkley PF. Psychological distress and cardiovascular disease: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Eur Heart J*. 2005;26(18):1923-9.
5. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab P, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):637-51.
6. Figueredo VM. The time has come for physicians to take notice: the impact of psychosocial stressors on the heart. *Am J Med*. 2009;122(8):704-12.
7. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):360-70.
8. Vaccarino V, Wilmoth K, Mheid IA, Ramadan R, Pimple P, Shah A, et al. Sex differences in mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003630.
9. Xu X, Bao H, Strait KM, Edmondson DE, Davidson KW, Beltrame JF, et al. Perceived stress after acute myocardial infarction: a comparison between young and middle-aged women versus men. *Psychosom Med*. 2017;79(1):50-8.
10. Neme CMB, Lipp MEN. Psychological stress and coping in women with and without cancer. *Psic: Teor e Pesq*. 2010;26(3):475-83.
11. Fernandes CE, Pinho-Neto JSL, Gebara OCE. I Diretriz Brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1 supl 1):1-23.
12. Calais SL, Andrade LMBD, Lipp MEN. Gender and schooling differences in stress symptoms in young adults. *Psicol Reflex Crit*. 2003;16(2):257-63.
13. Lipp MEN, Tanganelli MS. Stress and quality of life in judges who deal with labor relations: differences in gender. *Psicol Reflex Crit*. 2002;15(3):537-48.
14. Lucinda LB, Prosdócimo ACMG, Carvalho KAT, Francisco JL, Baena CP, Olandoski M, et al. Evaluation of the prevalence of estresse and its phases in acute myocardial infarction in patients active in the labor market. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015;30(1):16-23.
15. Bussolotto GM. Estresse pós-infarto: avaliação evolutiva e adesão à mudança de hábitos [dissertação]. Campinas: Pontifícia Universidade Católica de Campinas; 2012.
16. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015; 105(2):1-121.
17. Cesar L, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Supl 2):1-59.
18. Quadros A, Schmidt M, Gazeta CA, Melleu KP, Pezz K, Azmus AD, et al. Myocardial infarction in the daily practice. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):253-61.
19. Wottrich SH, Ávila CM, Machado CC, Goldmeier S, Dillenburg D, Kuhl CP, et al. Gender and the manifestation of stress in patients hypertensive. *Estud Psicol*. 2011;28(1):27-34.

20. Santos AF, Santos LA, Melo DO, Alves Jr A. Comparative study about preoperative stress on patients attended by the National Health System and private health care plans. *Psicol Reflex Crit.* 2009;22(2):269-76.
21. Cohen S, Doyle WJ, Baum A. Socioeconomic status is associated with stress hormones. *Psychosom Med.* 2006;68(3):414-20.
22. Bucholz EM, Strait KM, Dreyer RP, Lindau ST, D'Onofrio G, Geda M, et al. Editor's choice-sex differences in young patients with acute myocardial infarction: a Virgo study analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6(7):610-22.
23. Carvalho IG, Bertolli ES, Paiva L, Rossi LA, Dantas RAS, Pompero DA. Anxiety, depression, resilience and self-esteem in individuals with cardiovascular diseases. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2016 Nov 28;24:1-10.
24. Nogueira JS, Oliveira BS, Mamede MV, Silva LDC. Psychological symptoms in climacteric women with heart disease. *Cogitare Enferm.* 2018;23(2):e54075.
25. Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005;1:293-319.
26. Maciejewski PK, Prigerson HG, Mazure CM. Sex differences in event-related risk for major depression. *Psychol Med.* 2001;31(4):593-604.
27. Nolen-Hoeksema S, Larson J, Grayson C. Explaining the gender difference in depressive symptoms. *J Pers Soc Psychol.* 1999;77(5):1061-72.
28. Hammen C, Kim EY, Eberhart NK, Brennan PA. Chronic and acute estresse and the prediction of major depression in women. *Depress Anxiety.* 2009;26(8):718-23.
29. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA.* 2014;311(2):183-92.
30. Pinto MT, Pichon-Riviere A, Bardach A. The burden of smoking-related diseases in Brazil: mortality, morbidity and costs. *Cad Saúde Pública.* 2015;31(6):1283-97.
31. Mikkola TS, Gissler M, Merikukka M, Tuomikoski P, Ylikorkala O. Sex differences in age-related cardiovascular mortality. *PloS One.* 2013;8(5):e63347.



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

## Estresse, Mulheres e Infarto Agudo do Miocárdio: O que se Sabe?

*Stress, Women and Acute Myocardial Infarction: What is known?*

José Henrique Cunha Figueiredo<sup>1,2</sup>

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro<sup>2</sup> – UFRJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Um Olhar sobre o Stress nas Mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio

Durante décadas as mulheres foram excluídas da pesquisa em saúde. Este fato foi objeto de crítica do *National Institutes of Health (NIH)*,<sup>1</sup> que buscou encorajar a inclusão de mulheres em ensaios clínicos de pesquisa, com parco progresso nos anos 1980. Alguns dos exemplos mais conhecidos aconteceram na pesquisa cardiovascular. O *Harvard Physicians Health Study*,<sup>2</sup> que analisou a relação entre o uso moderado de aspirina e doenças cardíacas, não incluiu mulheres na amostra estudada. Na ocasião, o resultado do estudo não pôde ser conclusivo para a sua aplicação em mulheres. The *Multiple Risk Factor Intervention Trials (MR. FIT)*<sup>3</sup> foi outra grande pesquisa sobre doença cardíaca que também não incluiu indivíduos do sexo feminino. Este estudo nacional examinou como os níveis de colesterol, pressão arterial e tabagismo afetavam o desenvolvimento de doença cardíaca.

A omissão das mulheres destas e de outras pesquisas à época merece destaque, tendo em vista as taxas de mortalidade cardiovascular entre as mulheres.<sup>4</sup>

A história da civilização ocidental mostra a predominante dominação masculina dentro e fora do lar, como a mulher era submissa, e os papéis que a ela eram reservados, quais sejam, responsabilidades da casa e da família.<sup>5</sup> A busca de espaço profissional na sociedade moderna tornou a mulher protagonista no mercado de trabalho, embora a maioria delas não tenha conseguido deixar de exercer a segunda jornada no retorno à casa.

A *World Health Organization (WHO)*<sup>6</sup> apresenta no *Atlas of Heart Disease and Stroke*, no tópico *Cardiovascular Disease*, entre outros assuntos, os fatores de risco e assinala entre os *Other modifiable risk factors* o estresse psicossocial (“estresse crônico da vida, isolamento social e ansiedade”), que aumenta o risco de doença cardíaca e acidente vascular cerebral. Igualmente, refere “depressão” como associada àquele aumento. Neste atlas, o item 12 é intitulado *Women: a special case?* Ali assinala *Risks for women only*: “uso

de contraceptivos orais; terapia de reposição hormonal; síndrome dos ovários policísticos; maior risco de ataque cardíaco no início de cada ciclo menstrual”. A mulher carrega consigo tais singularidades e também as tensões experimentadas na administração da vida pessoal, familiar e profissional que lhe geram sobrecarga emocional, apesar de ter havido avanços na atenção e cuidados para a mulher nesse cenário das doenças cardiovasculares. Bom que assim seja, porque naquele capítulo está escrito que as mulheres se equivocam ao achar que são mais propensas ao câncer do que às doenças cardiovasculares.

O artigo “Um olhar sobre o estresse nas mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio”<sup>7</sup> estudou uma amostra que também incluiu homens e usou um instrumento com quatro estágios (alerta, resistência, quase-exaustão e exaustão). A fase de “alerta”, com as reações do sistema nervoso autônomo ao estressor; “resistência”, fase em que o indivíduo busca modos de lidar com o estresse; e as fases de “quase-exaustão” e “exaustão”, que são caracterizadas pelo início do processo de adoecimento tendo como alvo os órgãos mais vulneráveis ou quando, efetivamente, as doenças se manifestam. Nesse estudo<sup>7</sup> ficou evidente a maior susceptibilidade das mulheres ao sofrimento pelo estresse, pois pontuaram o dobro dos homens nas fases de “quase-exaustão” (32,9% x 16,7%) e de “exaustão” (18,6% x 9,2%).

O estresse psicossocial deve ser estudado usando-se uma medida composta, pois ocorrem várias manifestações na esfera subjetiva, biológica e comportamental, justificando-se uma abordagem integrada. Um estudo<sup>8</sup> que avaliou sintomas de depressão, ansiedade, raiva, estresse geral percebido, estresse pós-traumático e hostilidade e usou instrumentos específicos, estudou uma amostra de mulheres com doença coronariana estável, prospectivamente. Os autores padronizaram as escalas e combinaram em um índice composto para analisarem estatisticamente. Encontraram mulheres com alto nível de estresse psicológico e que tiveram significativamente maior incidência de eventos cardiovasculares. A medida de níveis de estresse percebido também é muito usada em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e um estudo observou que mulheres relataram mais altos níveis de estresse do que os homens no período de 12 meses pós-IAM.<sup>9</sup> Não obstante, outro importante estudo prospectivo (18 anos de seguimento) investigou em uma grande amostra de mulheres e homens a associação entre a percepção do impacto do estresse sobre a saúde autoavaliada e a incidência de doença arterial coronariana (DAC).<sup>10</sup> Os investigadores observaram que os participantes que responderam “muito ou extremamente”

### Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Mulheres; Infarto do Miocárdio; Estresse Psicológico; Doença Arterial Coronária; Estresse Psicológico.

Correspondência: José Henrique Cunha Figueiredo •

Av. Nossa Senhora de Copacabana, 195, sala 1111. CEP 22020-002, Copacabana, RJ - Brasil

E-mail: h.cunhafigueiredo@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200968>

tiveram aumentado o risco de DAC. O novo aspecto está na avaliação do impacto do estresse. Esse estudo predisse a incidência de DAC independente da escala de níveis de estresse percebido e os autores afirmam que é razoável assumir que a única questão “Até que ponto você acha que o estresse ou a pressão em sua vida afetou sua saúde?” pode ser usada em *settings* de cuidado geral ou especializado.

Por fim, ainda há muito a saber sobre stress psicológico e doença cardiovascular. É uma pauta que tem muito a ser estudada e, a considerar a pergunta do estudo acima, sugerimos pesquisas que usem método qualitativo e possam ouvir as vozes das pessoas, independente de sexo, em contraponto e como complemento às inúmeras investigações com método de pesquisa quantitativo.

## Referências

1. U.S. General Accounting Office, National Institutes of Health: Problems in Implementing Policy on Women in Study Populations. Statement of Mark V. Nadel, Associate Director of National and Public Health Issues, Human Resources Division, before the Subcommittee on Health and the Environment, Committee on Energy and Commerce, U.S. House of Representatives (GAO/T-HRD-90-80), 1990.
2. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the on-going physicians health study. *N Engl J Med*. 1989; 321:129-35.
3. Blumenthal SJ, Barry P, Hamilton J. Forging a Women's Health Research Agenda. Washington, DC: National Women's Health Resource Center; 1991.
4. Johnson TL, Fee E. Women's Health Research: An Introduction, in Women's Health Research: In: Haseltine FP, Jacobson BC, (editors). A Medical Policy Primer. Washington, DC: Publisher Unknown; 1997.
5. Costa FA. Mulher, Trabalho e Família: Os impactos do trabalho na subjetividade da mulher e em suas relações familiares. *Pretextos*. 2018; 3(6):434-52.
6. Mackay J, Mensah GA, Mendis S, Greenlund K. The Atlas of Heart Disease and Stroke [internet]. Brighton (UK): World Health Organization, (WHO); 2004 [cited 2020 Aug 23]. Part One, Cardiovascular Disease; p. 16-21. Available from: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/)
7. Schmidt K, Lima AS, Schmitt KR, Moraes MA, Schmidt MM. Stress in Women with Acute Myocardial Infarction: A Closer Look. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4):649-657.
8. Pimple P, Lima BB, Hammadah M, Wilmot K, Ramadan R, Levantsevych O, et al. Psychological Distress and Subsequent Cardiovascular Events in Individuals With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):9.
9. Xu X, Bao H, Strait KM, Edmondson DE, Davidson KW, Beltrame JF, et al. Perceived stress after Acute Myocardial Infarction: A Comparison between Young and Middle-Aged Women Versus Men. *Psychosom Med*. 2017;79(1):50-8.
10. Nabi H, Kivimäki M, Batty GD, Shipley MJ, Britton A, Brunner EJ, et al. Increased risk of coronary heart disease among individuals reporting adverse impact of stress on their health: The Whitehall II prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2014;34(4):2697-705.



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

# Valor Prognóstico da Troponina T e do Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes Internados por COVID-19

*Prognostic Value of Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized for COVID-19*

Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior,<sup>1</sup> Fabricio Braga,<sup>1</sup> José Kezen Jorge,<sup>1</sup> Gustavo Freitas Nobre,<sup>1</sup> Marcelo Kalichshtein,<sup>1</sup> Paula de Medeiros Pacheco de Faria,<sup>1</sup> Bruno Bussade,<sup>1</sup> Guilherme Loures Penna,<sup>1</sup> Vitor Oliveira Alves,<sup>1</sup> Marcella Alecrim Pereira,<sup>1</sup> Paula de Castro Gorgulho,<sup>1</sup> Milena Rego dos Santos Espelto de Faria,<sup>1</sup> Luis Eduardo Drumond,<sup>1</sup> Fabrini Batista Soares Carpinete,<sup>1</sup> Ana Carolina Lessa Brandão Neno,<sup>1</sup> Augusto César de Araújo Neno<sup>1</sup>  
Casa de Saúde São José,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A COVID-19 causa grave acometimento pulmonar, porém o sistema cardiovascular também pode ser afetado por miocardite, insuficiência cardíaca e choque. A elevação de biomarcadores cardíacos tem sido associada a um pior prognóstico.

**Objetivos:** Avaliar o valor prognóstico da Troponina T (TnT) e do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em pacientes internados por Covid-19.

**Métodos:** Amostra de conveniência de pacientes hospitalizados por COVID-19. Foram coletados dados dos prontuários com o objetivo de avaliar a relação da TnT e o BNP medidos nas primeiras 24h de admissão com o desfecho combinado (DC) óbito ou necessidade de ventilação mecânica. Análise univariada comparou os grupos com e sem DC. Modelo multivariado de Cox foi utilizada para determinar preditores independentes do DC.

**Resultados:** Avaliamos 183 pacientes (idade=66,8±17 anos, sendo 65,6% do sexo masculino). Tempo de acompanhamento foi de 7 dias (1 a 39 dias). O DC ocorreu em 24% dos pacientes. As medianas de TnT e BNP foram 0,011 e 0,041 ng/dl ( $p<0,001$ ); 64 e 198 pg/dl ( $p<0,001$ ) respectivamente para os grupos sem e com DC. Na análise univariada, além de TnT e BNP, idade, presença de doença coronariana, saturação de oxigênio, linfócitos, dímero-D, proteína C reativa titulada (PCR-t) e creatinina, foram diferentes entre os grupos com e sem desfechos. Na análise multivariada *bootstrapped* apenas TnT (1,12[IC95%1,03-1,47]) e PCR-t (1,04[IC95%1,00-1,10]) foram preditores independentes do DC.

**Conclusão:** Nas primeiras 24h de admissão, TnT, mas não o BNP, foi marcador independente de mortalidade ou necessidade de ventilação mecânica invasiva. Este dado reforça ainda mais a importância clínica do acometimento cardíaco da COVID-19. (AArq Bras Cardiol. 2020; 115(4):660-666)

**Palavras-chave:** Betacoronavírus; SARS-CoV-2; Pandemia; Biomarcadores; Pacientes Internados; Troponina T; Peptídeo Natriurético Tipo B; Doenças Cardiovasculares/complicações.

## Abstract

**Background:** COVID-19 causes severe pulmonary involvement, but the cardiovascular system can also be affected by myocarditis, heart failure and shock. The increase in cardiac biomarkers has been associated with a worse prognosis.

**Objectives:** To evaluate the prognostic value of Troponin-T (TnT) and type-B natriuretic peptide (BNP) in patients hospitalized for Covid-19.

**Methods:** This was a convenience sample of patients hospitalized for COVID-19. Data were collected from medical records to assess the association of TnT and BNP measured in the first 24 hours of hospital admission with the combined outcome (CO) of death or need for mechanical ventilation. Univariate analysis was used to compare the groups with and without the CO. Cox's multivariate model was used to determine independent predictors of the CO.

**Results:** We evaluated 183 patients (age = 66.8±17 years, 65.6% of which were males). The time of follow-up was 7 days (range 1 to 39 days). The CO occurred in 24% of the patients. The median troponin-T and BNP levels were 0.011 and 0.041ng/dL ( $p<0.001$ ); 64 and 198 pg/dL ( $p<0.001$ ), respectively, for the groups without and with the CO. In the univariate analysis, in addition to TnT and BNP, age, presence of coronary disease, oxygen saturation, lymphocytes, D-dimer, t-CRP and creatinine, were different between groups with and without outcomes. In the bootstrap multivariate analysis, only TnT (1.12 [95% CI 1.03-1.47]) and t-CRP (1.04 [95% CI 1.00-1.10]) were independent predictors of the CO.

**Correspondência:** Gustavo Luiz Gouvêa Almeida Junior •

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

E-mail: dr.gouvea@gmail.com

Artigo recebido em 27/04/2020, revisado em 14/06/2020, aceito em 01/07/2020

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200385>

**Conclusion:** In the first 24h of admission, TnT, but not BNP, was an independent marker of mortality or need for invasive mechanical ventilation. This finding further reinforces the clinical importance of cardiac involvement in COVID-19. (AArq Bras Cardiol. 2020; 115(4):660-666)

**Keywords:** Betacoronavirus; SARS-CoV-2; Pandemics; Biomarkers; Inpatients; Troponin T; Natriuretic Peptide, B Type; Cardiovascular Diseases/ complications

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

## Introdução

O mundo vive atualmente a pandemia de uma doença denominada pela *World Health Organization* (WHO) como COVID-19, causada por um novo coronavírus (SARS-CoV-220). O *International Committee on Taxonomy of Viruses* então denominou o vírus como SARS-CoV-2<sup>1</sup> (síndrome respiratória aguda severa coronavírus 2). A atual pandemia teve origem na China, em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei. Rapidamente se espalhou globalmente e quando esse artigo foi escrito, já infectou mais de 4,5 milhões de pessoas, causando mais de 300.000 mortes. No Brasil mais de 200 mil pessoas já foram infectadas, sendo 15 mil delas vítimas fatais.

Coronaviroses habitualmente causam doença pulmonar e intestinal aguda, o que faz de seus principais sintomas serem tosse, febre, dispneia, diarreia, náuseas e vômitos. Todavia, desde seu início na China relatos crescentes de seu acometimento do sistema cardiovascular têm alertado a comunidade científica. Elevação de biomarcadores cardíacos, como Troponina T (TnT) e peptídeo natriurético tipo B (BNP) tem sido associada a um pior prognóstico.<sup>2</sup> Guo et al.,<sup>2</sup> numa coorte de 187 pacientes hospitalizados na cidade de Wuhan, verificaram que 27,8% dos pacientes apresentaram elevação da TnT e a presença de complicações como necessidade de ventilação mecânica foi maior neste grupo. Os níveis de N-terminal-pro-peptídeo natriurético tipo B (NT-Pro-BNP) tiveram correlação linear positiva significativa com a TnT. Liu et al.,<sup>3</sup> demonstram que níveis de BNP > 100 pg/ml também estiveram associados a um risco maior de complicações em pacientes com COVID-19. Entretanto, ambos os estudos se limitaram a realizar análise univariada dos dados.

Em recente análise de pacientes recuperados de COVID-19, Huang et al.,<sup>4</sup> demonstrou que a ressonância magnética cardíaca (RMC) foi anormal em 58%. Realce tardio, expressão de fibrose miocárdica, esteve presente em 31% dos pacientes. Porém não houve diferenças nem de TnT nem de BNP entre os grupos com e sem alterações na RMC.

O envolvimento cardíaco na COVID-19 é uma realidade, porém o potencial preditivo dos marcadores cardíacos ainda precisa ser mais bem avaliado.

No presente artigo avaliamos a presença e o impacto dos biomarcadores cardíacos TnT e do BNP, medidos nas primeiras 24h de admissão hospitalar na evolução clínica de pacientes admitidos por COVID-19.

## Métodos

Amostra de conveniência de análise de banco de dados de pacientes internados por COVID-19 em hospital terciário na cidade do Rio de Janeiro. Foram revisados os prontuários médicos de pacientes que preenchiam os critérios de síndrome

clínica compatível com COVID-19 pela WHO<sup>5</sup> e que posteriormente tiveram seu diagnóstico confirmado através de swab de nasofaringe pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. Dados clínicos e laboratoriais foram coletados dessa população. A TnT ultrasensível foi dosada pelo método de eletroquimioluminescência (Elecys® Troponin T Gen 5 STAT, Laboratório Roche) e seu valor de corte foi de < 0,014 ng/mL e o BNP pelo método imunoensaio por fluorescência (Triage® BNP; Alere) e seu valor de corte é < 100 pg/mL. Foram ainda analisados sexo, peso, altura, presença de comorbidade (doença coronariana [DAC], doença pulmonar, acidente vascular cerebral, diabetes, hipertensão arterial, doença renal crônica [DRC] e câncer), tempo de sintomas na chegada ao hospital (dias), pressão sistólica (PAS; mmHg), frequência cardíaca (batimentos por minuto) e saturação arterial de oxigênio (%) na admissão, leucócitos totais (células/mm<sup>3</sup>), linfócitos (células/mm<sup>3</sup>), proteína C reativa titulada (PCR-t; mg/dl), creatinina (mg/dl), dímero-D (ng-dl) e ferritina (ng/ml). Todos os parâmetros clínicos e laboratoriais foram obtidos nas primeiras 24 horas da admissão.

O desfecho clínico avaliado foi a combinação de morte por todas as causas ou necessidade de ventilação mecânica (VM).

O estudo foi conduzido de acordo com os padrões da declaração de Helsinque para pesquisa humana. Foi solicitado ao CEP dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, por se tratar de estudo observacional, retrospectivo, de análise de prontuário médico.

## Análise Estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil e comparadas pelos testes T-student não-pareado ou U-Mann-Whitney de acordo com a presença ou não de distribuição normal. A presença de distribuição normal foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram expressas em frequências (%) e comparadas através do teste de Chi-quadrado e exato de Fisher.

Os pacientes foram agrupados em quartis de acordo com os valores de TnT e a evolução dos seus grupos foi comparada através da curva de Kaplan-Meier e a diferença entre os grupos estabelecida pelo teste de log rank.

Análise de sobrevida multivariada de Cox foi desenvolvida com objetivo de identificar preditores independentes de morte e/ou necessidade de VM. Nesses modelos foram incluídas as variáveis com erro alfa menos que 5% na análise univariada. Utilizamos a análise multivariada de sobrevida, pois consideramos mais apropriada para um estudo prognóstico. Para verificar a estabilidade do resultado, e eventuais vieses gerados por *overfitting*, a técnica de *bootstrapping* com 1.000 amostra foi empregada.<sup>6,7</sup>

## Artigo Original

A significância estatística foi definida por uma probabilidade de erro alfa <5%. A análise estatística foi feita utilizando o programa SPSS (SPSS 22.0 para Windows, IBM SPSS, IL, USA).

## Resultados

Foram analisados 183 pacientes. Tempo mediano de acompanhamento foi de 7 dias (1 a 39 dias). A Tabela 1 descreve as características da população.

Vinte e oito pacientes morreram e 31 precisaram de VM ao longo do período analisado. O desfecho combinado (DC) (óbito e/ou VM esteve presente em 44 (24%) dos pacientes.

A Tabela 2 demonstra a análise univariada nos grupos com e sem DC. Os pacientes com DC eram mais idosos; tinham maior prevalência de DAC; saturação de oxigênio mais baixa, menor número de linfócitos; PCR-t, creatinina, BNP, TnT e dímero-D mais elevados que o grupo sem desfecho. Essas foram as variáveis incluídas no modelo multivariado de COX cujo resultado está demonstrado na Tabela 3.

Todos os biomarcadores citados foram incluídos na análise multivariada e após a análise de *bootstrap* apenas a TnT e a PCR-t estiveram de forma independente associada ao DC.

A Figura 1 ilustra as diferenças de desfecho combinado por quartil de TnT. A mortalidade mais do que dobra entre Q1 e Q2; e Q3 e Q4, e aumenta mais de 60% entre Q2 e Q3. A Figura 2 mostra a probabilidade do evento ao longo do tempo para cada um dos quartis de TnT. Após 20 dias da admissão, a sobrevida livre de eventos para o Q1 de troponina T (TnT ≤ 0,006ng/dl) foi de 89,8% e para o Q4 (TnT ≥ 0,03ng/dl) foi de 15,2%.

## Discussão

Esse estudo reforça a impressão já levantada por outros autores de que a elevação de TnT, além de prevalente, está associada a evolução para formas graves de COVID-19. A luz dos nossos conhecimentos este é o segundo estudo, primeiro no Brasil, há identificar a TnT como preditor independente de pior prognóstico em pacientes com COVID-19. Shi et al. em coorte chinesa de desenho semelhante, demonstrou que a elevação de troponina na admissão aumentou em 3,41 (IC95% 1,62-716) o risco de morte em pacientes com COVID-19.<sup>8</sup> Nela pacientes com aumento da troponina tiveram uma maior taxa de VM invasiva frente aos que não tiveram elevação da troponina (18 de 82 [22,0%] vs. 14 de 334 [4,2%];  $p < 0,001$ ). Além disso a mortalidade também foi maior naqueles com injúria miocárdica frente aos sem injúria (42 de 82 [51,2%] vs. 15 de 334 [4,5%];  $p < 0,001$ ). Todavia, epidemia de outras doenças virais como a Dengue na China tiveram prevalência e prognóstico de miocardite bem diferentes que o Brasil, e outros países.<sup>9,10</sup> Nosso trabalho demonstra que este não parece ser o caso da COVID-19, onde, em populações ocidentais e orientais, a prevalência de injúria miocárdica é prevalente e associada a pior prognóstico. Dentre os desfechos desfavoráveis encontram-se insuficiência cardíaca, arritmias, VM e morte.<sup>11</sup>

Entre os mecanismos propostos para a agressão miocárdica causada pelo SARS-CoV-2, temos principalmente a chamada

Tabela 1 – Características da população

| N                    | 183                |
|----------------------|--------------------|
| Idade (anos)         | 66,8±17            |
| Peso                 | 80±19              |
| Altura               | 169±15             |
| Sexo Masculino (%)   | 65,6               |
| DAC (%)              | 19,1               |
| Doença Pulmonar (%)  | 15,8               |
| AVC (%)              | 4,4                |
| Diabetes (%)         | 19,7               |
| HAS (%)              | 53,6               |
| Câncer (%)           | 9,8                |
| DRC (%)              | 2,2                |
| Tempo de Sintomas    | 6(3;8)             |
| PAS                  | 128±19             |
| FC                   | 85±16              |
| SatO <sub>2</sub>    | 93,6±5,4           |
| Leucócitos           | 6710(4760;9100)    |
| Linfócitos           | 1070(740;1400)     |
| PCR-t                | 9,94(5,48;18,39)   |
| Creatinina           | 0,98(0,78;1,26)    |
| BNP                  | 84(21;197,5)       |
| TnT                  | 0,011(0,006;0,033) |
| Dímero D             | 906(482;1429)      |
| Ferritina            | 720(378;1303)      |
| Óbitos (%)           | 15,3               |
| VM (%)               | 16,9               |
| Óbito e/ou VM (%)    | 24                 |
| Interação em UTI (%) | 42,6               |

DAC: doença arterial coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; HAS: hipertensão; DRC: doença renal crônica; PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; SatO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio; PCR-t: proteína C reativa titulada; BNP: peptídeo natriurético tipo B; TnT: Troponina T; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva.

“tempestade de citocinas” que é desencadeada por um desequilíbrio nas respostas celulares dos linfócitos T helper Tipo 1 e Tipo 2. A Interleucina-6 (IL-6) é uma das que se elevam como resultado desse desequilíbrio celular, sendo inclusive um marcador de mortalidade já identificado. Essas citocinas agredem o miocárdio, causando elevação da troponina e disfunção cardíaca.<sup>12</sup> Uma metanálise de quatro estudos chineses publicados como correspondência, envolvendo 341 pacientes foi publicada recentemente.<sup>13</sup> A prevalência de elevação de troponina (acima do percentil 99%) foi de 8 a 12%, e seus valores foram significativamente mais elevados em pacientes com formas mais graves de COVID-19. Portanto, a monitorização da troponina pode ajudar a identificar um subgrupo com maior chance de um curso clínico pior.

Tabela 2 – Análise Univariada

|                     | Vivo e sem VM        | Óbito ou com VM    | Valor de p |
|---------------------|----------------------|--------------------|------------|
| N                   | 139                  | 44                 |            |
| Idade (anos)        | 64±16                | 75,7±16            | <0,001     |
| Peso                | 82±20                | 75,5±14            | 0,116      |
| Altura              | 169,8±14             | 168,6±19           | 0,858      |
| Homem/Mulheres      | 86/53                | 34/10              | 0,061      |
| DAC (%)             | 14,4                 | 34,1               | 0,004      |
| Doença Pulmonar (%) | 14,4                 | 20,5               | 0,337      |
| AVC (%)             | 3,6                  | 6,8                | 0,401      |
| Diabetes (%)        | 20,1                 | 18,2               | 0,775      |
| HAS (%)             | 51,1                 | 61,4               | 0,233      |
| Câncer (%)          | 8,6                  | 13,6               | 0,311      |
| DRC (%)             | 1,4                  | 4,5                | 0,244      |
| Tempo de Sintomas   | 6(3;8)               | 4(2,25;7)          | 0,14       |
| PAS                 | 127,9±19             | 128,3±21           | 0,911      |
| FC                  | 85,6±17              | 87±13              | 0,405      |
| SatO <sub>2</sub>   | 94,3±5               | 91,7±7             | 0,036      |
| Leucócitos          | 6510(4715;8905)      | 7490(5680;10190)   | 0,083      |
| Linfócitos          | 1120(832,5;1470)     | 750(540;1190)      | 0,001      |
| PCR-t               | 9,54(4,5325;16,9525) | 13,64(7,04;24,74)  | 0,011      |
| Creatinina          | 0,92(0,7575;1,0925)  | 1,3(1,01;1,91)     | <0,001     |
| BNP                 | 64,5(16,75;138)      | 198(45;619)        | <0,001     |
| TnT                 | 0,01(0,006;0,017)    | 0,041(0,012;0,072) | <0,001     |
| Dímero D            | 741(452,75;1254,75)  | 1315(776;2200)     | <0,001     |
| Ferritina           | 654(375,5;1204,75)   | 976(401,5;1543)    | 0,255      |

DAC: doença arterial coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; HAS: hipertensão; DRC: doença renal crônica; PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; SatO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio; PCR-t: proteína C reativa titulada; BNP: peptídeo natriurético tipo B; TnT: Troponina T.

Tabela 3 – Análise multivariada de Cox com 1.000 bootstrapped

| Variáveis                                      | HR (IC95%)      | HR (IC95%) bootstrapped |
|------------------------------------------------|-----------------|-------------------------|
| Idade (anos)                                   | 1,02(0,99-1,04) | 1,02(0,97-1,05)         |
| DAC (%)                                        | 1,09(0,47-2,53) | 1,09(0,36-2,84)         |
| SatO <sub>2</sub> (%)                          | 0,92(0,87-0,97) | 0,92(0,85-1,01)         |
| Linfócitos (cada 100 células/mm <sup>3</sup> ) | 1,01(0,95-1,07) | 1,01(0,87-1,06)         |
| Dímero D (500 Ung/ml)                          | 0,99(0,97-1,01) | 0,99(0,92-1,03)         |
| PCR-t (mg/dl)                                  | 1,04(1,01-1,08) | 1,04(1,00-1,10)         |
| Creatinina (mg/dl)                             | 0,9(0,62-1,3)   | 0,9(0,55-2,17)          |
| TnT (incremento de 0,014 ng/dl)                | 1,13(1,05-1,21) | 1,12(1,03-1,47)         |
| BNP (incremento de 100 pg/ml)                  | 1,05(0,95-1,15) | 1,05(0,81-1,23)         |

DAC: doença arterial coronariana; SatO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio; PCR-t: proteína C reativa titulada; TnT: Troponina T; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Um importante achado no estudo de Guo et al.<sup>5</sup> foi que a elevação da troponina foi um marcador mais forte para mortalidade do que a presença de doença cardiovascular (DCV) prévia. Pacientes com histórico de DCV, mas com troponina normal tiveram mortalidade menor que aqueles sem história de DCV, mas que elevaram troponina na internação. Além disso, tanto a TnT quanto NT-pro-BNP aumentaram de forma significativa ao longo da internação naqueles que evoluíram para óbito e isto não foi observado naqueles que sobreviveram.

Na nossa coorte ficou muito bem demonstrada a relação da elevação da TnT e o DC de morte ou VM, chegando ao ponto de que mais da metade dos pacientes no último quartil de troponina ( $>0,03\text{ng/dL}$ ) tiveram evolução desfavorável. Isso pode ajudar de forma prática a identificar na admissão aqueles pacientes com maior risco intra-hospitalar de pior curso clínico.

Quanto ao BNP/NT-pro-BNP, alguns estudos também sugerem ser um marcador prognóstico importante. Os possíveis mecanismos para elevação do BNP na infecção por SARS-Cov-2 vão desde a elevação secundária a agressão inflamatória do miocárdio (tempestade de citocinas), já descrita, que resulta em disfunção cardíaca e aumento das pressões de enchimento ventricular, até mesmo a agressão direta do cardiomiócito pelo vírus pelo sítio de ligação da enzima conversora da angiotensina 2 e pela hipoxemia miocárdica induzida pela injúria pulmonar aguda. O primeiro estudo que mostrou que o NT-Pro-BNP é um marcador de mortalidade foi publicado por Gao et al.,<sup>14</sup> 54 pacientes com disfunção respiratória importante (frequência respiratória  $\geq 30/\text{min}$  ou  $\text{SatO}_2 \leq 93\%$  ou relação entre pressão arterial de  $\text{O}_2/\text{fração inspirada de oxigênio} \leq 300 \text{ mmHg}$ ). Pacientes com NT-proBNP  $> 88,64 \text{ pg/mL}$  mostraram uma sobrevida cumulativa no segmento de 15 dias significativamente menor do que aqueles com valores abaixo desse valor. Na nossa coorte apesar de um preditor de risco na análise univariada, o BNP não se mostrou um marcador independente de risco quando utilizado o modelo multivariado. Isso pode ser explicado por um efeito de colinearidade entre TnT e BNP, uma vez que já foi demonstrado grande correlação entre estes marcadores na COVID-19.

A proteína C reativa titulada além da TnT, também esteve associada independentemente a um pior prognóstico em nossa coorte. De fato, outros trabalhos já vêm sinalizando a correlação que existe entre a PCR-t e a severidade da infecção por COVID-19,<sup>15,16</sup> o que suporta os achados do nosso trabalho.

O presente estudo mostrou a relação entre a elevação da TnT e o risco para óbito ou necessidade de VM. Em contrapartida, a elevação do BNP, apesar de na análise univariada ter se mostrado um fator de risco para o DC de VM ou óbito, não se mostrou um preditor independente na nossa amostra. De fato, recente artigo de revisão de Costa et al.,<sup>17</sup> estabeleceu fluxograma de abordagem cardiológica de pacientes com COVID-19 e a troponina foi o único marcador laboratorial sugerido para definir internação em unidade de terapia intensiva, independentemente da presença de história de DCV.

### Limitações

Dados de eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma (ECO) não foram incluídos na análise. Isso porque menos de 70% dos pacientes da amostra tem esses dados. O paciente COVID-19 é um grande consumidor de recursos hospitalares notoriamente EPI e por isso esses exames só são solicitados quando estritamente necessários e indicados. Isso também valeu para não avaliarmos os biomarcadores como variáveis contínuas ao longo do tempo. Não utilizamos coletas seriadas de rotina desses biomarcadores. Cada entrada no leito de isolamento para coleta de biomarcadores ou de outros exames, salvo estritamente necessário, aumenta os custos, a utilização de EPIs e o risco para a equipe de saúde. Portanto, incluí-los (ECG, ECO e biomarcadores coletados seriadamente) exigiria uma estratégia de tratamento de dados faltantes que, na nossa opinião, comprometeria a análise.

Outra limitação é de que com muitos preditores na análise univariada e um número de desfechos relativamente pequenos para o tamanho amostral, a técnica de *bootstrap* não elimina a possibilidade de *overfitting*.

### Conclusão

A TnT, mas não o BNP, foi um marcador independente de risco para mortalidade ou necessidade de VM invasiva em pacientes hospitalizados por COVID-19. Estes dados reforçam ainda mais a utilização deste biomarcador na estratificação de risco dos pacientes com COVID-19.

### Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida Junior GLG, Braga F, Jorge JK, Faria PMP, Gorgulho PC, Espelta M, Drumond LE, Carpinete FBS, Neno ACA; Obtenção de dados: Almeida Junior GLG, Nobre GF, Kalichshtein M, Faria PMP, Bussade B, Penna GL, Alves VO, Pereira MA, Gorgulho PC, Espelta M, Drumond LE, Carpinete FBS, Neno ACLB; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Almeida Junior GLG, Braga F; Análise estatística: Braga F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida Junior GLG, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichshtein M, Neno ACA.

### 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.

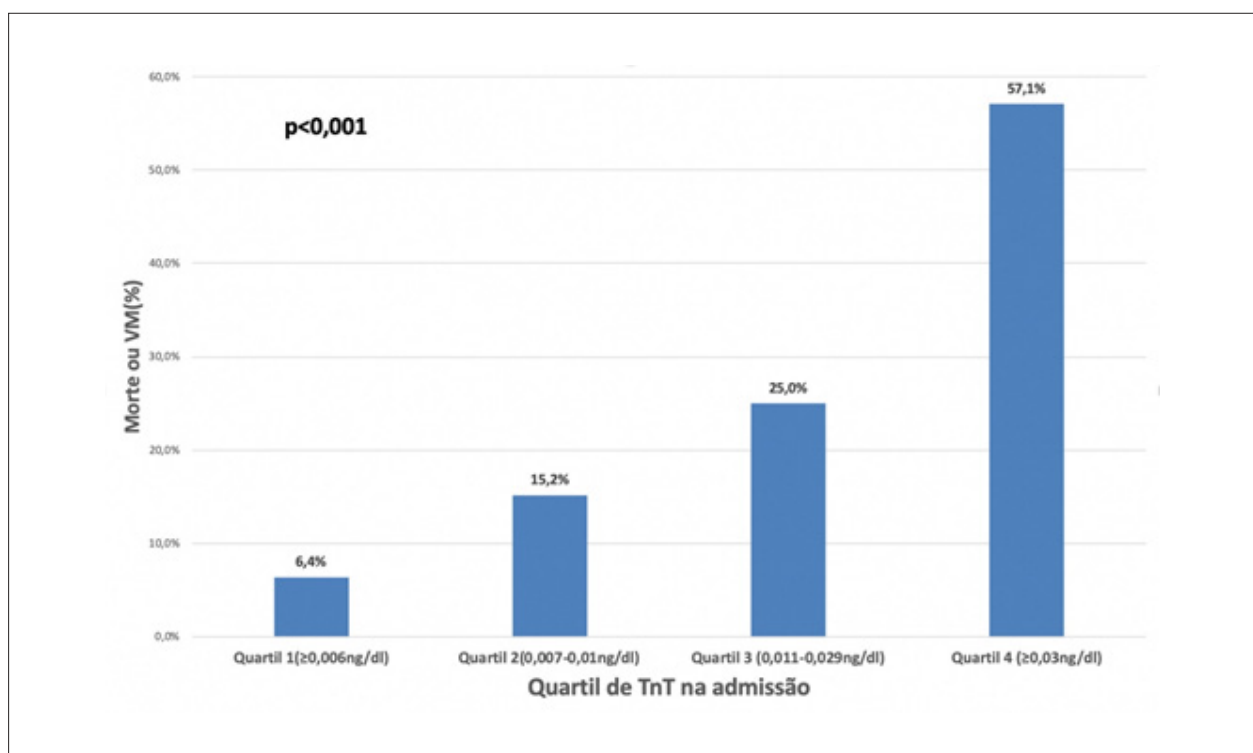


Figura 1 – Diferenças de desfecho combinado por quartil de Troponina. VM: ventilação mecânica; TnT: Troponina T.

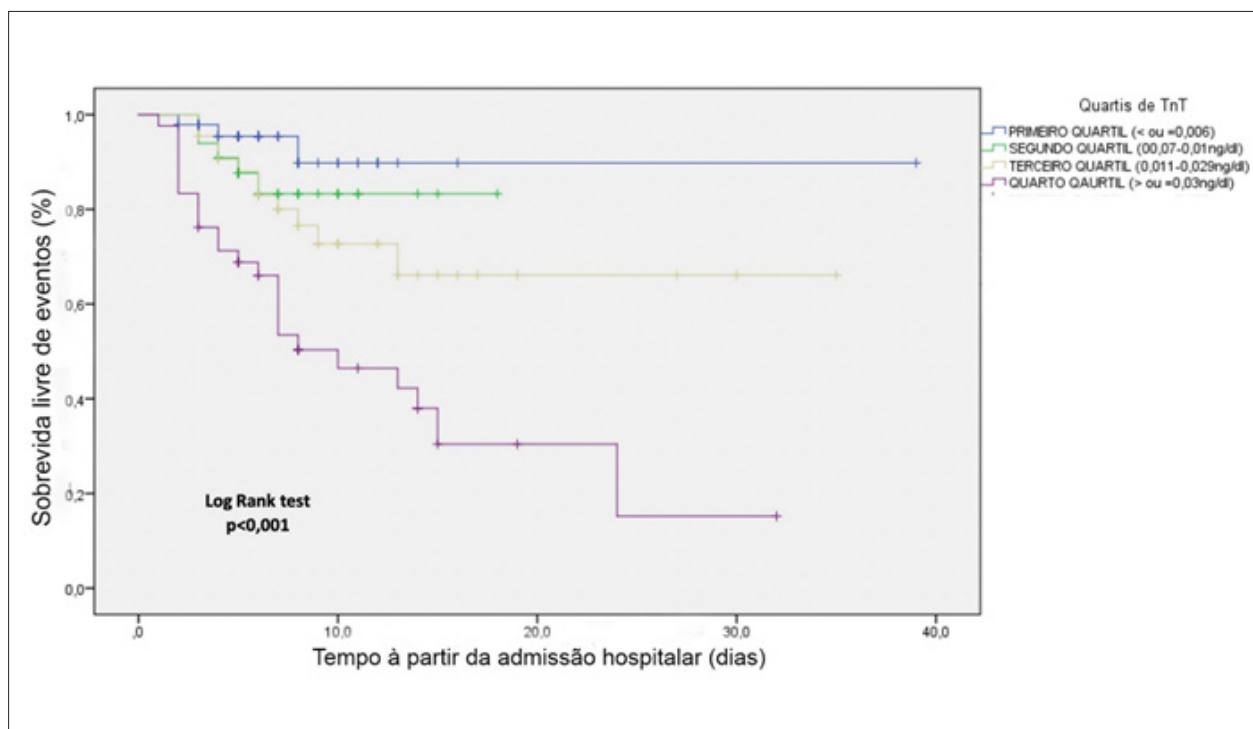


Figura 2 – Probabilidade do desfecho combinado ao longo do tempo para cada um dos quartis de Troponina. TnT: troponina T.

### Referências

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses-a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. 2020;2020.02.07.937862.
2. 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;5(7):1-8.
3. Liu Y, Liu D, Song H, Chen C, Lv M, Pei X, et al. Clinical features and outcomes of 2019 novel coronavirus-infected patients with high plasma BNP levels. *medRxiv*. 2020;2020.03.31.20047142.
4. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac involvement in recovered COVID-19 patients identified by magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 May 12. [Epub ahead of print].
5. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected, Interim guidance, 13 March 2020. Geneva: WHO; 2020. [acesso em 16 maio 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.
6. Chen CH, George SL. The bootstrap and identification of prognostic factors via cox's proportional hazards regression model. *Stat Med*. 1985;4(1):39-46.
7. Altman DG, Andersen PK. Bootstrap investigation of the stability of a Cox regression model. *Stat Med*. 1989;8(7):771-83.
8. 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;5(7):802-10.
9. Li Y, Hu Z, Huang Y, Li J, Hong W, Qin Z, et al. Characterization of the myocarditis during the worst outbreak of dengue infection in China. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4051.
10. Farias LABG, Beserra FLCN, Fernandes L, Teixeira ALR, Ferragut JM, Cirão ES, et al. Myocarditis following recent chikungunya and dengue virus coinfection: a case report. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):783-6.
11. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. [Epub ahead of print].
12. Rizzo P, Segà FVD, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R, et al. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol*. 2020;115(3):31.
13. 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;63(3):390-1.
14. Gao L, Jiang D, Wen X, Cheng X, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.03.07.20031575.
15. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92(7):856-62.
16. Liu F, Li L, Xu MD, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104370.
17. Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The heart and COVID-19: what cardiologists need to know. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):805-16.



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

# Troponina Cardíaca como Preditor de Injúria Miocárdica e Mortalidade por COVID-19

*Cardiac Troponin as a Predictor of Myocardial Injury and Mortality from COVID-19*

Jorge Henrique Paiter Nascimento,<sup>1</sup><sup>ID</sup> Bruno Ferraz de Oliveira Gomes,<sup>1,2</sup><sup>ID</sup> Gláucia Maria Moraes de Oliveira<sup>1</sup><sup>ID</sup>

Universidade Federal do Rio de Janeiro,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Rede D'Or São Luiz,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Valor Prognóstico da Troponina T e do Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes Internados por COVID-19

No Brasil, até o dia 1º de agosto de 2020, foram diagnosticados 2.707.877 casos de COVID-19, com acúmulo de 93.563 óbitos. A taxa de letalidade para o país, nesse período, foi de 3,5% com mortalidade variável conforme a região estudada, sendo a menor na região Sul (11,1 mortes/100 mil habitantes) e a maior na região Norte (60,2 mortes/100 mil habitantes).<sup>1</sup> Até 20% dos indivíduos infectados requerem hospitalização, e destes, cerca de 25% necessitam de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI).<sup>2</sup> Postula-se que a ocorrência de intensa resposta inflamatória e a formação de um estado de hipercoagulabilidade, potencializadas por hipoxemia, justifique os principais achados clínicos e laboratoriais nos casos graves de infecção pelo novo coronavírus.<sup>3</sup>

Nessa população, a ocorrência de injúria miocárdica (IM) não é incomum, e a elevação de troponina cardíaca (cTn) I comporta-se como preditor de mortalidade intra-hospitalar.<sup>4</sup> Também há possibilidade de lesão direta pelo vírus, causando miocardite.<sup>5</sup> Um estudo de necrópsia que documentou a presença do vírus em 61,5% dos participantes não observou o afluxo de células inflamatórias no miocárdio na fase aguda, e a consequência a longo prazo dessa infecção cardíaca ainda não é conhecida.<sup>6</sup> Todavia, a incidência de IM em pacientes hospitalizados por essa enfermidade no Brasil é pouco conhecida, e seu impacto prognóstico ainda é mal elucidado. O estudo multicêntrico com biomarcadores cardíacos é dificultado pelo emprego de diferentes testes laboratoriais entre as instituições.

O diagnóstico de IM é baseado na identificação de ao menos um valor de cTn acima da referência superior da normalidade. Isso porque variações em análises seriadas desse biomarcador sugerem lesão aguda das células cardíacas, embora não seja possível determinar o mecanismo fisiopatológico subjacente apenas pela sua mensuração. As razões para sua ocorrência podem ser agrupadas como: causas

cardíacas isquêmicas, não isquêmicas e sistêmicas.<sup>7,8</sup> Elevações de cTn são comuns em pacientes internados em UTI e estão relacionadas a maiores eventos adversos, independentemente da doença de base.<sup>9</sup>

Um estudo pioneiro, desenvolvido na cidade do Rio de Janeiro, com amostra de conveniência abrangendo 183 casos confirmados de COVID-19 internados em hospital terciário, buscou avaliar o valor prognóstico da cTn T e do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) nessa população. Concluiu-se que a cTn T, mas não o BNP, foi um marcador independente de risco para morte intra-hospitalar ou necessidade de ventilação mecânica invasiva.<sup>10</sup> Uma limitação foi a não inclusão de dados obtidos por meio de eletrocardiografia e ecocardiografia, justificada por política institucional que visava à melhor distribuição de recursos financeiros e à proteção de recursos humanos. Além disso, a cTn foi verificada apenas nas primeiras 24h de internação.

Sabe-se que o quadro inflamatório secundário à tempestade de citocinas (fase III) ocorre depois da fase pulmonar (fase II), com um intervalo médio de 5 dias. Desse modo, a dosagem seriada de cTn seria a melhor abordagem, pois auxiliaria a identificação do paciente com IM não detectada na admissão.<sup>11</sup>

Uma metanálise realizada em março de 2020 por Giuseppe Lippi et al. mostrou, em seus resultados, que aumentos significativos da cTn correspondendo à IM são encontrados em cerca de 8 a 12% de todos os casos de COVID-19, sendo mais frequentes nas manifestações graves da doença.<sup>12</sup> Um estudo recentemente publicado, realizado com 2.736 pacientes com COVID-19, observou que a IM, quantificada pelo aumento da cTn, mesmo com baixos valores, e principalmente naqueles com história de doença cardiovascular (DCV), foi associada a alto risco de morte.<sup>13</sup>

Os dados obtidos pelo estudo brasileiro<sup>10</sup> reforçam a impressão já levantada por outros autores de que a elevação de cTn na COVID-19 está ligada a piores desfechos clínicos.<sup>11-14</sup> Assim, à luz dos dados atuais, é possível que a utilização desse biomarcador na estratificação de risco em pacientes com COVID-19 seja uma estratégia exequível, levando-se em consideração o benefício em identificar o acometimento cardíaco sem expor outros profissionais durante a realização de exames como eletrocardiograma e ecocardiograma.

Portanto, a IM é comum em pacientes com COVID-19 e pode ser explicada por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Até o momento, não existe recomendação para terapia

## Palavras-chave

COVID-19/complicações; Betacoronavírus/complicações; Doenças Cardiovasculares; Cardiomiopatia Hipertrofica Familiar; Mortalidade; Hospitalização; Troponina T.

**Correspondência:** Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Rua Visconde de Pirajá, 330 Sala 1114. CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200862>

específica dessa lesão por IM relacionada à infecção pelo novo coronavírus; no entanto, a dosagem de cTn ao longo da internação hospitalar pode facilitar a classificação de risco desses pacientes, com a vantagem de ser um

método facilmente reprodutível e com mínima exposição da equipe de saúde envolvida na sua execução, o que é especificamente útil ao controle de propagação viral em ambiente hospitalar.

## Referências

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020; 30120-1(20):S1473-3099.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 10(1001):2648.
3. Nascimento JHP, Gomes BFO, Petriz JLF, Risssszk S, Costa IS, et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(5):829-33.
4. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020; 41(2):2070-9.
5. 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; 5(7):1-6.
6. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27; e203551 [online] ahead of print
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Jaffe AS, Chaitman B, Bax J, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018; 138(20):e652.
8. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): the past, present, and future management. *Circulation*. 2017; 135(16):1490-3.
9. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B, et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2008; 36:759-65.
10. Almeida Junior GLG, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichsztein M, Faria PMP, et al. Prognostic Value of Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized for COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4):659-665.
11. Sandoval Y, Jaffe AS. Key points about myocardial injury and cardiac troponin in COVID-19. *Expert Analysis*. ACC. 2020.
12. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Progr Cardiovasc Dis*. 202; 63(3):390-1.
13. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Parzenjpe F, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Am Coll Cardiol*. 2020; 76(5):533-46.
14. Castro LT, Santos IS, Goulart AC, Pereira AC, Staniak HL, Bittencourt MS, et al. A Troponina I de Alta Sensibilidade Elevada na Fase Estabilizada após Síndrome Coronariana Aguda Prevê Mortalidade por Todas as Causas e Mortalidade Cardiovascular em uma População Altamente Miscigenada: Uma Coorte de 7 Anos. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(3):230-7.



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

## Efeito do Diterpeno Manool sobre a Pressão Arterial e Reatividade Vascular em Ratos Normotensos e Hipertensos

*Effect of Diterpene Manool on the Arterial Blood Pressure and Vascular Reactivity in Normotensive and Hypertensive Rats*

Ariadne Santana e Neves Monteiro,<sup>1</sup> Debora Ribeiro Campos,<sup>1</sup> Agnes Afrodite Sumarelli Albuquerque,<sup>1</sup> Paulo Roberto Barbosa Evora,<sup>1</sup> Luciana Garros Ferreira,<sup>1</sup> Andrea Carla Celotto<sup>1</sup>

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,<sup>1</sup> Ribeirão Preto, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Diversos estudos têm mostrado que as classes de diterpenos exercem efeito significativo no sistema cardiovascular. Os diterpenos, em particular, estão entre os principais compostos associados às propriedades cardiovasculares, como a propriedade vasorrelaxante, inotrópica, diurética e a atividade hipotensora. Embora o mecanismo de vasorrelaxamento do manool seja visível, seu efeito sobre a pressão arterial (PA) ainda é desconhecido.

**Objetivo:** Avaliar o efeito hipotensor in vivo do manool e verificar o efeito de vasorrelaxamento ex vivo em anéis aórticos de ratos.

**Métodos:** Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: normotensos e hipertensos. O grupo normotenso foi submetido à cirurgia sham e adotou-se o modelo 2R1C para o grupo hipertenso. Realizou-se monitoramento invasivo da PA para testes com manool em diferentes doses (10, 20 e 40 mg/kg). Foram obtidas curvas de concentração-resposta para o manool nos anéis aórticos, com endotélio pré-contráido com fenilefrina (Phe) após incubação com N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) ou oxadiazolo[4,3-a]quinoxalina-1-ona (ODQ). Os níveis plasmáticos de óxido nítrico (NOx) foram medidos por ensaio de quimioluminescência.

**Resultados:** Após a administração de manool, a PA se reduziu nos grupos normotenso e hipertenso, e esse efeito foi inibido pelo L-NAME em animais hipertensos apenas na dose de 10 mg/kg. O manool ex vivo promoveu vasorrelaxamento, inibido pela incubação de L-NAME e ODQ ou remoção do endotélio. Os níveis plasmáticos de NOx aumentaram no grupo hipertenso após a administração de manool. O manool induz o relaxamento vascular dependente do endotélio na aorta de ratos, mediado pela via de sinalização NO/cGMP e redução da PA, e também pelo aumento plasmático de NOx. Esses efeitos combinados podem estar envolvidos na modulação da resistência periférica, contribuindo para o efeito anti-hipertensivo do diterpeno.

**Conclusão:** Esses efeitos em conjunto podem estar envolvidos na modulação da resistência periférica, contribuindo para o efeito anti-hipertensivo do diterpeno. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):669-677)

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares; Hipertensão; Diterpeno; Manool; Reatividade; Plantas Medicinais; Óxido Nítrico; Ratos.

### Abstract

**Background:** Many studies have shown that the diterpenoid classes exert a significant effect on the cardiovascular system. Diterpenes, in particular, are among the main compound links to cardiovascular properties such as vasorelaxant, inotropic, diuretic and hypotensive activity. While the manool vasorelaxation mechanism is visible, its effect on blood pressure (BP) is still unknown.

**Objective:** To evaluate the in vivo hypotensive effect of manool and check the ex vivo vasorelaxation effect in rat aortic rings.

**Methods:** The animals were divided randomly into two groups: normotensive and hypertensive. The normotensive group was sham-operated, and the 2K1C model was adopted for the hypertensive group. Invasive BP monitoring was performed for manool tests at different doses (10, 20 and 40 mg/kg). Concentration-response curves for manool were obtained in the aorta rings, with endothelium, pre-contracted with phenylephrine (Phe) after incubation with N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) or oxadiazole [4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ). Nitric oxide (NOx) plasma levels were measured by chemiluminescence assay.

**Correspondência:** Paulo Roberto Barbosa Evora •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Cirurgia e Anatomia - Campus da USP. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil  
E-mail: prbevora@gmail.com

Artigo recebido em 27/03/2019, revisado em 27/08/2019, aceito em 23/10/2019

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20190198>

**Results:** After manool administration, BP was reduced in normotensive and hypertensive groups, and this effect was inhibited by L-NAME in hypertensive animals only in 10 mg/kg dose. Ex vivo manool promoted vasorelaxation, which was inhibited by L-NAME and ODQ incubation or endothelium removal. NOx plasma levels increased in the hypertensive group after manool administration. Manool elicits endothelium-dependent vascular relaxation in rat aorta mediated by the NO/cGMP signaling pathway and BP reduction, also by NOx plasma increase. These combined effects could be involved in modulating peripheral resistance, contributing to the antihypertensive effect of diterpene.

**Conclusion:** These effects together could be involved in modulating peripheral resistance, contributing to the antihypertensive effect of diterpene. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):669-677)

**Keywords:** Cardiovascular Diseases; Hypertension; Diterpenes; Manool; Reactivity; Nitric Oxide; Rats.

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

## Introdução

Os diterpenos são uma ampla classe de metabólitos químicos, amplamente distribuídos no reino vegetal, com mais de 12.000 compostos conhecidos.<sup>1,2</sup> Eles podem ser divididos em dois tipos: diterpenos de metabolismo especializado (secundário) e diterpenos de metabolismo geral (primário). Os diterpenos secundários podem ter funções nas interações ecológicas das plantas com outros organismos e benefícios em fármacos, perfumes, resinas e outros bioprodutos industriais com grande relevância econômica.<sup>1,2</sup> Diversos metabólitos secundários, como terpenos, ácidos fenólicos, polifenóis, flavonoides e antocianinas, foram relatados em espécies de sálvia. Essas espécies são vistas como excelentes fontes de diterpenos.<sup>3</sup> De acordo com os achados quimiotaxonômicos, o manool foi relatado anteriormente nas seguintes espécies de sálvia: *S. sclarea*, *S. pubescens*, *S. lavandulifolia*, *S. hypoleuca*, *S. miltiorrhizae*. Também está presente em outras espécies, como na *Pinus caribaea* (Pinaceae), *Lourteigiastoechadifolia* (Asteraceae) e *Halocarpus biformis* (Podocarpaceae). No entanto, o manool é o principal diterpeno das várias espécies de sálvia, sendo encontrado em maior concentração na *Salvia officinalis*.<sup>4</sup>

A biossíntese das unidades estruturais de isopreno de uma ampla variedade de terpenos, incluindo os diterpenos, ocorre pela via da desoxilulose. Essa via aumenta e evolui para dois produtos distintos: isopentenildifosfato (IPP) e dimetilaldifosfato (DMAPP). Mais especificamente, o manool, cuja composição química é  $C_{20}H_{34}O$ , é um diptereno do tipo labdano bicíclico. Sua estrutura se baseia em um esqueleto carbonado do tipo 2E, 6E, 10E-geranilgeranilpirofosfato (GGPP).<sup>5-7</sup>

A descoberta de novas substâncias com atividade anti-hipertensiva, baixo custo e poucos efeitos adversos é ainda um aspecto desejável e de importância para a utilização clínica.<sup>8</sup> Porém, várias dificuldades são encontradas para esse fim, como a escolha do modelo experimental, obtenção de extratos padronizados e a dificuldade de obtenção, isolamento e identificação das substâncias ativas.<sup>9,10</sup> A opção de conduzir pesquisas, a partir da indicação de plantas utilizadas pelas comunidades, encurta o percurso de desenvolvimento de um novo fármaco, pois os pesquisadores dispõem, antes mesmo de se iniciarem estudos científicos, de uma indicação de qual atividade biológica esta droga poderia apresentar.<sup>11,12</sup>

Os diterpenos, em particular, estão entre os principais compostos com ligação às propriedades cardiovasculares, tais como vasorrelaxante, inotrópica, diurética e hipotensiva. A

ação vascular exercida por esses compostos parece envolver múltiplos mecanismos, como endotélio dependente e endotélio independente, aumento de prostaciclina e bloqueio de canais de cálcio dependentes de voltagem.<sup>13-17</sup>

Conforme descrito anteriormente na revisão da literatura, o manool —  $C_{20}H_{34}O$  — é um diterpeno do tipo labdano, comumente encontrado em diversas famílias de plantas, é o principal diterpeno de várias espécies de sálvia, e está presente em concentrações mais elevadas na *Salvia officinalis* (Figura 1).<sup>1,3,18,19</sup> É uma espécie da família *Lamiaceae* (Labiatae), originária do sul da Europa. Apresenta hábito de crescimento herbáceo ou arbustivo de pequeno porte, é planta perene que floresce no Hemisfério Sul entre os meses de agosto e dezembro.<sup>20</sup>

Li et al.,<sup>21</sup> constaram que embora o manool possua atividades desconhecidas do ponto de vista cardiovascular, ele deve ser considerado como fator crucial nos estudos a serem realizados. Além disso, pode ser visto como um novo condutor para o tratamento de doenças cardíacas, merecendo mais investigação.<sup>4,21,22</sup> O protocolo experimental incluiu observações sobre os níveis plasmáticos de óxido nítrico (NOx) em animais hipertensos e o impacto da manool na BP de animais após a administração de diferentes doses do composto.

Sabendo que o manool pertence à classe dos compostos diterpênicos, com potencial uso no tratamento da hipertensão, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o possível efeito vasodilatador e os mecanismos celulares envolvidos na resposta de relaxamento de anéis aórticos de ratos. Portanto, o objetivo foi avaliar o efeito hipotensor in vivo do manool e verificar o efeito vasorrelaxamento ex vivo em anéis aórticos de ratos.

## Materiais e Métodos

### Declaração de Ética e Animais

As políticas de manejo de animais e procedimentos experimentais foram analisadas e aprovadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (n. 060/210), seguindo as orientações da Diretiva 2010/63 UE da Comissão Europeia. Trinta e quatro ratos Wistar machos (180–220 g) foram acondicionados em condições laboratoriais padrão (ciclo claro/escuro de 12 horas a 21 °C) com livre acesso à água e ração. Os animais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos de 7 animais para protocolos de pressão

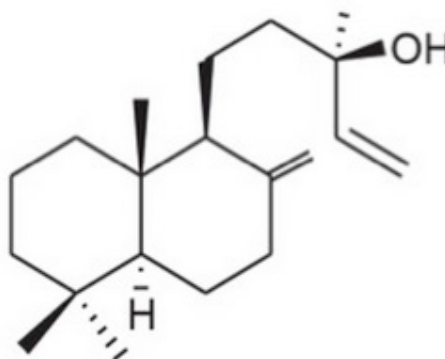


Figura 1 – Estrutura química do Manool.<sup>10,11</sup>

arterial normotensa e hipertensa (veículo normotenso, manool normotenso; veículo hipertenso, manool hipertenso e manool hipertenso + L-NAME). Os animais alocados nos grupos normotensos foram sham-operados, enquanto os animais alocados nos grupos hipertensos foram submetidos ao procedimento cirúrgico 2R1C (dois rins-um-clipe hipertensos) para indução da hipertensão. Utilizou-se um outro grupo de 6 animais que não realizaram nenhum procedimento (intactos) para estudos de reatividade vascular ex vivo.

#### Fármacos

Manool, acetilcolina (ACh), 1H-[1,2,4]oxadiazol[4,3-a]quinoxalina-1-ona (ODQ) e fenilefrina (Phe), da Sigma Chemical Company (St. Louis, MO, EUA); éster metílico de Nω-nitro-L-arginina (L-NAME), obtido na Calbiochem (San Diego, CA, EUA); Vetec Química Fina Ltda forneceu isoflurano da Abbott e todos os sais usados para a preparação da solução de Krebs. Quase todos os fármacos foram preparados com água destilada, sendo o manool solubilizada em dimetilsulfóxido (50 uL) e diluído em etanol/água (2:10, volume total 200 uL). Para os experimentos de reatividade vascular, 100 uL foram diluídos em 900 uL de água, formando o estoque ( $10^{-3}$ ). A partir desse estoque, preparou-se a curva. O volume usado a partir dessa curva foi de 10 uL em uma cuba de 10 ml. Portanto, após tantas diluições, o veículo não promove nenhum efeito na reatividade vascular.

#### Indução da Hipertensão

Após anestesia intraperitoneal com cetamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), a artéria renal foi exposta. Os grupos hipertensos apresentaram constrição parcial da artéria renal esquerda principal com clipe de prata com abertura de 0,10 mm (2R1C), enquanto os grupos normotensos tiveram a artéria renal esquerda principal isolada, mas não receberam o clipe (sham). Para monitorar o desenvolvimento da hipertensão, a pressão arterial sistólica (PAS) foi medida de forma não invasiva por meio da pletismografia de cauda, uma vez por semana. (Kent Scientific Corporation, Connecticut, EUA). Os ratos 2R1C foram considerados hipertensos com PAS de cauda ≥

160 mmHg na 3ª semana após os procedimentos cirúrgicos. Os ratos 2R1C com PAS <160 mmHg na 3ª semana foram eutanasiados. Menos de 10% dos animais apresentaram PAS <160 mmHg. Os ratos que foram sham-operados foram incluídos no grupo normotenso.

#### Efeito do Manool na Pressão Arterial

Três semanas após a indução da hipertensão, os animais foram anestesiados, e a artéria e veia femoral foram canuladas, respectivamente, para medição contínua da pressão arterial sistólica (PAS) e administração de medicamentos. Após anestesia (uretano, 2 mg/kg, intraperitoneal), canulação vascular e período de estabilização (20 minutos) com registro contínuo da pressão arterial sistólica (PAS) em tempo real, três doses de manool (10, 20 e 40 mg/kg) ou veículo (dimetilsulfóxido — DMSO — e água+etanol) foram administrados aos ratos normotensos e hipertensos. Cada dose foi administrada em bolus intravenoso de 200  $\mu$ L e o intervalo entre cada dose consecutiva foi de 6 minutos. Os animais que receberam veículo não receberam manool. Para cada animal, a variação na pressão arterial sistólica ( $\Delta$ PAS) foi calculada subtraindo a média dos valores mais baixos de PAS imediatamente após a administração de manool da média dos valores basais de PAS antes do manool ou bolus do veículo. A pressão arterial média foi medida por meio do MP System 100 A (BioPac System, Inc., Santa Bárbara, CA, EUA).

#### Reatividade Vascular

Os experimentos foram realizados em anéis aórticos de ratos normotensos. Seis ratos Wistar machos (280–300 g) foram anestesiados com isoflurano inalatório, seguido de exsanguinação da aorta abdominal e toracotomia para retirada da aorta torácica. A aorta torácica foi cuidadosamente dissecada, confirmada como livre de tecido conjuntivo e imediatamente imersa em solução de Krebs. A solução de Krebs era composta por NaCl (118,0 mM), KCl (4,7 mM), CaCl<sub>2</sub> (2,5 mM), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,2 mM), MgSO<sub>4</sub> (1,66 mM), glicose (11,1 mM) e NaHCO<sub>3</sub> (25,0 mM); a solução tinha pH 7,4. A aorta torácica imersa em solução de Krebs foi cortada

em anéis de 4 a 5 mm de comprimento. Para os testes, o anel com endotélio desnudado foi removido esfregando-se suavemente o vaso da superfície interna com uma haste de aço fina. Esse procedimento remove efetivamente o endotélio, mas não afeta a capacidade do músculo liso vascular de se contrair ou relaxar. Os anéis aórticos foram colocados em 10 mL de banho orgânico para tecido isolado contendo solução de Krebs, a 37 °C, e 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> (pH 7,4) para medir a força isométrica por meio do equipamento Grass FT03 (Grass Instrument Company, Quincy, MA, EUA). Cada anel foi alongado até o ponto ótimo de estiramento-tensão de 2,0 g, determinado em um estudo piloto, e permaneceram sob esta tensão por 60 min. Durante esse tempo, os tecidos foram lavados a cada 15 minutos. O endotélio foi considerado presente (E+) registrando-se o relaxamento de 80% induzido por Ach (10<sup>-6</sup> M) após a pré-contracção com Phe (10<sup>-7</sup> M). O endotélio foi considerado ausente (E-) quando a resposta de relaxamento não ocorreu. Em seguida, cada anel foi lavado e reestabilizado por 30 min. Os anéis aórticos foram contraídos com Phe (10<sup>-7</sup> M) depois que um platô estável foi atingido e as curvas de dose-resposta de manool foram obtidas. Os ensaios de concentração-resposta nos banhos orgânicos foram realizados na presença ou ausência de: L-NAME (2x10<sup>-4</sup> M), um inibidor não específico da óxido nítrico sintase e ODQ (10<sup>-4</sup> M), um inibidor da guanililciclase.<sup>20</sup> As preparações foram incubadas com os inibidores por 30 min. Não realizamos curvas de dose-resposta com um veículo porque a diluição foi realizada em água. A solução inicial 1 M (50 uL de DMSO + 30 uL de etanol + 120 uL de água) sofreu diluição em série para 10<sup>-1</sup> M em água.

### Medições Plasmáticas Indiretas de NO

Coletou-se amostras de sangue (1 ml) da artéria femoral após a última curva dose-resposta em veículo normotenso e manool hipertenso, sendo colocadas em tubos heparinizados. Após centrifugação do sangue (3000×g, 10 minutos, 4 °C), o plasma foi imediatamente imerso em nitrogênio líquido e mantido a -70 °C até a dosagem de nitrito e nitrato (NOx). As amostras foram analisadas em duplicata para NOx por ensaio de quimioluminescência à base de ozônio. As amostras plasmáticas foram brevemente tratadas com etanol frio (1 volume de plasma: 2 volumes de etanol por 30 minutos a -20 °C) e centrifugadas (4000×g, 10 minutos). Os níveis de NOx foram medidos pela injeção de 25 µL de sobrenadante em recipiente de purga de vidro contendo 0,8% de vanádio (III) em HCl (1 N) a 90 °C, que reduz o NOx a óxido nítrico. Uma corrente de nitrogênio foi borbulhada através do recipiente de purga contendo vanádio (III), em seguida através de NaOH (1 N), e então em um analisador de NO (Sievers® Nitric Oxide Analyzer 280, GE Analytical Instruments, Boulder, CO, EUA).

### Análise Estatística

Os dados são apresentados como média ± erro-padrão da média. Realizamos análises estatísticas com o teste T de Student, análise de variância simples (ANOVA), pós-teste de Bonferroni, e ANOVA de duas vias com medidas repetidas, com o pós-teste de Bonferroni para detectar possíveis diferenças entre os valores do estudo. Para cada figura, a legenda descreve qual teste foi realizado para análise.

Considerou-se significativo um  $p < 0,05$  (Prism 5.0, GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). Um tamanho de amostra de (N = 5–7) por grupo forneceu 95% de poder com um nível de significância de 0,05% em protocolos de medição da pressão arterial in vivo. Além disso, um tamanho de amostra de (N = 6–8) animais por grupo forneceu 95% de poder com um nível de significância de 0,05 para detectar uma redução relativa de 10% na contração máxima em vasos pré-contráídos. O número de animais foi escolhido com base na literatura.<sup>20,23,24</sup>

## Resultados

Antes dos procedimentos cirúrgicos, não havia diferenças na PA entre os grupos normotenso e hipertenso. Porém, após a indução da hipertensão, da 1ª à 3ª semana, a PA mostrou-se significativamente mais elevada nos ratos hipertensos (130,6 mmHg versus 193,0 mmHg) (Figura 2).

A avaliação do peso corporal mostrou que, na primeira semana, os grupos apresentavam cargas semelhantes. Porém, ao final de três semanas, o grupo de hipertensos apresentou valores significativamente menores em relação ao grupo de normotensos (Tabela 1).

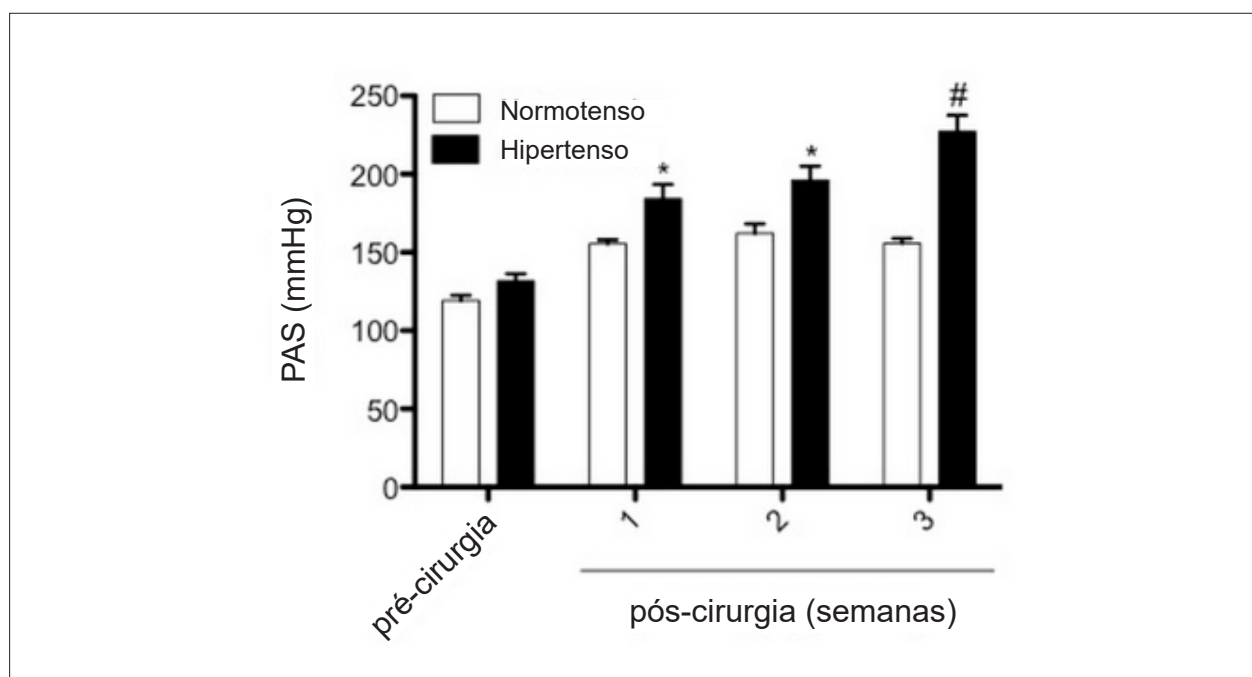
Na análise da PAS in vivo, apenas a cirurgia (2R1C) foi capaz de alterar o sangue (veículo normotenso versus veículo hipertenso). O manool promoveu resposta dose-dependente na PAS, reduzindo significativamente a pressão a partir da dose de 20 mg/kg no grupo normotenso, não havendo diferença entre 20 e 40 mg/kg neste grupo para o manool. No grupo hipertenso, apenas uma dose menor de manool (10 mg/kg) reduziu a PAS em comparação ao grupo controle (veículo hipertenso), e a administração prévia de L-NAME preveniu o efeito manool. No grupo hipertenso, o efeito manool não foi dose-dependente (Figura 3).

O NOx plasmático fica um pouco alto no grupo normotenso após a administração de manool, mas não é significativo. Porém, no grupo hipertenso, o manool promoveu aumento nos níveis plasmáticos de NOx (Figura 4).

Sobre os experimentos de reatividade vascular, o manool promoveu um relaxamento dose-dependente em anéis intactos (Figura 5), pré-contráídos com Phe. A incubação com L-NAME ou ODQ bloqueou o relaxamento induzido por manool em anéis com endotélio intacto da mesma forma que a remoção do endotélio (Figuras 6A e 6B).

## Discussão

Pesquisas anteriores mostraram que diterpenos labdanos têm uma ampla gama de efeitos farmacológicos, como a capacidade de inibir a replicação do vírus HIV, prevenir resfriados comuns, ação antimalárica, antibacteriana, anti-inflamatória, anti-hiperglicêmica, evitar a disenteria, além de suprimir diversas células cancerosas.<sup>6,13</sup> Já em aspecto cardiovascular, evidenciaram: significativa redução de estenose em artérias ateroscleróticas, associada à redução das taxas de reestenose após angioplastia em coelhos; redução da agregação plaquetária in vitro e ação anti-hipertensiva em ratos.<sup>13,15–17,25</sup> São, portanto, vistos como fonte promissora de novos protótipos para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos cardiovasculares.



**Figura 2** – Evolução temporal da pressão arterial sistólica (PAS) de forma não invasiva em animais normotensos e hipertensos. Os valores representam a média  $\pm$  erro padrão da pressão arterial média antes da cirurgia de colocação de clipe (pré-operatório) e três semanas após a cirurgia. \* $p < 0,05$  e #  $p < 0,01$  indicam diferença significativa entre o grupo de hipertensos e normotensos. ANOVA de duas vias, pós-teste de Bonferroni.  $n = 14$  normotenso e  $n = 14$  hipertenso.

**Tabela 1** – Evolução temporal do peso corporal de animais normotensos e hipertensos

| Evolução do peso corporal (g) |                 |                    |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|
| Grupos                        | Inicial         | Final              |
| Normotenso                    | 233,4 $\pm$ 7,1 | 480,2 $\pm$ 10,2   |
| Hipertenso                    | 239,4 $\pm$ 7,7 | 404,8 $\pm$ 18,2 * |

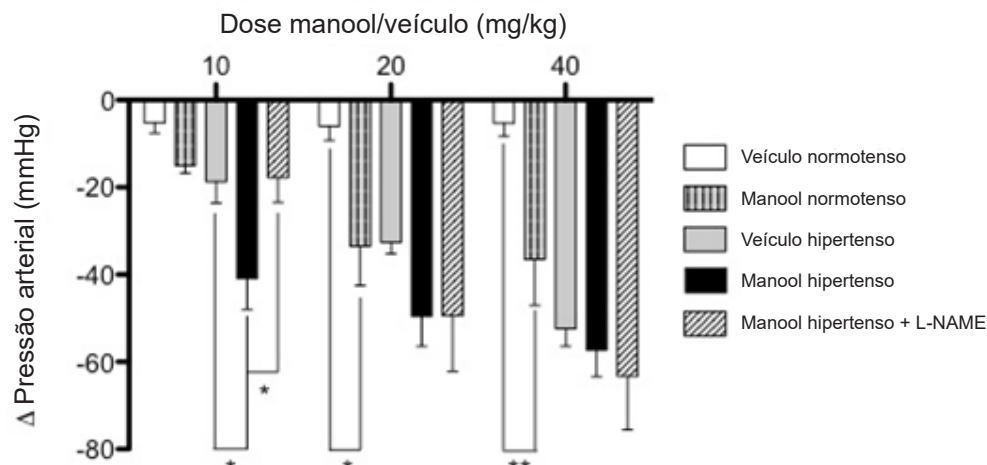
Cada valor representa a média  $\pm$  erro-padrão da média. \*  $p < 0,05$  indica diferença significativa entre o grupo hipertenso e o grupo normotenso. Teste t de Student.

Os diterpenos, em particular, estão entre os principais compostos com ligação às propriedades cardiovasculares, como a propriedade vasorrelaxante, inotrópica, diurética e atividade hipotensora.<sup>26</sup> A ação vascular exercida por esses compostos parece envolver múltiplos mecanismos, como endotélio dependente e endotélio independente, aumento de prostaciclina e bloqueio de canais de cálcio dependentes de voltagem.

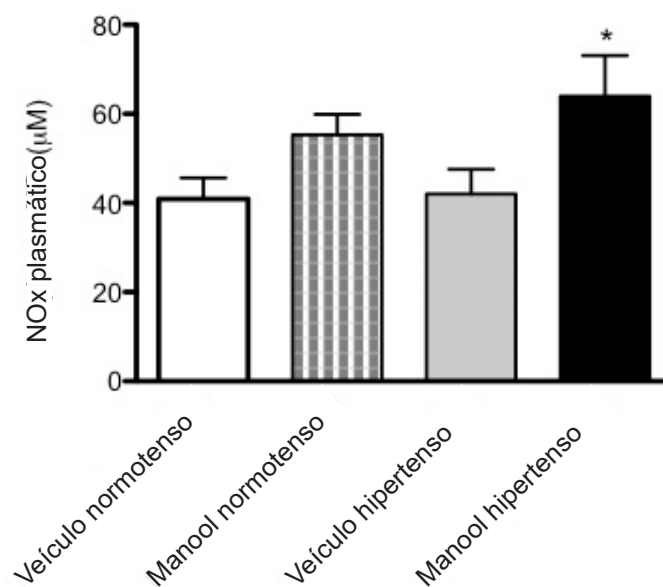
No presente estudo, utilizamos o modelo 2R1C para investigar o possível efeito anti-hipertensivo do manool. Esse modelo produziu resultados satisfatórios para a indução de hipertensão, com aumento significativo da pressão arterial em animais, após três semanas da cirurgia. Mesmo na primeira semana após a cirurgia, a PAS de 2R1C foi maior que em um animal normotenso. A PAS encontrada em animais hipertensos está de acordo com outros autores que avaliaram um modelo semelhante.<sup>23,27,28</sup>

Os resultados obtidos após a administração de 3 doses crescentes de manool mostraram que este composto foi capaz de reduzir a PA em ratos normotensos e hipertensos. Em animais normotensos, o manool apresenta efeito dose-resposta positivo. Esse achado difere de outros compostos naturais, incluindo o ácido rosmarínico, que reduziu a PA apenas em animais hipertensos.<sup>23</sup> Esse perfil de resposta não é observado em animais hipertensos, onde o aumento da dose não representa um efeito mais significativo. A  $\Delta$ PAS é a mesma após 10, 20 e 40 mg/kg de manool em animais hipertensos; em outras palavras, independentemente das doses, a pressão arterial máxima era de cerca de 40–50 mmHg. Porém, como no grupo com veículo hipertenso houve redução da PAS, apenas 10 mg/kg foi capaz de reduzir efetivamente a pressão.

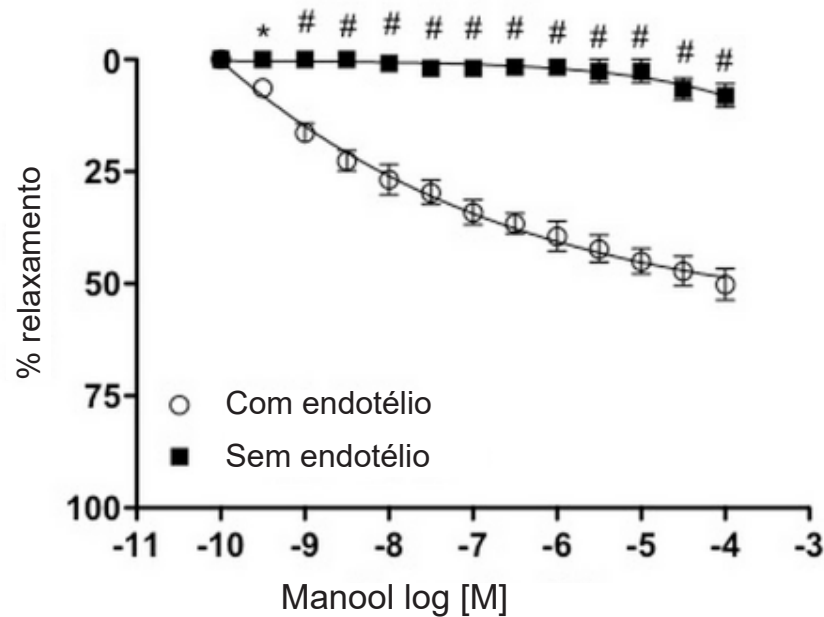
Nossa hipótese para esse efeito anti-hipertensivo do manool baseou-se em estudos recentes sobre a atividade vasodilatadora de diterpenos mediada por NO.<sup>13,15,16,26</sup> Demonstrou-se que a hipertensão tem forte associação com a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs).<sup>29</sup> Consequentemente, a inativação do NO pelo superóxido induz o desenvolvimento de disfunção endotelial em doenças cardiovasculares.<sup>30</sup> A propriedade de alguns compostos de aumentar o NO pode ser atraente para reduzir a disfunção endotelial da hipertensão. Nossos achados indicam que o efeito anti-hipertensivo do manool pode ser parcialmente mediado pelo NO, uma vez que a administração de L-NAME antes da injeção de manool bloqueia a redução da PAS em animais hipertensos apenas na dose de 10 mg/kg. Corroborando esses achados, a concentração plasmática de NOx aumentou significativamente apenas nos animais



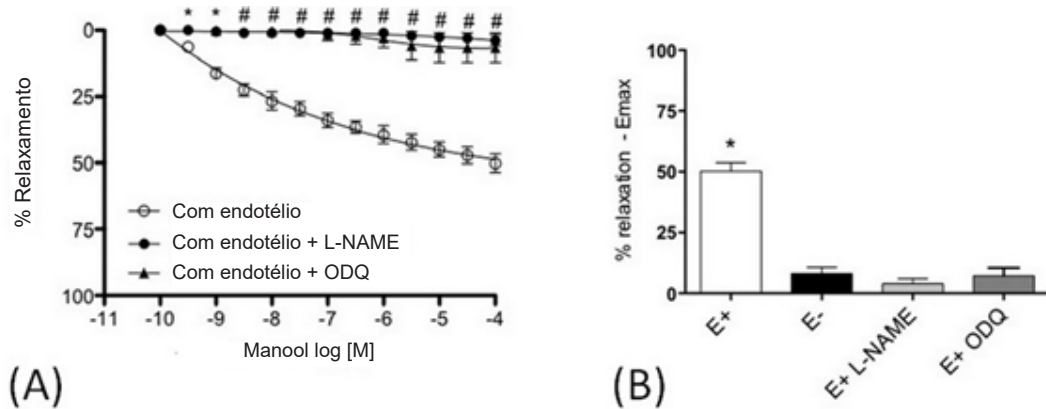
**Figura 3** – Alteração da pressão arterial sistólica ( $\Delta$ PAS) após administração de manool ou veículo em ratos normotensos e hipertensos. Os dados são apresentados como média  $\pm$  erro-padrão da média. Veículo normotenso ( $n=7$ ), manool normotenso ( $n=7$ ), veículo hipertenso ( $n=7$ ), manool hipertenso ( $n=7$ ) e manool hipertenso + L-NAME ( $n=7$ ). \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  indica diferença significativa. ANOVA de duas vias, pós-teste de Bonferroni.



**Figura 4** – Níveis plasmáticos de nitrito e nitrato (NOx) em veículos normotensos e manool e veículos hipertensos e animais com manool. ANOVA de uma via, pós-teste de Bonferroni ( $n=7$ ). \* $p<0,01$  indica diferença significativa entre veículo hipertenso e manool hipertenso.



**Figura 5** – Curva de relaxamento em anéis de aorta torácica de ratos com endotélio intacto e endotélio desnudado expostos a manool. Os anéis foram pré-contraindidos com fenilefrina (Phe) ( $10^{-7}$  M). Todos os valores correspondem à média  $\pm$  erro-padrão da média ( $n=6$ ). \* $p<0,05$  e #  $p<0,001$ . ANOVA de duas vias com medidas repetidas e pós-teste de Bonferroni.



**Figura 6** – Curva de relaxamento em anéis de aorta torácica de ratos com endotélio intacto expostos a manool na presença e ausência de L-NAME ( $2 \times 10^{-4}$  M) ou oxadiazolo[4,3-a]quinoxalina-1-ona (ODQ) ( $10^{-4}$  M). (A) curva dose-resposta e (B) Gráfico de barras Emax. Os anéis foram pré-contraindidos com fenilefrina (Phe) ( $10^{-7}$  M). Todos os valores correspondem à média  $\pm$  erro-padrão da média ( $n=6$ ). \*  $p<0,05$  e #  $p<0,001$  indicam diferenças significativas entre cada grupo e o grupo controle (vasos com endotélio); ANOVA de duas vias com medidas repetidas e pós-teste de Bonferroni.

hipertensos que receberam manool. Alguns estudos de NOx no modelo 2R1C mostram que a hipertensão pode reduzir esses níveis, mas nosso achado está em desacordo com esses dados, talvez por causa do tempo da cirurgia 2R1C.<sup>31,32</sup> Embora o efeito anti-hipertensivo total do manool permaneça desconhecido, outras hipóteses podem ser levantadas, como inibição e modulação da ECA (enzima de conversão da angiotensina).<sup>33</sup> Demonstrou-se que, no modelo 2R1C, há aumento na atividade da ECA plasmática e alguns peptídeos naturais de arroz, terpenos, fitoestrogênio e compostos polifenólicos podem reduzir a atividade da ECA,<sup>20,34,35</sup> o que poderia caracterizar esse mecanismo como complementar ao NO na manutenção da PA.

Seria possível atribuir o efeito anti-hipertensivo do manool a um efeito direto na reatividade vascular que não inclui o aumento do NO sistêmico. O presente estudo mostrou que o manool induz o relaxamento aórtico em ratos apenas na presença de endotélio e pré-incubação dos anéis aórticos com inibidores da sintase de óxido nítrico (NOS) ou guanilato ciclase (GC). As propriedades cardiovasculares do diterpeno estão relacionadas ao bloqueio dos canais de  $Ca^{2+}$  e ativação de NO/GMPc (guanosina monofosfato cíclica).<sup>13</sup> O endotélio produz vasodilatadores potentes, como o fator relaxante derivado do endotélio (EDRF, NO), prostaciclina e fator de hiperpolarização derivado do endotélio (EDHF). O NO é o mediador predominante na condutância e nas grandes artérias, enquanto o EDHF e a prostaciclina são mais prevalentes nas artérias menores, como os vasos mesentéricos, artérias coronárias e vasos de resistência periférica.<sup>36</sup> Corroborando nossos achados, alguns têm-se relatos de que alguns diterpenos, como o 14-desoxi-11,12-dihydroandrographolide e 14-desoxyandrographolide dilatam anéis aórticos. O composto 14-desoxi-11,12-dihydroandrographolide teve um efeito hipotensor em ratos anestesiados. Ambos os compostos exercem sua atividade vasorrelaxante pela liberação de NO e ativação da via da guanilato-ciclase, bem como pelo bloqueio do influxo de  $Ca^{2+}$  por meio de canais de  $Ca^{2+}$  operados por voltagem e por receptor.<sup>13,37-39</sup> No presente estudo, também

sugerimos que o manool tem um efeito vasorrelaxante dependente do endotélio operando através da via NO/GMPc.

## Conclusão

Em resumo, o manool induz relaxamento vascular dependente do endotélio na aorta de ratos mediado pela via de sinalização NO/GMPc e redução da PA também pelo aumento plasmático de NOx. Esses efeitos em conjunto podem estar envolvidos na modulação da resistência periférica, contribuindo para o efeito anti-hipertensivo desse diterpeno.

## Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Monteiro ASN, Albuquerque AAS, Evora PRB, Ferreira LG, Celotto AC; Obtenção de dados: Monteiro ASN, Campos DR, Albuquerque AAS, Ferreira LG; Análise e interpretação dos dados: Monteiro ASN, Campos DR, Albuquerque AAS, Ferreira LG, Celotto AC; Análise estatística: Monteiro ASN, Campos DR, Albuquerque AAS, Celotto AC; Obtenção de financiamento: Evora PRB, Celotto AC; Redação do manuscrito: Monteiro ASN, Campos DR, Albuquerque AAS, Evora PRB, Ferreira LG, Celotto AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Albuquerque AAS, Evora PRB, Celotto AC.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo FAEPa e CNPq.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Ariadne Santana e Neves Monteiro pela Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

## Referências

1. Caniard A, Zerbe P, Legrand S, Cohade A, Valot N, Magnard JL, et al. Discovery and functional characterization of two diterpene synthases for sclareol biosynthesis in *Salvia sclarea* (L.) and their relevance for perfume manufacture. *BMC Plant Biol.* 2012;12:119.
2. Zerbe P, Hamberger B, Yuen MM, Chiang A, Sandhu HK, Madilao LL, et al. Gene discovery of modular diterpene metabolism in nonmodel systems. *Plant Physiol.* 2013;162(2):109-91.
3. Saeidnia S, Ghamarini M, Gohari AR, Shakeri A. Terpenes From the Root of *Salvia hypoleuca* Benth. *Daru.* 2012;20(1):66.
4. Wang X, Xu X, Tao W, Li Y, Wang Y, Yang L. A systems biology approach to uncovering pharmacological synergy in herbal medicines with applications to cardiovascular disease. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012. 2012; p. 519031.
5. Santos MRV, Moreira FV, Fraga BP, Souza DPd, Bonjardim LR, Quintans LJR. Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. *Rev Bras Farmacognosia.* 2011;21:764-71.
6. Tejera JIJ, Síntesis del diterpeno tipo labdano 12S-Zerumin B. *sartenejas: Universidad Simon Bolivar*;2005. 103p. 2005, Universidad Simón Bolívar;2005. 103p.
7. Valente ILP, Terpenóides de *Euphorbia mellifera* Ait.[Tese] Lisboa:Universidade de Lisboa;2007.154p.
8. Viegas Jr C, Bolzani VS, Barreiro EJ. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Química Nova.* 2006;29:326-37.
9. Montanari CA and Bolzani VdS. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. *Química Nova.* 2001;4:105-11.
10. Pinto AC, Silva DHS, Bolzani VS, Lopes NP, Epifanio RA. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. *Química Nova.* 2002;25:45-61.
11. Funari CS, Ferro VO. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. *Rev Bras Farmacognosia.* 2005;15:178-82.
12. Pletsch M. Compostos naturais biologicamente ativos. A aplicação da biotecnologia à produção de compostos naturais biologicamente ativos. *Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento.* 1998;1(4):12-5.

13. Awang K, Abdullah NH, Hadi AH, Fong YS. Cardiovascular activity of labdane diterpenes from *Andrographis paniculata* in isolated rat hearts. *J Biomed Biotechnol*. 2012;876458.
14. de Oliveira AP, Furtado FF, da Silva MS, Tavares JF, Mafra RA, Araujo DA, et al. Calcium channel blockade as a target for the cardiovascular effects induced by the 8 (17), 12E, 14-labdatrien-18-oic acid (labdane-302). *Vascul Pharmacol*. 2006;44(5):338-44.
15. El Bardai S, Morel N, Wibo M, Fabre N, Llabres G, Lyoussi B, et al. The vasorelaxant activity of marrubenol and marrubiin from *Marrubium vulgare*. *Planta Med*. 2003;69(1):75-7.
16. Lahlou S, de Barros Correia CA Jr, Santos MV, David JM, David JP et al. Mechanisms underlying the cardiovascular effects of a labdanic diterpene isolated from *Moldenhawera nutans* in normotensive rats. *Vascul Pharmacol*. 2007;46(1):60-6.
17. Tirapelli CR, Ambrosio SR, de Oliveira AM, Tostes RC. Hypotensive action of naturally occurring diterpenes: a therapeutic promise for the treatment of hypertension. *Fitoterapia*. 2010;81(7):609-702.
18. Gong HY, Zeng Y, Chen XY. Diterpene synthases and their responsible cyclic natural products. *Nat Prod Bioprospect*. 2014;4(2):59-72.
19. Shechter I, West CA. Biosynthesis of Gibberellins. IV. Biosynthesis of cyclic diterpenes from tranx-geranylgeranyl pyrophosphate. *J Biol Chem*. 1969;244(25):3200-9.
20. Campos DR, Celotto AC, Albuquerque AAS, Ferreira LG, Monteiro A, Coelho EB, et al. The Diterpene Sclareol Vascular Effect in Normotensive and Hypertensive Rats. *Arq Bras Cardiol*. 2017; p. 0.
21. Li X, Xu X, Wang J, Yu H, Wang X, Yang H, et al. A system-level investigation into the mechanisms of Chinese Traditional Medicine: Compound Danshen Formula for cardiovascular disease treatment. *PLoS One*. 2012. 7(9): p. e43918.
22. Moreira MR, Souza AB, Moreira MA, Bianchi TC, Carneiro LJ, Estrela FT, et al. RP-HPLC analysis of manool-rich *Salvia officinalis* extract and its antimicrobial activity against bacteria associated with dental caries. *Rev Bras Farmacognosia*. 2013;23:870-6.
23. Ferreira LG, Evora PRB, Capellini VK, Albuquerque AA, Carvalho MTM, Gomes RAdS, et al. Effect of rosmarinic acid on the arterial blood pressure in normotensive and hypertensive rats: role of ACE. *Phytomedicine*. 2018;38:158-65..
24. Carvalho MT, Evora PR, Bastos JK, Cunha WR, Andrade E Silva ML, et al. The lignan (-)-cubebin inhibits vascular contraction and induces relaxation via nitric oxide activation in isolated rat aorta. *Phytother Res*. 2013;27(12):6.
25. Leung PC, Koon CM, Lau CB, Chook P, Cheng WK, Fung KP, et al. Ten years' research on a cardiovascular tonic: a comprehensive approach-from quality control and mechanisms of action to clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013.2013:319703.
26. Mondolis E, Morán-Pinzón JA, Rojas-Marquéz FA, López-Pérez JL, Abad A, Amaro-Luis JM, et al. Vasorelaxant effects in aortic rings of eight diterpenoids isolated from three Venezuelan plants. *Revista Bras Farmacognosia*. 2013;23:769-75.
27. Fazan Jr R, Silva VJD, and Salgado HC. Modelos de hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(1):19-29.
28. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on Experimental Hypertension: I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. *J Exp Med*. 1934;59(3):347-9.
29. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 2):S170-80.
30. Shah AM, Channon KM. Free radicals and redox signalling in cardiovascular disease. *Heart*. 2004;90(5):486-7.
31. Pourshanazari A, Allahtavakoli M, Hassanshahi G. Effects of low-dose morphine on nitric oxide concentration and angiogenesis in two-kidney one clip hypertensive rats. *Iran J Bas Med Sci*. 2011;14(6):560.
32. Sawant SH, Bodhankar SL. Flax lignan concentrate attenuate hypertension and abnormal left ventricular contractility via modulation of endogenous biomarkers in two-kidney-one-clip (2K1C) hypertensive rats. *Ver Bras Farmacognosia*. 2006;26(5):601-10.
33. Karthik D, Viswanathan P, Anuradha CV. Administration of rosmarinic acid reduces cardiopathology and blood pressure through inhibition of p22phox NADPH oxidase in fructose-fed hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58(5):14-21.
34. Boonla O, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Pannangpetch P, Thawornchinsombut S. Peptides-Derived from Thai Rice Bran Improves Endothelial Function in 2K-1C Renovascular Hypertensive Rats. *Nutrients*. 2015;7(7):5783-99.
35. Montenegro MF, Pessa LR, Tanus-Santos JE. Isoflavone genistein inhibits the angiotensin-converting enzyme and alters the vascular responses to angiotensin I and bradykinin. *Eur J Pharmacol*. 2009;607(1-3):173-7.
36. Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Owada MK, Nakaike R, Fukumoto Y, et al. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28(5):703-11.
37. Zhang C, Kuroyangi M, Tan BK. Cardiovascular activity of 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide in the anaesthetised rat and isolated right atria. *Pharmacol Res*. 1998;38(6):413-7.
38. Zhang CY, Tan BK. Vasorelaxation of rat thoracic aorta caused by 14-deoxyandrographolide. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998;25(6):424-9.
39. Zhang CY, Tan BK. Effects of 14-deoxyandrographolide and 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide on nitric oxide production in cultured human endothelial cells. *Phytother Res*. 1999;13(2):157-9.



## Efeitos Cardiovasculares do Diterpeno Manool em Ratos Normotensos e Hipertensos

*Cardiovascular Effects of the Diterpene Manool in Normotensive and Hypertensive Rats*

Carlos Henrique Castro<sup>1</sup>  e Carolina Nobre Ribeiro Pontes<sup>1</sup> 

Universidade Federal de Goiás,<sup>1</sup> Goiânia, GO - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeito do Diterpeno Manool sobre a Pressão Arterial e Reatividade Vascular em Ratos Normotensos e Hipertensos

A Organização Mundial da Saúde estima que as doenças cardiovasculares (DCVs) sejam a principal causa de morte no mundo, sendo responsáveis por 17,5 milhões de mortes por ano, número que deve ultrapassar 23,6 milhões até 2030.<sup>1</sup> Da mesma forma, no Brasil, as doenças do sistema circulatório causaram 30,68% do total de mortes em 2014.<sup>2</sup>

A hipertensão é quantitativamente o fator de risco mais importante para DCVs, como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca.<sup>3</sup> A prevalência global de hipertensão em adultos com 18 anos ou mais foi aproximadamente 22% em 2014. A alta incidência de hipertensão e outras DCVs também geram um importante problema econômico, pois são responsáveis por altas taxas de mortalidade e incapacidade na população economicamente ativa.<sup>3</sup>

É importante ressaltar que mesmo com a grande diversidade de medicamentos disponíveis atualmente, ainda existe um aumento na prevalência das DCVs. Isso enfatiza a importância de estudos com o objetivo de descobrir novas substâncias com efeitos anti-hipertensivos ou cardioprotetores, de baixo custo e poucos efeitos adversos. Nesse sentido, o potencial terapêutico de produtos derivados de plantas para DCVs foi documentado em estudos anteriores.<sup>4-6</sup> De fato, alguns medicamentos já disponíveis comercialmente foram desenvolvidos a partir de substâncias encontradas anteriormente em plantas, como a digoxina, derivada da *D. lanata*, usada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva por muitas décadas, e a reserpina, derivada da *R. serpentina*, que foi um dos primeiros medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão.<sup>5</sup>

Monteiro et al.,<sup>7</sup> avaliaram o efeito do manool na pressão arterial no modelo animal de hipertensão renovascular dois rins um clipe (2K1C). O manool promoveu redução da

pressão arterial sistólica em ratos normotensos e hipertensos. O efeito encontrado em animais hipertensos foi, pelo menos em parte, mediado pela via do óxido nítrico, uma vez que o pré-tratamento com o inibidor não-específico da óxido nítrico sintase, L-NAME, atenuou o efeito anti-hipertensivo do manool. Além disso, o manool promoveu um aumento nos níveis plasmáticos de nitrito / nitrato (NOx) em ratos hipertensos, mas não nos normotensos. Esses dados sugerem uma possível diferença nos mecanismos de ação do manool entre animais normotensos e hipertensos. Infelizmente, os autores não mostraram se as mudanças na pressão arterial foram acompanhadas por alterações da frequência cardíaca. De forma interessante, os autores demonstraram que o manool parece atuar no endotélio vascular. Foi observado que o manool causou vaso-relaxamento somente nos anéis aórticos com endotélio intacto de ratos normotensos. Entretanto, não foram demonstrados os efeitos do manool na aorta de ratos hipertensos.

O manool pertence à classe dos compostos diterpênicos e é encontrado em maiores concentrações na espécie *Salvia officinalis*.<sup>8</sup> Há poucos estudos que avaliaram o efeito do manool no sistema cardiovascular. Entretanto, muitos estudos experimentais e clínicos têm demonstrado alguns efeitos benéficos de várias classes de diterpenóides para DCVs.<sup>6</sup> Os diterpenóides podem induzir relaxamento vascular e diminuir a pressão arterial sistólica em ratos espontaneamente hipertensos<sup>9</sup> e diurese e natriurese em ratos normotensos.<sup>10</sup> Estudos clínicos demonstraram que esteviosídeo administrado por via oral reduz a pressão arterial sistólica e diastólica.<sup>11</sup> Além disso, a administração intravenosa de diterpeno forskolina do tipo labdano reduz a pressão arterial diastólica e melhora a função ventricular esquerda em pacientes com miocardiopatia.<sup>12</sup>

Esses estudos apontaram os diterpenóides como um alvo potencial para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos cardiovasculares. Corroborando com estes estudos, Monteiro et al.,<sup>7</sup> demonstraram que o manool, um diterpenóide labdano, também apresenta algumas ações benéficas no sistema cardiovascular. Além disso, este estudo fornece informações sobre os mecanismos de ação gerados pelo manool que podem servir de base para estudos futuros visando o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento das DCVs. Entretanto, novos estudos experimentais, incluindo outros modelos animais e estudos clínicos são essenciais para confirmar esta hipótese.

### Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Hipertensão; Ratos; Plantas; Diterpeno Manool; Plantas Medicinais.

**Correspondência:** Carlos Henrique Castro •

Departamento de Ciências Fisiológicas, ICB II, Universidade Federal de Goiás, Campus II. CEP 74001-970, Goiânia, GO - Brasil  
E-mail: castro@ufg.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200552>

## Referências

1. World Health Organization. (WHO) World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. [Internet]. [Cited in 2018 mar 12]. [https://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2018/en/](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/)
2. Brasil.Ministério da Saúde. DATASUS. Indicadores de Mortalidade [Internet]. [Citado em 2020 abr 12] Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2011/matriz.htm#demog>
3. World Health Organization. (WHO.) Global status report on noncommunicable diseases . Geneva;2014.
4. Chatterjee C, Gleddie S, Xiao C-W. Soybean Bioactive Peptides and Their Functional Properties. *Nutrients*. 2018 Sep 1;10(9):1211.
5. Mashour NH, Lin GI, Frishman WH. Herbal Medicine for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med*. 1998;158(20):2225-34.
6. Tirapelli CR, Ambrosio SR, de Oliveira AM, Tostes RC. Hypotensive action of naturally occurring diterpenes: A therapeutic promise for the treatment of hypertension. *Fitoterapia*. 2010;81(7):690–702.
7. Monteiro ASN, Campos DR, Albuquerque AAS, Evora PRB, Ferreira LG, Celotto AC . Effect of Diterpene Manool on the Arterial Blood Pressure and Vascular Reactivity in Normotensive and Hypertensive Rats. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4):669-677.
8. Caniard A, Zerbe P, Legrand S, Cohade A, Valot N, Magnard J-L, et al. Discovery and functional characterization of two diterpene synthases for sclareol biosynthesis in *Salvia sclarea* (L.) and their relevance for perfume manufacture. *BMC Plant Biol*. 2012;12(1):119.
9. Bardai S El, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Pharmacological evidence of hypotensive activity of *marrubium vulgare* and *foeniculum vulgare* in spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens* 2001;23(4):329-43.
10. Melis MS, Sainati AR. Effect of calcium and verapamil on renal function of rats during treatment with stevioside. *J Ethnopharmacol*. 1991;33(3):257–62.
11. Ferri LAF, Alves-Do-Prado W, Yamada SS, Gazola S, Batista MR, Bazotte RB. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phyther Res*. 2006;20(9):732–6.
12. Schlepper M, Thormann J, Mitrovic V. Cardiovascular effects of forskolin and phosphodiesterase-III inhibitors. *Basic Res Cardiol*. 1989 84(1):197–212.



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

# Predição do Mapa de Estresse em Aorta Ascendente: Otimização da Posição Coaxial no Implante Valvar Aórtico Percutâneo

*Prediction of Stress Map in Ascending Aorta - Optimization of the Coaxial Position in Transcatheter Aortic Valve Replacement*

Diego Celis,<sup>1</sup> Bruno Alvares de Azevedo Gomes,<sup>1,2</sup> Ivan Ibanez,<sup>1</sup> Pedro Niecele Azevedo,<sup>1</sup> Pedro Soares Teixeira,<sup>3</sup> Angela Ourivio Nieckele<sup>1</sup>

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio) - Departamento de Engenharia Mecânica,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia, Ministério da Saúde,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Fitcenter,<sup>3</sup> Niterói, RJ - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** O implante valvar aórtico percutâneo (TAVR, do inglês Transcatheter Aortic Valve Replacement) reduz a mortalidade de pacientes portadores de estenose aórtica grave. O conhecimento da distribuição da pressão e tensão de cisalhamento na parede aórtica pode ajudar na identificação de regiões críticas, onde o processo de remodelamento aórtico pode ocorrer. Neste trabalho é apresentado um estudo de simulação computacional da influência do posicionamento do orifício valvar protético na hemodinâmica na raiz de aorta e segmento ascendente.

**Objetivos:** A presente análise apresenta um estudo da variação do padrão de fluxo devido a alterações no ângulo do orifício valvar.

**Métodos:** Um modelo tridimensional foi gerado a partir do exame de angiotomografia computadorizada da aorta de um paciente que foi submetido ao procedimento de TAVR. Diferentes vazões de fluxo foram impostas através do orifício valvar.

**Resultados:** Pequenas variações no ângulo de inclinação causaram mudanças no padrão de fluxo, com deslocamento na posição dos vórtices, na distribuição de pressão e no local de alta tensão cisalhante na parede aórtica.

**Conclusão:** Essas características hemodinâmicas podem ser importantes no processo de remodelamento aórtico e distribuição de tensão, além de auxiliar, em um futuro próximo, a otimização do posicionamento da prótese valvar percutânea. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):680-687.)

**Palavras-chave:** Estenose da Valva Aórtica/cirurgia; Estenose da Valva Aórtica/diagnóstico por imagem; Comorbidade; Implante de Prótese de Valva Cardíaca/tendências; Ecocardiografia/métodos; Angiotomografia Computadorizada; Resultado do Tratamento.

## Abstract

**Background:** Transcatheter aortic valve replacement can reduce mortality among patients with aortic stenosis. Knowledge of pressure distribution and shear stress at the aortic wall may help identify critical regions, where aortic remodeling process may occur. Here a numerical study of the influence of positioning of the prosthetic valve orifice on the flow field is presented.

**Objective:** The present analysis provides a perspective of great variance on flow behavior due only to angle changes.

**Methods:** A 3D model was generated from computed tomography angiography of a patient who had undergone a TAVR. Different mass flow rates were imposed at the inlet valve.

**Results:** Small variations of the tilt angle could modify the nature of the flow, displacing the position of the vortices, and altering the pressure distribution the location of high wall shear stress.

**Conclusion:** These hemodynamic features may be relevant in the aortic remodeling process and distribution of the stress mapping and could help, in the near future, in the optimization of the percutaneous prosthesis positioning. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):680-687.)

**Keywords:** Aortic Valve Stenosis/surgery; Aortic Valve Stenosis/diagnostic imaging; Comorbidity; Heart Valve Prosthesis Implantation/trends; Echocardiography/methods; Computed Tomography Angiography/methods Treatment Outcome.

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

Correspondência: Pedro Soares Teixeira •

Fitcenter - Rua João Pessoa, 248. CEP 24220-331, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: pedrosote@gmail.com

Artigo recebido em 28/06/2019, revisado em 25/11/2019, aceito em 25/11/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190385>

## Introdução

Durante muitos anos, a substituição da valva aórtica por cirurgia de “peito aberto” era o tratamento padrão para casos de estenose aórtica grave,<sup>1-3</sup> reduzindo sintomas e aumentando a sobrevida.<sup>4-7</sup> No entanto, alguns pacientes de alto risco não devem ser submetidos à cirurgia convencional,<sup>8,9</sup> seja pela idade avançada, disfunção ventricular esquerda, ou presença de múltiplas comorbidades.<sup>10-12</sup> Para essa classe de pacientes, uma alternativa, menos invasiva, foi desenvolvida em 2002,<sup>13</sup> chamada de implante de valva aórtica transcaterter (TAVR, do inglês *Transcatheter Aortic Valve Replacement*).<sup>14</sup>

Quando realizado pelo procedimento cirúrgico convencional, o implante valvar é preciso, porém invasivo. No procedimento TAVR, a prótese é liberada na região do anel aórtico, substituindo a valva disfuncionante sem removê-la, por meio de cateteres e auxílio de imagens fluoroscópicas. Contudo, o método está sujeito a maior variabilidade no posicionamento da prótese, dada a natureza do procedimento.<sup>15,16</sup> Além disso, a presença de calcificações excêntricas no ânulo aórtico pode impedir a total expansão da prótese percutânea, afetando, assim, o posicionamento coaxial da prótese após sua liberação.<sup>17</sup>

O posicionamento da valva pode ser definida com base na relação entre o orifício e o ânulo, com sua inclinação definida como o ângulo entre a linha central do ânulo aórtico e a linha central do orifício protético. Variações na composição bem como no posicionamento da prótese (posição coaxial da prótese aórtica) em relação à valva nativa do paciente pode gerar mudanças hemodinâmicas significativas na raiz aórtica, tais como na intensidade de turbulência, direção do fluxo e maior queda de pressão. Sabe-se que variações no fluxo sanguíneo na aorta ascendente estão relacionadas ao processo de remodelamento aórtico e condições patológicas, tais como dilatações, aneurismas e tortuosidades.<sup>18,19</sup> A identificação de altos níveis de tensão cisalhante e pressão é importante dada a sua associação com a dilatação aneurismática da aorta ascendente.<sup>20</sup>

O padrão helicoidal do fluxo sanguíneo, antes e após o paciente ter sido submetido ao procedimento de TAVR, varia consideravelmente pelo efeito da geometria da prótese implantada, sua inclinação e posição final.<sup>21</sup> Atualmente, pouco se sabe acerca das consequências hemodinâmicas da ausência de coaxialidade da prótese percutânea. Essas variações não são totalmente conhecidas, e é de grande interesse analisar a influência deste procedimento sobre o remodelamento aórtico, para melhorar seu projeto e processo de acoplamento. Assim, no presente trabalho, realizou-se um estudo para investigar a influência de pequenas variações no ângulo coaxial valvar sobre o fluxo sanguíneo no interior da aorta.

A definição do padrão de fluxo aórtico utilizando o exame de angiotomografia computadorizada (ATC) em vez de procedimentos invasivos pode ajudar a definir a melhor estratégia terapêutica. Este poderá ser considerado uma boa prática na assistência em saúde e mais um passo em direção à medicina de precisão.

## Métodos

Para melhor representar a geometria da aorta, um modelo vascular foi construído a partir de uma ATC da aorta sincronizada com eletrocardiograma (ECG-gated) realizada antes da TAVR em um paciente do sexo masculino de 77 anos de idade. O paciente apresentava disfunção sistólica leve do ventrículo esquerdo e estenose aórtica degenerativa grave com classe funcional III (New York Heart Association, NYHA). A prótese implantada foi uma Edwards-SAPIEN. O paciente forneceu consentimento livre e esclarecido prévio para participar do estudo, o qual foi registrado no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (Ministério da Saúde, Brasil) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia.

A ATC foi realizada em um tomógrafo de 64 canais (Somatom Sensation 64, Siemens, Alemanha). Uma série de cortes foi selecionada, que incluiu desde o ânulo aórtico até a aorta torácica. As imagens DICOM foram transferidas para o software FIJI para a segmentação da região desejada da aorta e estudo da fase sistólica do ciclo cardíaco. A segmentação de uma ATC antes do implante é uma extrapolação válida, uma vez que não existe diferença significativa entre dados de ATC antes e após a cirurgia. O diâmetro  $D$  efetivo da prótese valvar aórtica foi determinado a partir de medidas do ecocardiograma transtorácico no pós-operatório, utilizando a equação da continuidade de massa.

Apesar do ciclo cardíaco ser naturalmente transiente, o foco do presente trabalho é o período sistólico, quando as paredes da aorta estão distendidas, fornecendo o diâmetro máximo, com pequena variação dada a complacência vascular. Além disso, a prótese valvar aórtica se abre completamente em um intervalo de tempo muito curto, alcançando o diâmetro efetivo  $D$  muito rapidamente. Assim, para analisar a influência do posicionamento da prótese aórtica sobre o campo de fluxo e distribuição das tensões, foram feitas algumas simplificações do modelo.

(1) A superfície da aorta foi considerada rígida, *i.e.*, sua complacência foi desconsiderada. Tal aproximação é menos conservadora, uma vez que, devido à complacência, a pressão dentro da aorta encontra-se reduzida em caso de dilatação.

(2) A valva foi posicionada na região da entrada, no centro do ânulo aórtico. Os folhetos da prótese valvar aórtica não foram modelados. No pico sistólico, os folhetos encontram-se completamente abertos, resultando em um orifício com diâmetro efetivo  $D$ . As artérias coronárias também não foram incluídas no modelo devido ao baixo fluxo através delas no pico sistólico. Essas simplificações foram introduzidas devido a custo-efetividade da simulação do modelo, e acreditamos que estas não possuem um impacto significativo sobre os resultados de velocidade de fluxo no pico sistólico.

(3) O escoamento foi modelado em regime permanente, correspondendo ao momento do pico sistólico, o que pode ser considerado como condição crítica (vazão máxima).<sup>22</sup> Essa aproximação permite determinar a tensão média

e distribuição de velocidade. No entanto, o índice de cisalhamento oscilatório, o qual está associado à degeneração aneurismática,<sup>23</sup> não pode ser determinado.

(4) Os efeitos de gravidade foram desconsiderados uma vez que as variações de pressão são dominantes.

(5) Segundo Sun e Chaicana,<sup>24</sup> o sangue pode ser considerado fluido newtoniano, i.e., sua tensão de cisalhamento é diretamente proporcional à taxa de deformação do elemento de fluido. Essa aproximação pode ser aplicada se a taxa de cisalhamento for maior que  $100s^{-1}$ .<sup>25,26</sup> Ainda, sob condições normais a  $36^{\circ}C$ , o sangue pode ser considerado um fluido incompressível, com viscosidade constante.<sup>27,28</sup>

(6) No pico sistólico (vazão máxima), o jato que flui pelo orifício valvar é turbulento. Segundo estudos anteriores, de escoamentos hemodinâmicos turbulentos, a turbulência foi determinada com o modelo de média de Reynolds. Com base em uma comparação entre dados numéricos e experimentais,<sup>33</sup> foi escolhido o modelo de turbulência  $\kappa$ - $\omega$  SST,<sup>34</sup> recomendado para situações de baixo número Reynolds.

Com base nas hipóteses apresentadas acima, o campo de escoamento através da aorta pode ser obtido pela solução das equações médias de Reynolds de Navier-Stokes com:

$$(1) \frac{\partial u_i}{\partial x_i} = 0; \frac{\partial \rho u_i u_i}{\partial x_j} = -\frac{\partial \hat{p}}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_j} [(\mu + \mu_t) 2S_{ij}]; S_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

onde  $x_i$  representa os eixos das coordenadas e  $u_i$  o componente de velocidade média no tempo;  $\rho$  é a densidade,  $\hat{p} = p + 2/3 \rho \kappa$  é a pressão modificada, que inclui a pressão dinâmica turbulenta, a qual inclui a pressão dinâmica turbulenta ( $\kappa$  é a energia cinética turbulenta);  $\mu$  e  $\mu_t$  são a viscosidade molecular e a viscosidade turbulenta;  $\mu_t$  é determinada com base na solução das equações diferenciais para a energia cinética turbulenta  $\kappa$  e a taxa específica de dissipação  $\omega$ .<sup>34</sup>

A Figura 1 ilustra esquematicamente o domínio computacional correspondente à aorta. O contorno externo

do domínio computacional é a camada mais interna (íntima) da aorta, que será aqui chamada apenas de “parede” da aorta. O sangue entra na aorta através da prótese, com orifício efetivo de  $1,54 \text{ cm}^2$  de área, na base da raiz aórtica (Figura 1a). O plano da entrada coincide com o plano x-y, e perpendicular à coordenada axial z. O ângulo de inclinação  $\theta$  da valva é definido em relação ao eixo z, onde um  $\theta$  negativo está em direção à coronária direita, e positivo para a parede posterolateral da aorta (Figura 1b).

A vazão volumétrica  $Q$  é definida na entrada. Segundo Ku D.N.,<sup>35</sup> para esta situação em que o número Womersley é alto ( $>10$ ), pode-se considerar um perfil uniforme para os componentes de velocidade, bem como para as quantidades de turbulência. Com base nos dados de Gomes B.A.A.,<sup>36</sup> 10% de intensidade de turbulência na entrada foi recomendado.

O fluxo deixa a aorta por quatro saídas, como ilustrado na Figura 1b. Em todas as regiões da saída, aplicou-se uma condição de fluxo difusivo nulo e a vazão foi dividida entre elas, conforme recomendado por Alastruey et al.,<sup>37</sup> e Nardi et al.,<sup>38</sup> com base nos valores médios encontrados no corpo humano. Saída 1 (aorta descendente): 69,1%; saída 2 (tronco braquiocefálico): 19,3%; saída 3 (artéria carótida comum esquerda): 5,2% e saída 4 (artéria subclávia esquerda): 6,4%.

Na superfície da aorta, uma condição de não escorregamento foi definida como condição de contorno. A condição de contorno  $\kappa$  na superfície sólida também é zero, e a dissipação específica nas paredes ( $\omega_w$ ) é definida com base na espessura da subcamada molecular.<sup>34</sup>

Uma vez que o escoamento foi modelado como incompressível, o nível de pressão é irrelevante e, assim, a distribuição da pressão foi determinada em relação à pressão na valva aórtica,  $p_{in}$ .

## Modelagem numérica

As equações de conservação de massa, quantidade de movimento linear e de turbulência, que caracterizam o problema foram resolvidas com o programa ANSYS Fluent v17,0, baseado

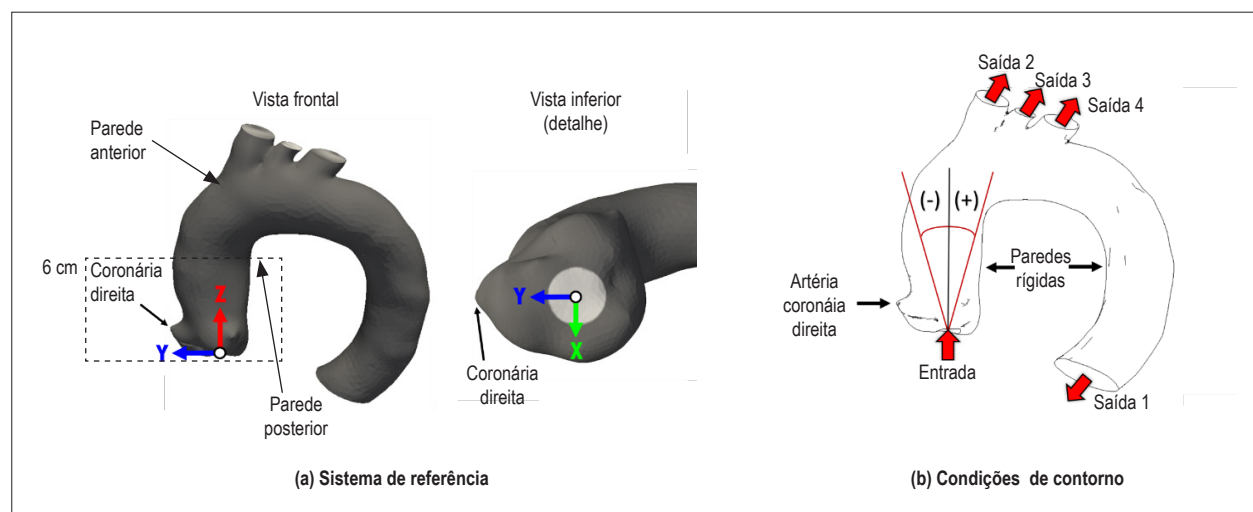


Figura 1 – Domínio computacional: sistema de referência e condições de contorno.

no método de volumes finitos.<sup>39</sup> Uma malha com 400 mil nós foi definida para todos os casos. A malha foi delineada com base teste de independência da malha, realizado para se garantir a qualidade da solução na região da entrada da valva e na parede aórtica, com distância adimensional da parede ao primeiro nó,  $y^+ = \rho u_y / \mu$ , menor que 4,5 na superfície da aorta, conforme recomendado para o modelo  $\kappa - \omega$  SST. Aqui,  $u_\tau = \sqrt{\tau_w / \rho}$  é a velocidade de fricção, onde  $\tau_w = \mu \partial u / \partial n|_w$  é a tensão de cisalhamento da parede (baseado no gradiente normal na parede). A malha definida forneceu variação da queda de pressão menor que 0,3% na região ascendente da aorta, indicada na Fig. 1a, quando a malha foi duplicada.

## Resultados

A influência do ângulo de inclinação sobre a velocidade axial, pressão e tensão de cisalhamento na parede aórtica foi aqui avaliada. Com base em um estudo prévio,<sup>36</sup> seis diferentes ângulos da valva de entrada foram analisados:  $-4^\circ$ ,  $-2^\circ$ ,  $0^\circ$ ,  $1^\circ$ ,  $3^\circ$  e  $5^\circ$ . Considerou-se a situação mais crítica correspondente ao pico sistólico, i.e., vazão máxima durante o período de sístole (25 L/min).

Para visualização dos campos internos, foi selecionado um plano central com 6 cm de altura e orientado em relação à artéria coronária direita (Figura 1a). De acordo com a posição do plano central escolhido, a parede esquerda do plano corresponde à parede anterior da aorta e a parede direita corresponde à parede posterior.

Para a análise da distribuição do cisalhamento nas paredes, examinou-se a geometria completa, apesar de termos dado ênfase à parede contra a qual o jato sitólico incide (parede anterolateral direita da aorta ascendente).

A Figura 2 compara, para todos os ângulos de entrada estudados, os isocontornos do componente de velocidade axial ( $u_z$ ) e pressão relativa ( $p - p_{in}$ ) no plano central da aorta

(Figura 1). Pode-se observar um deslocamento progressivo do campo de velocidade axial com a variação do ângulo valvar de entrada, sem que haja uma mudança substancial do diâmetro do jato. Quando o jato é desviado para a esquerda (ângulos negativos), este atinge a parede anterior da aorta. Além disso, uma região com velocidade negativa para a direita do jato é identificável, indicando a presença de recirculação. Por outro lado, a inclinação valvar para a direita (ângulos positivos) desloca o jato para longe da parede anterior, aproximando-se da parede posterior da aorta. O jato se espalha, e uma região menor de velocidades negativas ocorre no lado posterior da aorta. À medida que o jato de entrada atinge a superfície da aorta, a pressão aumenta substancialmente, induzindo um fluxo descendente. Observa-se uma mudança na localização das áreas de alta pressão, as quais estão localizadas na parede anterior em ângulos de inclinação negativos e se movem para a parede posterior em ângulos de inclinação positivos.

Para três ângulos representativos ( $-4^\circ$ ,  $0^\circ$  e  $+5^\circ$ ), a Figura 3 apresenta uma isosuperfície correspondente a um componente de velocidade axial constante,  $u_z = 1,3$  m/s. A superfície é colorida pela pressão relativa. Para visualizarmos melhor o fluxo, são apresentadas imagens da vista anterior e posterior. Para os três ângulos de inclinação, o jato de entrada atinge o lado esquerdo da parede aórtica, onde a pressão atinge seu valor máximo. Pela curvatura da parede da aorta, o jato se curva em direção ao arco aórtico. Para o ângulo negativo (direção oposta à curvatura da aorta), pode-se observar uma curvatura mais acentuada do jato. Para o ângulo de inclinação positivo, o jato de entrada encontra-se mais alinhado com o formato da aorta e o jato é mais vertical.

Na Figura 4, a tensão de cisalhamento da parede e a pressão na parede da aorta são apresentadas para seis ângulos e  $Q = 25$  L/min. A aorta é visualizada de modo a focar a região onde os maiores efeitos ocorrem e, neste caso, ocorre na parede anterolateral direita da aorta ascendente. Pode-se ver

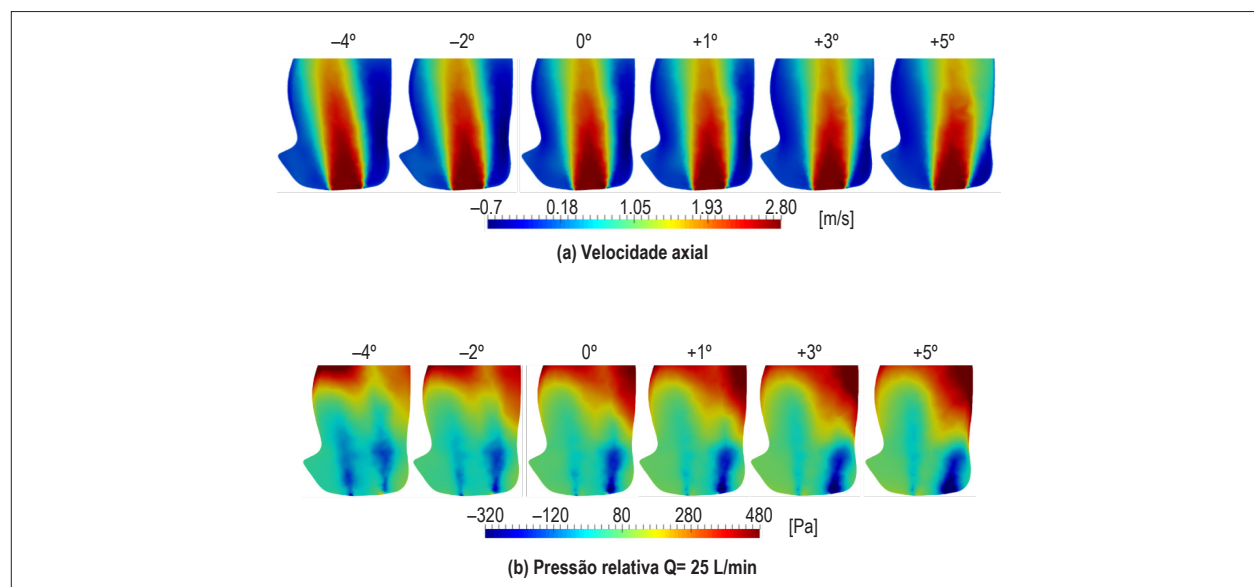


Figura 2 – Velocidade axial e pressão relativa nos diferentes ângulos de inclinação.

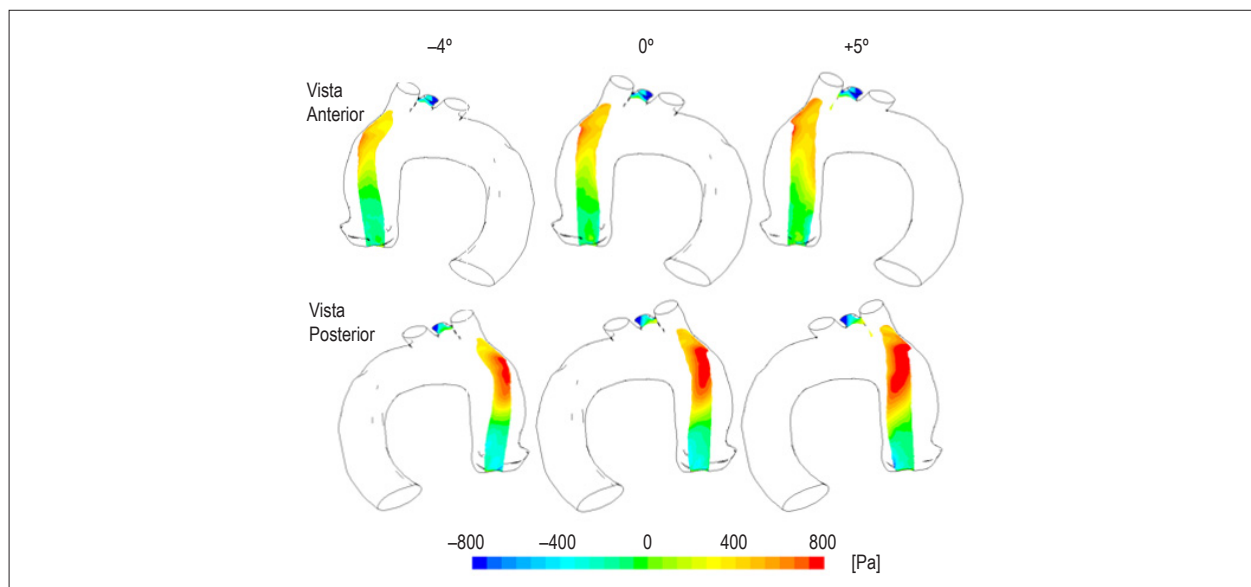


Figura 3 – Influência do ângulo de inclinação da válvula. Isosuperfície de  $u_z = 1,3$  m/s, colorida segundo pressão relativa  $Q=25$  L/min.

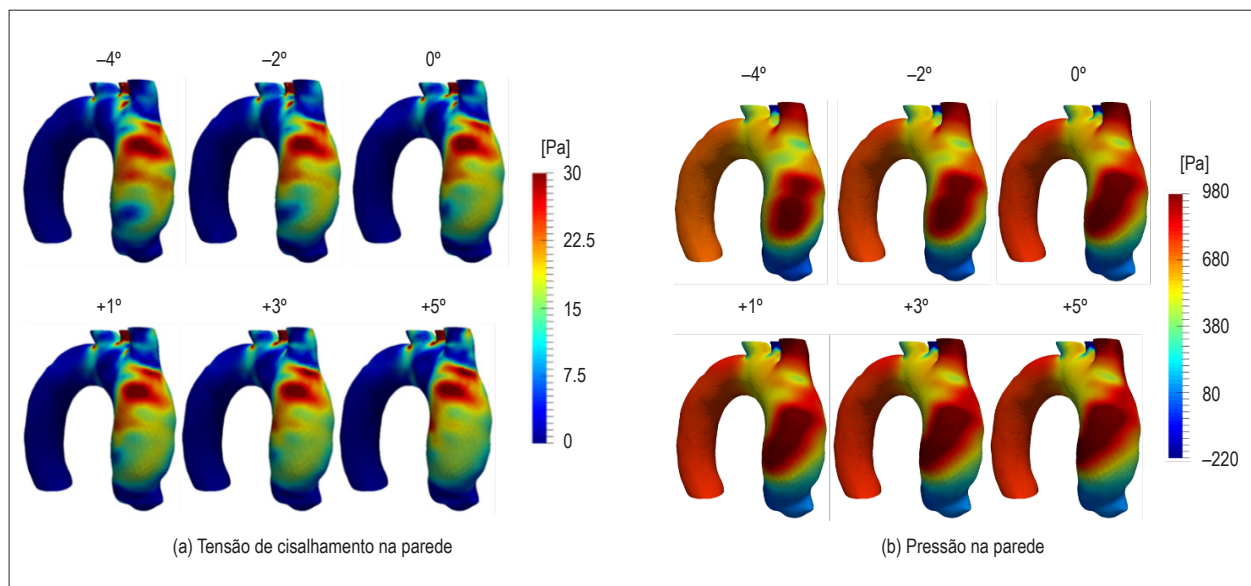


Figura 4 – Influência do ângulo de inclinação da válvula sobre a tensão de cisalhamento e pressão na parede da aorta.  $Q=25$  L/min.

claramente que a região de alto cisalhamento corresponde à parede anterolateral direita da aorta ascendente. Foram obtidos valores de até 30 Pa, como relatado por vários outros autores.<sup>40-42</sup> Esses valores de elevadas tensões de cisalhamento na parede estão concentrados em uma região próxima ao tronco braquiocefálico. Analisando a figura, pode-se perceber que, quando o ângulo muda de valores negativos para valores positivos, ocorre um deslocamento e redução dos valores mais altos de tensão de cisalhamento, mostrando que a região de alta pressão corresponde à região onde o jato de entrada atinge a parede da aorta. Também pode-se observar que as pressões mais altas ocorrem na região anterior para os casos de ângulos

negativos. À medida em que os ângulos aumentam e se tornam positivos, a região de maior pressão é deslocada para a zona posterior. Isso implica um deslocamento e diminuição do estresse mecânico na parede da aorta ascendente pela mudança da inclinação da valva protética em direção à parede posterior.

Para melhor identificação da região da aorta ascendente com elevada tensão de cisalhamento e pressão, definiu-se uma sub-região crítica (correspondente à parede anterolateral direita, Fig. 1a) onde os principais efeitos ocorrem. Essa região foi considerada como referência para a análise. Adicionalmente, foram definidos três intervalos de tensão de cisalhamento e pressão, onde a cor azul corresponde a

valores mais baixos, a cor verde a valores intermediários e o vermelho a valores mais altos. Analisando a Figura 5, pode-se notar uma redução significativa no tamanho da região com alta tensão de cisalhamento quando a inclinação do fluxo aumenta de  $-4^\circ$  a  $+5^\circ$ . Apesar de se observar uma redução da área de alta pressão com o aumento do ângulo de posição valvar, essa redução é bem menos marcante. Para determinar a variação do tamanho da região com valores altos de tensão (cisalhamento e pressão), a porcentagem da área superficial coberta por cada intervalo de tensão em relação à área de referência foi determinada (Figura 5). Observa-se que o tamanho da zona de baixa tensão de cisalhamento tende a permanecer constante em um valor de aproximadamente 47%, enquanto o tamanho da zona de alta tensão de cisalhamento diminui progressivamente com a variação do ângulo de inclinação. A mudança de pressão pela inclinação do ângulo valvar é relativamente pequena, com muita pouca variação no tamanho da região com valores de alta pressão.

Na Figura 6, pode-se observar uma redução de até 15% no tamanho da área com valores mais altos de tensão de cisalhamento, quando o ângulo de fluxo muda de  $-4^\circ$  a  $+3^\circ$ . A influência do ângulo de fluxo sobre o tamanho da área de alta pressão é muito menor, com uma redução de apenas 6%, com o aumento do ângulo de entrada.

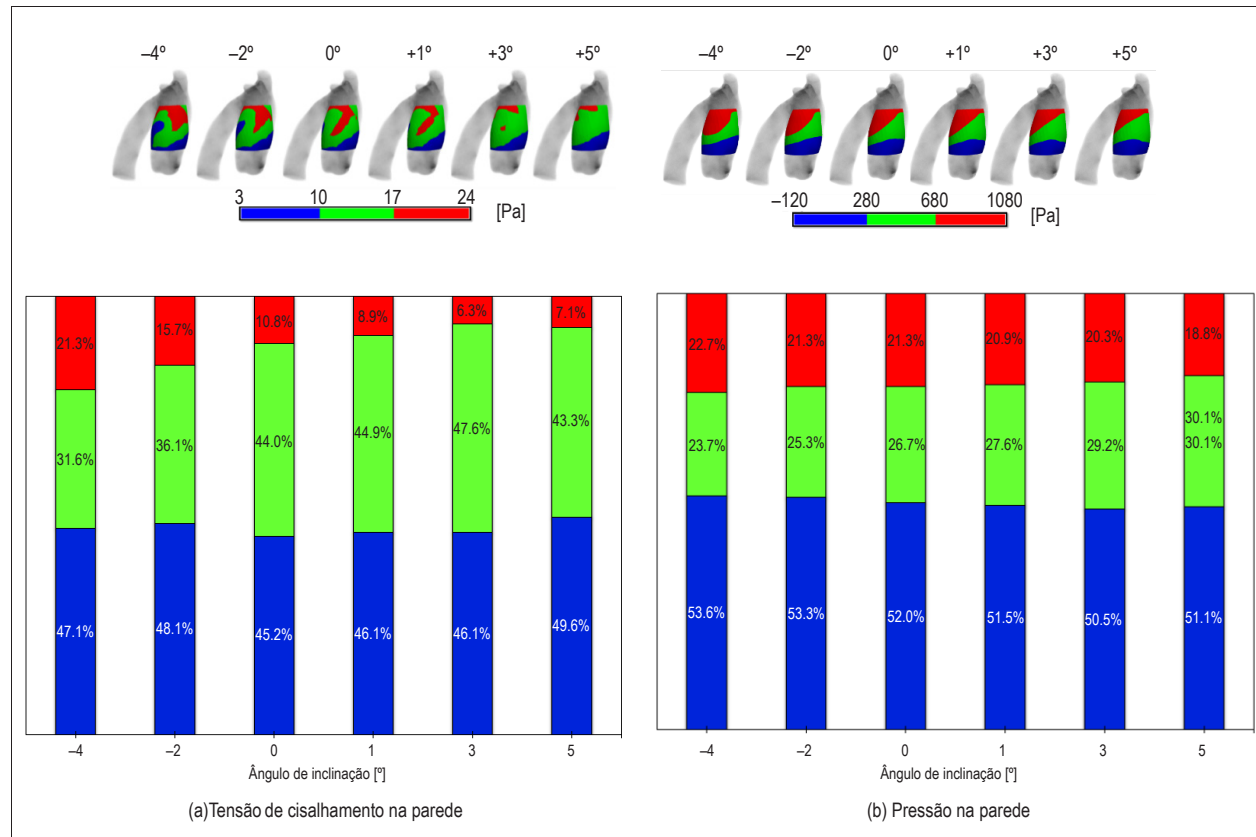
## Discussão

Os resultados deste estudo mostram que o ângulo de inclinação da prótese valvar induz mudanças nos padrões hemodinâmicos da aorta. No entanto, em todos os casos, o jato tende a atingir a parede lateral esquerda da aorta ascendente. Ângulos negativos de inclinação provocam um desvio do jato em direção à parede anterior, sem uma modificação substancial do diâmetro do jato, considerando os valores da posição central. Essa mudança concentra a pressão e a tensão de cisalhamento nessa parede, aumentando seu estresse mecânico.

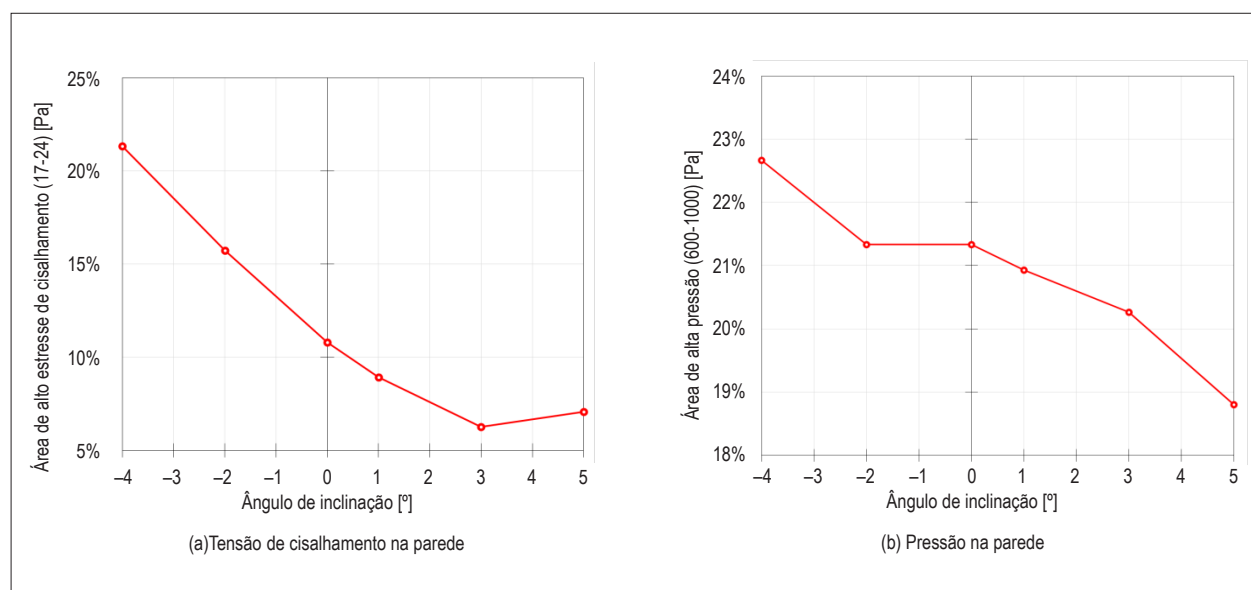
Quando a prótese assume uma angulação positiva, o jato inclina-se para a parede posterior, com um ligeiro aumento no diâmetro. Essa variação no ângulo alivia o estresse mecânico na parede anterior da aorta ascendente, diminuindo e deslocando os valores mais altos de tensão de cisalhamento em todas as paredes da aorta.

Apesar da presente análise limitar-se à anatomia de apenas um paciente, ela fornece uma perspectiva de uma grande variação no comportamento do fluxo devido apenas a modificações no ângulo, sem influência de outro viés, como o formato da aorta.

O impacto significativo da inclinação da prótese valvar sobre as propriedades hemodinâmicas do fluxo aórtico faz com que recomendemos aos fabricantes que considerem



**Figura 5** – Identificação da área de alta tensão de cisalhamento e pressão, com distribuição da porcentagem na parede anterolateral, em função do ângulo de inclinação;  $Q=25\text{L/min}$ .



**Figura 6** – Porcentagem da área (parede anterolateral direita da aorta ascendente) com valores elevados de tensão de cisalhamento e pressão com a variação no ângulo de inclinação.

esse parâmetro no projeto das próteses percutâneas. Ainda, em um futuro próximo, podemos sugerir que um estudo da influência dos ângulos de inclinação da prótese, na hemodinâmica do fluxo aórtico, seja realizado com cada paciente antes de ser submetido ao procedimento de TARV. Sabe-se que cada paciente apresenta diferenças na geometria aórtica e na resistência da parede da aorta e, por isso, tal análise deve ser individualizada. O estudo poderá contribuir para a implementação da TAVR, ao recomendar ajustes estratégicos no posicionamento das próteses valvares e assim prevenir elevado estresse mecânico, o qual pode ter influências no processo de remodelamento aórtico.

## Conformidade com normas éticas

Os autores recebem contínuo apoio das agências do governo brasileiro CNPq e CAPES. Não houve conflito de interesse por parte de nenhum dos autores. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os padrões éticos do comitê de ética nacional e institucional e com a declaração de Helsinki (1964), e aprovados pelo comitê de ética e pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia (INC-MS, número CAAE 10998912.2.0000.5272).

## Referências

- Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66(5):1105-10.
- Vaquette B, Corbinau H, Laurent M, Lelong B, Langanay T, de Place C, et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome. *Heart*. 2005;91(10):1324-9.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
- Baumgartner H. What influences the outcome of valve replacement in critical aortic stenosis? *Heart*. 2005;91(10):1254-6.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Celis D, Gomes BAA, Ibanez I, Azevedo PN, Teixeira PS, Nieckele AO; Celis D, Gomes BAA, Ibanez I, Azevedo PN, Teixeira PS, Nieckele AO.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CAPES, CNPq e PUC-Rio.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Diego Celis pelo Programa de Pós-graduação em Engenharia Mecânica da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

5. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 2-isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S23-S42.
6. Rahimtoola SH. Valvular heart disease : a perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(1):199-215.
7. Rahimtoola SH. Valvular heart disease: a perspective on the asymptomatic patient with severe valvular aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2008;29(14):1783-90.
8. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD Jr, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(6):533-9.
9. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(1):180-7.
10. Bouma B, Brink RBA, Meulen JHP, Verheul H, Cheriex E, Hamer H, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis : the decision and its consequences. *Heart.* 1999;82(2):143-8.
11. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis : why are so many denied surgery ? *Eur Heart J.* 2005;26(24):2714-20.
12. Schueler R, Hammerstingl C, Sinning J, Nickenig G, Omran H. Prognosis of octogenarians with severe aortic valve stenosis at high risk for cardiovascular surgery. *Heart.* 2010;96(22):1831-6.
13. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106(24):3006-8.
14. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
15. Groves EM, Falahatpisheh A, Su JL, Kheradvar A. The effects of positioning of transcatheter aortic valves on fluid dynamics of the aortic root. *ASAIO J.* 2014;60(5):545-52.
16. Gunning PS, Saikrishnan N, McNamara LM, Yoganathan AP. An in vitro evaluation of the impact of eccentric deployment on transcatheter aortic valve hemodynamics. *Ann Biomed Eng.* 2014;42(6):1195-206.
17. Gunning PS, Vaughan TJ, McNamara LM. Simulation of self expanding transcatheter aortic valve in a realistic aortic root: implications of deployment geometry on leaflet deformation. *Ann Biomed Eng.* 2014;42(9):1989-2001.
18. Faggiano E, Antiga L, Puppini G, Quarteroni A, Luciani GB, Vergara C. Helical flows and asymmetry of blood jet in dilated ascending aorta with normally functioning bicuspid valve. *Biomech Model Mechanobiol.* 2013;12(4):801-13.
19. Ha H, Kim GB, Kweon J, Lee SJ, Kim YH, Kim N, et al. The influence of the aortic valve angle on the hemodynamic features of the thoracic aorta. *Sci Rep.* 2016 Aug 26;6:32316.
20. Bürk J, Blanke P, Stankovic Z, Barker A, Russe M, Geiger J, et al. Evaluation of 3D blood flow patterns and wall shear stress in the normal and dilated thoracic aorta using flow-sensitive 4D CMR. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012 Dec 13;14:84.
21. Trauzeddel RF, Löbe U, Barker AJ, Gelsinger C, Butter C, Markl M, et al. Blood flow characteristics in the ascending aorta after TAVI compared to surgical aortic valve replacement. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(3):461-7.
22. Scotti CM, Finol EA. Compliant biomechanics of abdominal aortic aneurysms: a fluid-structure interaction study. *Comput Struct.* 2007;85(11-14):1097-113.
23. Olivieri LJ, de Zélicourt DA, Haggerty CM, Ratnayaka K, Cross RR, Yoganathan AP, et al. Hemodynamic modeling of surgically repaired coarctation of the aorta. *Cardiovasc Eng Technol.* 2011;2(4):288-95.
24. Sun Z, Chaichana T. A systematic review of computational fluid dynamics in type B aortic dissection. *Int J Cardiol.* 2016 May 1;210:28-31.
25. Long DS, Smith ML, Pries AR, Ley K, Damiano ER. Microviscometry reveals reduced blood viscosity and altered shear rate and shear stress profiles in microvessels after hemodilution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(27):10060-5.
26. Deutsch S, Tarbell JM, Manning KB, Rosenberg G, Fontaine AA. Experimental fluid mechanics of pulsatile artificial blood pumps. *Annu Rev Fluid Mech.* 2006;38:65-86.
27. Feijoo RA, Zouain N. Formulations in rates and increments for elastic-plastic analysis. *Int J Numer Methods Eng.* 1988;26(9):2031-48.
28. Gomes BAA, Camargo GC, Santos JRL, Azevedo LFA, Nieckele AO, Siqueira-Filho AG, et al. Influence of the Tilt angle of percutaneous aortic prosthesis on velocity and shear stress fields. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):231-40.
29. Kagadis GC, Skouras ED, Bourantas GC, Paraskeva CA, Katsanos K, Karnabatidis D, et al. Computational representation and hemodynamic characterization of in vivo acquired severe stenotic renal artery geometries using turbulence modeling. *Med Eng Phys.* 2008;30(5):647-60.
30. Wan Ab Naim WN, Ganesan PB, Sun Z, Chee KH, Hashim SA, Lim E. A perspective review on numerical simulations of hemodynamics in aortic dissection. *ScientificWorldJournal.* 2014 Feb 3;2014:652520.
31. Zhang Q, Gao B, Chang Y. The study on hemodynamic effect of series type LVAD on aortic blood flow pattern : a primary numerical study. *Biomed Eng Online.* 2016;15(Suppl 2):163.
32. Silveira M, Huebner R, Navarro TP. Pulsatile blood flow in the thoracic aorta and aneurysm : a numerical simulation in CAD-built and patient-specific model. *J Braz Soc Mech Sci Eng.* 2017;39(10):3721-8.
33. Celis DF. Numerical study of the influence of tilt valve angle on blood flow in an aortic model [Thesis]. Rio de Janeiro: PUC-Rio; 2017.
34. Menter FR. Two-equation eddy-viscosity turbulence models for engineering applications. *AIAA J.* 1994;32(8):1598-605.
35. Ku DN. Blood flow in arteries. *Annu Rev Fluid Mech.* 1997;29:399-434.
36. Gomes BAA. In vitro simulation of blood flow in a three-dimensional aortic model of a patient undergoing percutaneous valve implantation [Thesis]. Rio de Janeiro: UFRJ; 2017.
37. Alastruey J, Xiao N, Fok H, Schaeffter T, Figueroa CA. On the impact of modelling assumptions in multi-scale , subject-specific models of aortic haemodynamics. *J R Soc Interface.* 2016;13(119):pii:20160073.
38. Nardi A, Avrahami I, Halak M, Silverberg D, Brand M. Hemodynamical aspects of endovascular repair for aortic arch aneurysms. In: 12th Biennial Conference on Engineering Systems Design and Analysis. ASME 2014:New York: ESDA.2014-20234:V001T03A005.
39. Patankar SV. Numerical heat transfer and fluid flow. New York: Taylor & Francis; 1980.
40. Kimura N, Nakamura M, Komiya K, Nishi S, Yamaguchi A, Tanaka O, et al. Patient-specific assessment of hemodynamics by computational fluid dynamics in patients with bicuspid aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(4):S52-S62.e3.
41. Youssefi P, Gomez A, He T, Anderson L, Bunce N, Sharma R, et al. Patient-specific computational fluid dynamics-assessment of aortic hemodynamics in a spectrum of aortic valve pathologies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(1):8-20.e3.
42. Rinaudo A, Pasta S. Regional variation of wall shear stress in ascending thoracic aortic aneurysms. *Proc Inst Mech Eng. H.* 2014;228(6):627-38.



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

## Análise Computacional da Dinâmica dos Flúidos na Substituição da Valva Aórtica Transcateter

### *Computational Analysis of Fluid Dynamics in the Transcatheter Aortic Valve Replacement*

Marco A. Gutierrez<sup>1</sup> 

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Predição do Mapa de Estresse em Aorta Ascendente: Otimização da Posição Coaxial no Implante Valvar Aórtico Percutâneo

A substituição da válvula aórtica transcater (TAVR), uma cirurgia cardíaca minimamente invasiva, foi introduzida por Cribier et al.,<sup>1</sup> como alternativa à cirurgia cardíaca tradicional a céu aberto no tratamento de indivíduos com estenose valvar aórtica importante e de alto risco cirúrgico, devido à idade avançada ou à presença de múltiplas comorbidades.<sup>2</sup> Após os primeiros esforços pioneiros, o advento de válvulas protéticas inovadoras e abordagens e dispositivos mais refinados tecnologicamente, o uso de TAVR para pacientes com risco cirúrgico intermediário tem sido uma tendência mundial.<sup>3</sup> No entanto, a variação no posicionamento e orientação da válvula protética após o procedimento de TAVR pode produzir alterações significativas na hemodinâmica aórtica e nas tensões correspondentes na parede do vaso.<sup>4</sup>

Na aorta, existem duas categorias de tensões na parede do vaso. A primeira categoria de tensão é o resultado do atrito entre o sangue em movimento e a parede do vaso, que é proporcional à velocidade do sangue, afastando-se da camada íntima da parede do vaso. Esse tipo de tensão é conhecido como tensão de cisalhamento na parede aórtica (*wall shear stress* — WSS). A segunda categoria de tensão se deve à variação na pressão de pulso gerada durante o ciclo cardíaco. Nesta categoria, existem tensões circunferenciais, axiais e radiais transferidas para todas as camadas da parede do vaso. Com o avançar da idade, a aorta aumenta de tamanho, o arco muda sua forma de um semicírculo quase perfeito e o vaso geralmente se torna mais tortuoso.<sup>5</sup> Além disso, a mudança na curvatura natural da aorta introduz a dinâmica de fluxo secundária e a assimetria no fluxo, que influenciam diretamente a distribuição e magnitude da tensão de cisalhamento sobre a parede do vaso.

Dentre as modalidades de imagem disponíveis, a tomografia computadorizada (TC) é amplamente considerada o método padrão-ouro para estudo e análise da aorta, artérias coronárias e femorais. Avanços recentes usando um detector de ampla cobertura (256 ou 320 cortes) e TC de fonte dupla de alta frequência tornaram possível usar menos contraste e uma dose de radiação menor. Embora a TC possa representar

as complexidades geométricas e funcionais da aorta, atualmente ela se limita a capturar uma imagem instantânea do fluxo sanguíneo em um determinado instante durante o ciclo cardíaco.

Por outro lado, a ressonância magnética (RM) de fluxo quadridimensional (4D) é uma nova técnica que avalia o fluxo sanguíneo aórtico no espaço tridimensional em função do tempo, o que permite a quantificação da hemodinâmica aórtica.<sup>6</sup> Esta nova técnica de aquisição de imagens pode melhorar nossa compreensão acerca da dinamicidade inerente do fluxo sanguíneo aórtico. No entanto, a TC pode ser melhorada com o modelagem em fluidodinâmica computacional (*computational fluid dynamics* — CFD), que pode estimar parâmetros hemodinâmicos anteriormente incomensuráveis para se entender o comportamento biomecânico do fluxo sanguíneo em vasos normais e doentes.

Na ausência de um meio prontamente aplicável para medir diretamente a WSS, a modelagem em CFD tem sido aplicada em imagens de TC e RM para se compreender os padrões espaciais e temporais da WSS e a influência da fluidodinâmica aórtica nesse parâmetro.<sup>7-9</sup> Usando imagens de TC como entrada em uma modelagem em CFD, Celis et al.,<sup>10</sup> demonstraram que pequenas variações no ângulo de inclinação da válvula aórtica podem modificar a natureza do fluxo e produzir alterações na distribuição da WSS na parede aórtica.

A CFD é um método viável que tem sido usado há anos<sup>11</sup> para determinar o fluxo de fluidos e o modelo 3D das artérias coronárias e pode simular um fluxo preciso nos vasos com base em um conjunto de parâmetros. Para fluidos incompressíveis, a maioria das análises da CFD resolve o conjunto de equações de continuidade e de Navier-Stokes que governam o movimento dos fluidos. Esse conjunto de equações inclui equações diferenciais parciais não lineares baseadas no princípio da conservação da massa e do momento. A equação de Navier-Stokes descreve o movimento viscoso dos fluidos<sup>12</sup> e, de acordo com a lei da viscosidade de Newton, a relação entre a tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento de um fluido, sujeito a tensão mecânica, é uma constante para uma dada temperatura e pressão, sendo definida como a viscosidade ou coeficiente de viscosidade. Fisiologicamente, isso significa que o fluxo sanguíneo no sistema cardiovascular é igual à variação da pressão arterial dividida pela resistência do sistema.<sup>13</sup>

Apesar da disponibilidade de poderosos pacotes de software de CFD utilizados para modelar o fluxo dos fluidos, como o ANSYS FLUENT, o OpenFOAM, o SIMVascular e o ADINA,<sup>14</sup> os métodos em CFD atuais têm um grande custo

### Palavras-chave

Mecânica de Flúidos; Substituição da Valva Aórtica Transcateter/ métodos; Hemodinâmica; Fluxo Sanguíneo Regional.

Correspondência: Marco A. Gutierrez •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: marco.gutierrez@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201002>

de tempo computacional, o que os impede de serem usados em grandes coortes de pacientes. Esse custo de tempo advém basicamente da complexidade dos modelos, que precisam da geometria anatômica do paciente, propriedades teciduais, condições de carga hemodinâmica e seleção adequada das técnicas de modelagem. Uma possível solução de mudança de paradigma para os gargalos nos métodos em CFD atuais é incorporar algoritmos de aprendizado de máquina (*machine learning* — ML)<sup>15</sup> para agilizar a análise computacional, começando com a modelagem geométrica até a configuração do modelo computacional e a conclusão da simulação.

Liang et al.,<sup>16</sup> desenvolveram recentemente uma nova abordagem de aprendizado de máquina que demonstrou a viabilidade do uso de ML como um substituto rápido e preciso da CFD para estimar os campos hemodinâmicos em estado estacionário da aorta torácica humana. Em sua abordagem,

a CFD é tratada como uma caixa preta e o algoritmo de ML aprende a relação não linear entre os dados de entrada e saída da CFD. Em média, o método proposto levou minutos para executar uma simulação de CFD para cada modelo de aorta, o que parece ser rápido o suficiente para aplicações clínicas.

As medições in vivo da hemodinâmica e das tensões correspondentes na aorta não são práticas. Portanto, a modelagem em CFD é amplamente usada para estimar esses parâmetros, mas é demorada e cara do ponto de vista computacional. Os modelos de ML podem ser uma alternativa promissora para simulações de CFD para auxiliar nas decisões clínicas e no tratamento com base em pacientes específicos. Isso pode levar a melhores resultados clínicos em muitos estudos, como a identificação da melhor posição e orientação da válvula protética no procedimento de TAVR.

## Referências

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597–607.
3. Morello A, Corcione N, Ferraro P, Cimmino M, Pepe M, Cassese M, et al. The best way to transcatheter aortic valve implantation: From standard to new approaches. *Int J Cardiol*. 2020 [Internet]. [Cited in 2020 Aug 09]. Available from: [internationaljournalofcardiology.com/action/showPdf?pii=S0167-5273\(2020\)2933563-4](http://internationaljournalofcardiology.com/action/showPdf?pii=S0167-5273(2020)2933563-4)
4. Groves EM, Falahatpisheh A, Su JL, Kheradvar A. The Effects of Positioning of Transcatheter Aortic Valves on Fluid Dynamics of the Aortic Root. *ASAIO J [Internet]*. 2014;60(5):545–602.
5. Farag ES, Vendrik J, van Ooij P, Poortvliet QL, van Kesteren F, Wollersheim LW, et al. Transcatheter aortic valve replacement alters ascending aortic blood flow and wall shear stress patterns: A 4D flow MRI comparison with age-matched, elderly controls. *Eur Radiol*. 2019;29(3):1444–51.
6. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, Bolger AF, Carlhäll C-J, Ebbers T, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):72.
7. Biasetti J, Hussain F, Gasser TC. Blood flow and coherent vortices in the normal and aneurysmatic aortas: a fluid dynamical approach to intra-luminal thrombus formation. *J R Soc Interface*. 2011;8(63):1449–61.
8. Jarra OA, Tan MKH, Salmasi MY, Pirola S, Pepper JR, O'Regan DP, et al. Phase-contrast magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics assessment of thoracic aorta blood flow: A literature review. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2020;57(3):438–46.
9. Callaghan FM, Grieve SM. Translational Physiology: Normal patterns of thoracic aortic wall shear stress measured using four-dimensional flow MRI in a large population. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315(5):H1174–81.
10. Celis D, Alvares B, Gomes DA, Ibanez I, Azevedo PN, et al. Predição do Mapa de Estresse em Aorta Ascendente : Otimização da Posição Coaxial no Implante Valvar Aórtico Percutâneo. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4):680–687.
11. Papadopoulos KP, Gavaises M, Pantos I, Katritsis DG, Mitroglou N. Derivation of flow related risk indices for stenosed left anterior descending coronary arteries with the use of computer simulations. *Med Eng Phys*. 2016;38(9):929–39.
12. Schneiderbauer S, Krieger M. What do the Navier-Stokes equations mean? *Eur J Phys*. 2013;35(1):15020.
13. Doutel E, Pinto SIS, Campos JBLM, Miranda JM. Link between deviations from Murray's Law and occurrence of low wall shear stress regions in the left coronary artery. *J Theor Biol*. 2016;402:89–99.
14. Ong CW, Wee I, Syn N, Ng S, Leo HL, Richards AM, et al. Computational Fluid Dynamics Modeling of Hemodynamic Parameters in the Human Diseased Aorta: A Systematic Review. *Ann Vasc Surg [Internet]*. 2020;63:336–81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089050961930487X>
15. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015 May 27;521(7553):436–44.
16. Liang L, Mao W, Sun W. A feasibility study of deep learning for predicting hemodynamics of human thoracic aorta. *J Biomech*. 2020;99:109544.



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

## Farmacogenômica e Doença Cardiovascular: Onde Estamos e Para Onde Vamos

*Pharmacogenomics and Cardiovascular Disease: Where are We and Where do We go from Here?*

Ricardo Stein,<sup>1,2</sup> Thaís Beuren,<sup>1,2</sup> Luis Ramudo Cela,<sup>3</sup> Filipe Ferrari<sup>1,2</sup>

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>1</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Programa em Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre,<sup>2</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Universidade da Corunha,<sup>3</sup> Galicia - Espanha

### Resumo

A farmacogenômica (FGx) investiga a interação entre genes e medicamentos. Através da análise de regiões específicas do DNA, informações sobre o perfil de metabolização do paciente para um determinado fármaco podem ser descritas, assim como o perfil esperado de resposta ao tratamento. Objetivamente, esse tipo de teste pode ter impacto no tratamento de pacientes que não estão respondendo adequadamente a um determinado medicamento, seja pela ausência dos efeitos esperados ou em virtude do aparecimento de efeitos adversos. Neste cenário, o objetivo desta revisão é o de informar o cardiologista clínico sobre esta importante área do conhecimento e atualizá-lo sobre o tema, procurando preencher as lacunas no que diz respeito à relação custo-benefício da aplicação da FGx nas doenças cardiovasculares, além de fornecer informações para a implementação da terapia guiada pela FGx na prática clínica.

### Introdução, DNA e os Genes

A farmacogenômica (FGx) é a ciência que estuda a interação entre genes e medicamentos. A partir da análise de regiões específicas do DNA, é possível obter informações sobre, por exemplo, o perfil de metabolização do paciente para um determinado fármaco, bem como o perfil esperado de resposta ao tratamento. A FGx também visa diminuir a ocorrência de eventos adversos aos medicamentos (EAM).<sup>1,2</sup> As inúmeras pesquisas nesta área têm focado na identificação de genes que predisõem às doenças, modulam respostas aos fármacos, e afetam a concentração e a ação desses medicamentos, além de se associarem a reações adversas.<sup>3</sup> É frustrante saber que a eficácia de alguns tratamentos medicamentosos varia entre 25% a 80%, sendo que somente

um terço dos pacientes expostos ao uso de diferentes tipos de fármacos obtém os benefícios terapêuticos desejados.<sup>4</sup>

Entre as causas da variação na resposta individual à mesma posologia de um fármaco, pode-se destacar a idade, os fatores genéticos e imunológicos, as enfermidades e a ocorrência de interações entre princípios ativos.<sup>5</sup> A variabilidade genética pode alterar tanto a farmacodinâmica, ou seja, a relação entre a dose administrada e os efeitos produzidos, quanto a farmacocinética, que relaciona os eventos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção da substância à sua concentração sistêmica.<sup>1</sup>

A ocorrência de EAM constitui um problema de saúde pública no mundo todo, pois aumenta significativamente o tempo de hospitalização, além de ter sido considerada como a quarta dentre as seis causas mais frequentes de morte nos Estados Unidos nos últimos 20 anos.<sup>6,7</sup> Lá, por exemplo, mais de dois milhões de pessoas são hospitalizadas<sup>8</sup> e pelo menos 55.000 morrem por ano em decorrência da não resposta ao tratamento ou de EAM.<sup>9</sup> No Brasil, os dados ainda são escassos, e a FGx pode ser uma ferramenta de auxílio tanto no tratamento do paciente quanto na otimização dos gastos financeiros. Foi evidenciado que no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, 14% dos pacientes procuraram a emergência por EAM, e as classes de medicamentos mais envolvidas foram os antirretrovirais, os anticoagulantes, e os anti-hipertensivos. Daqueles que procuraram a emergência uma primeira vez, 20-30% retornaram. Os pesquisadores evidenciaram que o custo médio para tratar um paciente por EAM durante um ano foi de R\$ 2200,00, sendo o custo total de 18 milhões de reais.<sup>10</sup>

Em uma publicação recente, foi realizada uma estimativa nacional de casos de morbimortalidade relacionados ao uso de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS), utilizando dados do Datasus.<sup>11</sup> A estimativa foi de que dos 150 milhões de brasileiros que vão ao médico pelo menos uma vez ao ano, 86% saem com prescrição de algum medicamento. Os danos causados por medicamentos, além de graves do ponto de vista clínico, custam bilhões ao ano para o SUS: a cada real investido no fornecimento de medicamentos, o governo gasta cinco reais para tratar as morbidades relacionadas a eles. As mais onerosas são as causadas por reações adversas (39,3% dos gastos), a não adesão ao tratamento (36,9%) e o uso de doses que não são as habitualmente recomendadas (16,9%). Metade dos casos poderia ser evitado com uma supervisão mais cuidadosa e efetiva dos diferentes tratamentos. Por fim, 60 bilhões por ano foi a estimativa de gastos no sistema de saúde público brasileiro com a morbimortalidade relacionada ao uso de medicamentos (30% do orçamento inicial do SUS).<sup>11</sup>

### Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Genes; Hereditariedade; Genoma; Perfil Genético; Farmacogenética; Biotransformação; Tratamento Farmacológico/eventos adversos; Saúde Pública.

**Correspondência:** Ricardo Stein •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Serviço de Fisiatria/Térreo. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil  
E-mail: kuqui.r@gmail.com

Artigo recebido em 04/03/2020, revisado em 02/04/2020, aceito em 10/06/2020

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200151>

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo, contribuindo significativamente para o crescente ônus econômico na área da saúde. Em 2016, 31% de todas as mortes no mundo (17,9 milhões) foram causadas por DCVs; aproximadamente 555 bilhões de dólares foram gastos nos Estados Unidos, e as previsões informam que esses custos aumentem para US\$ 1,1 trilhão no ano 2035.<sup>12</sup>

Por essas razões, os exames de FGx, os quais são mais difundidos em países como Estados Unidos, Espanha e Canadá, vêm ganhando espaço no Brasil, tendo potencial de modificar para melhor a relação medicamento-médico-paciente. Com o auxílio da FGx, o médico poderá ter mais segurança e assertividade ao prescrever o medicamento adequado e a dose correta, já que possuirá informações importantes sobre o perfil genético do paciente, sem deixar de levar em conta outros fatores importantes relacionados ao indivíduo que está sendo tratado.<sup>13</sup> Assim, a DCV está na vanguarda da terapia guiada por FGx, sendo interessante que os cardiologistas estejam atentos para as informações relativas a essa área do conhecimento.

Sabemos que existem várias classes de medicamentos para reduzir o risco de DCV, como também existe uma variação significativa na resposta ao tratamento.<sup>14</sup> Além da variação que pode ser atribuída a diversas características sociodemográficas, há determinantes genéticos da droga, assim como respostas que podem afetar a maneira como as drogas são metabolizadas, absorvidas e distribuídas.<sup>1,14-16</sup> Portanto, dados genéticos podem ser usados para identificação e avaliação das respostas a doses de drogas, controle de efeitos colaterais e também para previsão de resultados.<sup>17-19</sup> Nos últimos anos, devido ao desenvolvimento na clonagem de genes, na genotipagem e no sequenciamento de DNA, a FGx emerge como um componente útil. O conhecimento atual pode ser aplicado em um gene individual, em uma área terapêutica ou em medicamento específico: a) uso de testes FGx para prever a dose individual de medicamento; b) uso de testes FGx para prever a ausência de resposta a um medicamento; e c) uso de testes FGx para prever indivíduos com sério risco de toxicidade se um medicamento for prescrito ou administrado.

Várias diretrizes clínicas nessa área do conhecimento estão disponíveis, sendo as principais delas: o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC),<sup>20</sup> o *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG),<sup>21</sup> o *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* (CPNDS),<sup>22</sup> o *Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique* (GPCO/Unicancer),<sup>23</sup> o *Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière* (RNPGx),<sup>24</sup> e o *American College of Rheumatology* (ACR).<sup>25</sup>

### Um Pouco de História

Um das primeiras terapias baseadas em uma mutação específica, que mudaram significativamente o prognóstico de doenças, são o trastuzumab no câncer de mama HER-2 positivo e o imatinibe na leucemia mieloide crônica.<sup>26,27</sup> Desde então, a oncologia aposta progressivamente na utilização da informação genética, e atualmente esta serve para pautar a decisão terapêutica, tendo incluído o teste genômico em 39% dos ensaios clínicos de oncologia em 2018.<sup>28</sup> Além da oncologia, inúmeras outras áreas identificaram ou aprimoraram tratamentos baseados em variações

genéticas. Para a fibrose cística já foram identificadas mais de 100 mutações causadoras, o que, apesar de dificultar o desenvolvimento de tratamento específico para cada variante, possibilitou o agrupamento dos seus subtipos que parecem responder a tratamentos semelhantes.<sup>29</sup>

Os avanços da medicina genômica não se limitam apenas a drogas que agem a nível proteico. Técnicas como o CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) – uma região especializada do DNA – são usadas para silenciar genes e evitar o desenvolvimento de doenças em embriões e/ou modificar genes relacionados à doença em adultos.<sup>30</sup> Essas técnicas são parte do que se conhece como terapia genética e, apesar de estarem em fase embrionária, são esperadas como alternativas potencialmente revolucionárias.

### Metabolização de Medicamentos

As principais diretrizes de FGx usam termos de consenso que visam facilitar a aplicação clínica dos resultados genéticos e harmonizar o relatório entre os diferentes laboratórios.<sup>31</sup> Essa classificação é distinta para diferentes tipos de genes, e leva em consideração a combinação de variantes detectadas no mesmo gene e sua “zigosidade”. Um exemplo é a classificação consensual do citocromo P450 2D6 (CYP2D6), uma das principais enzimas do metabolismo de medicamentos, que está envolvida no metabolismo de aproximadamente 25% dos medicamentos comercializados. Os pacientes podem ser classificados em quatro fenótipos em relação ao seu perfil de metabolização dos medicamentos: a) metabolizadores lentos, b) metabolizadores intermediários, c) metabolizador rápido, e d) metabolizadores ultrarrápidos, detalhados a seguir:

#### • Metabolizadores Lentos

Os pacientes apresentam uma quebra muito lenta dos medicamentos, tornando os efeitos colaterais mais pronunciados. Os indivíduos deste grupo geralmente são portadores de dois alelos com variantes que provocam redução, ou mesmo inatividade da enzima. Ainda, as doses padrão de certos medicamentos podem não funcionar como esperado. Até 15% da população se encaixa neste subgrupo.<sup>32</sup>

#### • Metabolizadores intermediários

Os metabolizadores intermediários podem de alguma forma afetar a quebra dos medicamentos, causando efeitos semelhantes aos metabolizadores lentos, mas não de forma tão pronunciada.<sup>33</sup>

#### • Metabolizadores rápidos

Estes indivíduos possuem uma taxa do metabolismo tida como “normal”. A medicação provavelmente funcionará conforme o planejado, e essas pessoas utilizarão as doses recomendadas na bula dos remédios.<sup>34</sup>

#### • Metabolizadores ultrarrápidos

Os pacientes desse grupo metabolizam os medicamentos muito rapidamente, pois possuem alelos que produzem

## Artigo de Revisão

enzimas com elevada atividade ou apresentam cópias extras de alelos (ex.: duplicações ou triplicações do gene).<sup>35</sup>

O gene CYP2D6, especificamente, é responsável pelo metabolismo em cerca de 25% dos medicamentos prescritos,<sup>36</sup> e possui alelos que podem causar os quatro tipos de metabolismo descritos anteriormente.<sup>37</sup> Estes alelos têm uma prevalência que varia de acordo com a etnia. Por exemplo, um dos principais alelos não funcionais conhecidos, o CYP2D6\*4, tem prevalência estimada de 25% em indivíduos caucasianos; já o alelo CYP2D6\*10 e CYP2D6\*17 (ambos de função reduzida) são mais comuns em africanos e asiáticos, com uma frequência alélica de aproximadamente 40%.<sup>38</sup>

### Ensaio Clínico Randomizados

Diversos estudos vêm sendo realizados nos últimos anos para testar o papel da FGx na prática clínica. Em um ensaio clínico randomizado (ECR),<sup>39</sup> 1.956 pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foram divididos em dois grupos. O primeiro foi rastreado prospectivamente quanto à presença do alelo HLA-B\*5701 e, aqueles positivos, não receberam o antirretroviral abacavir. O outro grupo recebeu tratamento padrão com abacavir sem rastreamento prospectivo quanto à presença de HLA-B\*5701 (grupo controle). A incidência de hipersensibilidade ao medicamento foi menor no grupo que passou pelo rastreamento genético (3,4%) em comparação ao grupo controle (7,8%). Este resultado levou a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos a incluir a exigência do teste FGx na bula do medicamento.<sup>39</sup> Mais recentemente, o estudo de Smith et al.<sup>40</sup> evidenciou redução de 30% na intensidade de dor em usuários crônicos de opioide quando a terapia era guiada pela presença da variante no gene CYP2D6.<sup>40</sup> Uma meta-análise, incluindo cinco ECRs, encontrou 1,71 mais chance de remissão de sintomas em pacientes recebendo terapia guiada por genotipagem quando comparada à terapia usual.<sup>41</sup>

Focando na área de DCVs, os estudos mais numerosos são relacionados aos antiagregantes plaquetários e aos anticoagulantes. Após observações retrospectivas de que a presença de variantes genéticas classificadas como perda de função apresentava impacto nos efeitos do clopidogrel, iniciativas surgiram para avaliar o benefício de incluir o teste de forma rotineira. Investigadores da *Implementing Genomics in Practice* (IGNITE) evidenciaram em um grupo de 1.815 pacientes, maior taxa de eventos cardiovasculares naqueles com variantes de perda de função do gene CYP2C19 e em uso de clopidogrel, comparado com antiplaquetários alternativos, como o prasugrel ou o ticagrelor (hazard ratio [HR] 2,26, intervalo de confiança [IC] 95% 1,18-4,32;  $p=0,013$ ).<sup>42</sup> Outro ECR mostrou diminuição importante nos eventos coronarianos tardios com a implementação da estratégia FGx para uso do clopidogrel.<sup>43</sup>

Já em relação à varfarina, a maioria dos estudos avaliou variantes genéticas ligadas ao seu metabolismo nos genes CYP2C9 e VKORC1. O *European Pharmacogenetics of anticoagulant therapy* (EU-PACT) mostrou que, guiando a terapia pelo teste genético, houve aumento significativo no tempo em que os pacientes mantinham-se com um INR (*International Normalized Ratio*) dentro da faixa terapêutica (2,0-3,0).<sup>44</sup> Mais recentemente, o estudo *Genetics Informatics*

*Trial of Warfarin to Prevent Deep Vein Thrombosis* (GIFT) mostrou diminuição de sangramentos significativos, tromboembolismo venoso e morte no período perioperatório em pacientes com terapia guiada por FGx para cirurgias eletivas de implante de próteses de quadril e de joelho.<sup>45</sup> Ambos os estudos citados relacionados à varfarina incluíram uma população majoritariamente branca e, por isso, há a necessidade de se incluir variantes do CYP2C9 mais comuns em populações de ascendência africana para obtenção de resultados mais acurados relacionados a esse grupo populacional. Por sua vez, o maior dos estudos da varfarina, o *Clarification of Optimal Anticoagulation Through Genetics* (COAG) mostrou-se diferente dos demais e relatou não haver diferença em se iniciar terapia com varfarina guiada por informação clínica ou guiada pela pesquisa de variantes do gene CYP2C9, as quais são muito mais comuns em população de ascendência europeia, em uma coorte composta apenas por 27% de afro-americanos.<sup>46</sup> Por outro lado, e considerando o custo-benefício relacionado ao uso da varfarina e do clopidogrel, uma revisão sistemática recente que incluiu 31 ECRs mostrou que, comparado à terapia padrão, o teste FGx foi superior em 81% das vezes.<sup>13</sup>

Paralelamente aos estudos de medicamentos isolados, o conceito de teste preventivo vem crescendo e apresentando algumas evidências de benefício. Em 2012, Schildcrout et al.<sup>47</sup> mostraram, em uma coorte de 52.942 pacientes em cuidado domiciliar, uma exposição de 64,8% a pelo menos um medicamento de mecanismo influenciado por variantes genéticas. Os autores estimaram em 398 o número de eventos adversos potenciais que poderiam ter sido evitados com a genotipagem preventiva. Já o estudo do genótipo de 44.000 participantes do biobanco da Estônia mostrou que 99,8% desses indivíduos tinham genótipo associado a um risco aumentado a pelo menos uma medicação.<sup>48</sup> Com resultados concordantes, o protocolo RIGHT (*'Right Drug, Right Dose, Right Time Using Genomic Data to Individualize Treatment'*) criado pela clínica Mayo/iniciativa eMERGE, sequenciou painel incluindo os genes SLCO1B1 (membro da família do transportador de ânions orgânicos transportadores de soluto 1B1), CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 e CYP2D6. Eles identificaram em 99% dos 1.013 indivíduos pelo menos uma variante de risco para uso de algum medicamento.<sup>49</sup>

Nos Estados Unidos, medicamentos com recomendações relacionadas à FGx perfazem 18% de todas as prescrições<sup>50</sup> e 30% dos medicamentos com alto risco FGx mais prescritos representam 738 milhões de prescrições por ano.<sup>51</sup> Tais informações vão à direção de que parece existir um impacto positivo do teste FGx preventivo, não apenas pelo aumento da eficácia terapêutica e custo-benefício, mas também pelo seu potencial de evitar EAMs. Além dos dados já mencionados, um estudo holandês também mostrou benefício pela redução de 73% para 28% no risco de na taxa de intoxicação por fluoropirimidinas em pacientes com dose guiada por genotipagem, além da redução das mortes induzidas pelo medicamento de 10% para 0%.<sup>52</sup>

### Importância da Farmacogenômica

Nos últimos anos a FGx surgiu como uma área de grande interesse e entusiasmo, pois lida fundamentalmente com a

chamada “medicina personalizada”, levando em consideração a influência da variação genômica dos pacientes sobre suas respostas às medicações.<sup>53</sup>

Diferentes são os benefícios que podem ser alcançados com o advento da FGx, a citar:

- Aumento no poder da terapia e redução na probabilidade de intoxicação;
- Tratamentos iniciados no momento mais apropriado.

Além disso, a FGx pode contribuir para redução geral no custo dos cuidados de saúde, conforme apresentado na Figura 1. É importante mencionar que quase 200 mil mortes/ano na Europa são relacionadas aos EAM, com um custo de aproximadamente 80 bilhões de euros.<sup>54</sup>

Estima-se que uma boa parcela dos pacientes não apresenta respostas consideradas satisfatórias aos medicamentos.<sup>55,56</sup> Nesse sentido, a FDA recomenda, por exemplo, que testes FGx sejam realizados antes da quimioterapia com a droga mercaptopurina – utilizada comumente para pacientes com alguns tipos de leucemia aguda.<sup>57</sup> Tal recomendação baseia-se no fato de que, como esta droga pode causar efeitos colaterais graves e aumentar o risco de infecção a depender da variante genética do indivíduo, a terapia pode não surtir o efeito desejado.

O *Genomics and Targeted Therapy Group*, um braço do departamento de Farmacologia Clínica da FDA, tem como objetivo garantir a aplicação apropriada das estratégias FGx

por meio das suas funções de revisão regulatória, pesquisa, desenvolvimento de diretrizes e educação profissional. Parte desse trabalho incluiu a criação de uma tabela agrupando as orientações farmacológicas das 161 drogas, que até o momento contém informações genômicas em seus rótulos. Sua última atualização traz números expressivos de biomarcadores associados a drogas em diversas áreas da medicina, inúmeras delas amplamente utilizadas na prática clínica<sup>58</sup> (Tabela 1).

Por fim, espera-se que, em breve, a FGx seja mais acessível e que a sua utilização consciente possa contribuir para que os médicos prescrevam as medicações com maior “acurácia” e os pacientes possam recebê-las com maior chance de sucesso terapêutico aliado ao menor risco de EAM.

### Associação entre Variantes Genéticas e Respostas aos Medicamentos na Doença Cardiovascular

É de amplo conhecimento que fatores como idade, comorbidades, peso, bem como aqueles demográficos, podem contribuir para diferenças significativas nas respostas a uma mesma terapia farmacológica, bem como ao desenvolvimento de EAM.<sup>59,60</sup> Nesse contexto, a variação genética pode representar um pilar fundamental para esse desfecho. Acredita-se que muitas mortes ao redor do mundo poderiam ter sido evitadas se o médico tivesse conhecimento prévio do perfil FGx dos pacientes, e pudesse empregar a medicação em doses corretas para aquele indivíduo.<sup>61</sup> Pacientes com um mesmo diagnóstico (por exemplo, infarto agudo do miocárdio)

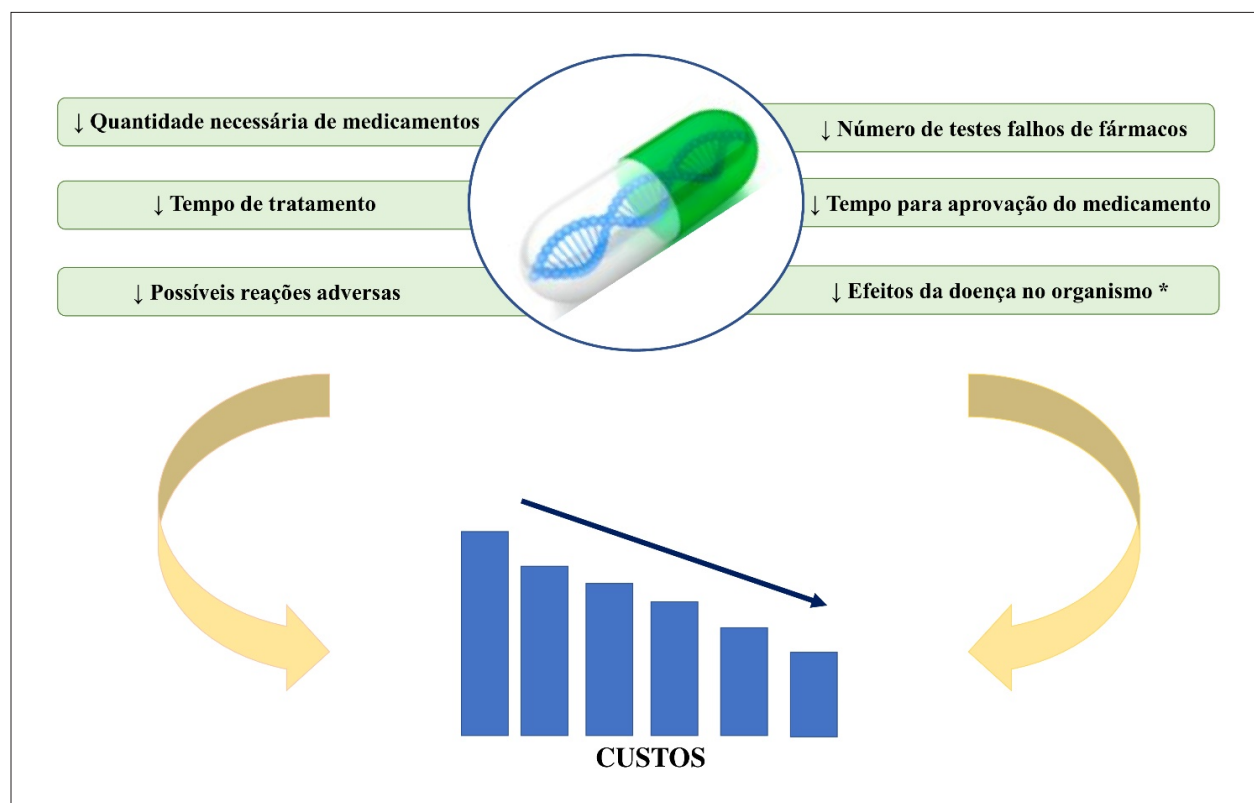


Figura 1 – Vantagens da Farmacogenômica e Possível Redução nos Custos à Saúde. \*Através da possibilidade de uma detecção mais precoce.

## Artigo de Revisão

**Tabela 1 – Relação do número de biomarcadores genômicos descritos no rótulo de medicações em diversas especialidades médicas com base na tabela fornecida pelo Food and Drug Administration**

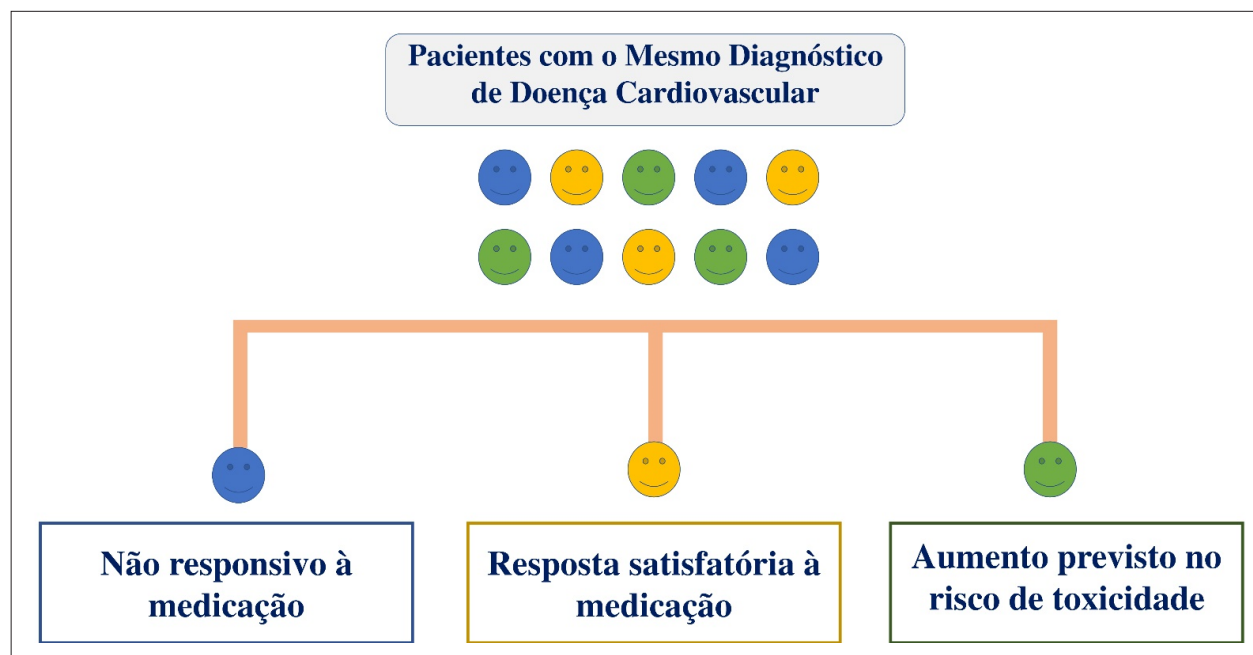
| Área                        | Biomarcadores |
|-----------------------------|---------------|
| Oncologia                   | 167           |
| Infectologia                | 35            |
| Psiquiatria                 | 34            |
| Neurologia                  | 29            |
| Hematologia                 | 25            |
| Anestesiologia              | 23            |
| Cardiologia                 | 22            |
| Gastroenterologia           | 17            |
| Reumatologia                | 11            |
| Pneumologia                 | 10            |
| Endocrinologia              | 7             |
| Erros inatos do metabolismo | 7             |
| Urologia                    | 5             |
| Dermatologia                | 4             |
| Toxicologia                 | 2             |
| Transplante                 | 1             |

são normalmente tratados da mesma maneira, embora suas respostas à terapia medicamentosa possam ser distintas. A “terapia sob medida” pode reduzir os EAMs e aumentar as taxas de eficácia, conforme ilustrado na Figura 2. Por exemplo, há uma enorme variação na dose diária necessária de um dos anticoagulantes mais utilizados na prática clínica, a varfarina, podendo variar em até 20 vezes.<sup>62</sup> Por sua vez, o propranolol (betabloqueador) pode ter a sua dose variando em até 40 vezes a depender de qual paciente esteja recebendo a droga.<sup>60</sup> Alguns fármacos utilizados em larga escala na prática clínica do cardiologista, os quais podem ter importantes associações genéticas, são apresentados na Tabela 2.

### Varfarina

A varfarina é um fármaco pertencente à classe dos antagonistas da vitamina K, e vem sendo utilizada em grande escala na prevenção de eventos trombóticos.<sup>63</sup> Evidências sugerem que a resposta do indivíduo à varfarina, bem como a outros antagonistas da vitamina K, pode ser influenciada de forma importante por variações genéticas na enzima hepática do citocromo P450 (CYP2C9) e na Subunidade 1 do complexo Epóxido Redutase da Vitamina K (VKORC1), alvo para estes fármacos,<sup>64,65</sup> além de polimorfismos no membro 2 da subfamília F e família 4 do citocromo P450 4 (CYP4F2).<sup>66</sup> Foi demonstrado que variações nos alelos CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 diminuíram a atividade enzimática da CYP2C9 e inibiram o metabolismo anticoagulante,<sup>67</sup> enquanto o polimorfismo VKORC1- 1639G>A parece ter influência na resposta farmacodinâmica aos antagonistas da vitamina K.<sup>68</sup> Devido a essas observações, a FDA apontou a necessidade de informações FGx na bula da varfarina.

Na prática, os portadores heterozigotos dos alelos de



**Figura 2 – Potenciais Aplicações Clínicas da Farmacogenômica. Adaptado de Johnson, 2003.<sup>99</sup>**

Tabela 2 – Associação entre genes e medicamentos

| Genes          | Medicamentos         | Classe                                 | Variante gênica associada                     | Efeito associado ao alelo                                                           |
|----------------|----------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| CYP2C9, VKORC1 | Varfarina            | Antagonista da vitamina K              | CYP2C9*2 (p.Arg144Cys; rs1799853)             | Depuração reduzida de medicamentos; necessidade de dose reduzida                    |
|                |                      |                                        | CYP2C9*3 (p.Ile359Leu; rs1057910)             | Depuração reduzida de medicamentos; necessidade de dose reduzida                    |
|                |                      |                                        | VKORC1 (-1639G>A; rs9923231)                  | ↑ Sensibilidade a medicamentos; necessidade de dose reduzida                        |
| CYP2C19        | Clopidogrel          | Inibidor do receptor P2Y <sub>12</sub> | CYP2C19*2 (c.681G>A; rs4244285)               | ↑ Risco de eventos cardiovasculares; perda de função; menor efeito antiplaquetário. |
|                |                      |                                        | CYP2C19*17 (c.-806C>T; rs12248560)            | ↑ Sensibilidade à medicação; ganho de função; ↑ Risco de sangramento                |
| SLCO1B1        | Sinvastatina         | Inibidor da HMG-CoA redutase           | SLCO1B1*5 (p.Val174Ala; rs4149056)            | ↑ Risco de desenvolvimento miopatia ou rabdomiólise                                 |
| ADRB1          | Atenolol, metoprolol | Betabloqueador                         | ADRB1 (p.Ser49Gly; rs1801252)                 | Melhor controle da PA; ↑ FEVE                                                       |
|                |                      |                                        | ADRB1 (p.Arg389Gly; rs1801253)                |                                                                                     |
| CES1           | Dabigatrana          | Anticoagulante de ação direta          | CES1 (G143E, rs71647871)                      | ↓ Metabolismo do medicamento e seus metabólitos                                     |
| ITGB3          | Aspirina             | Antiagregante plaquetário              | ITGB3 (P1 <sup>A1/A2</sup> [T1565→C], rs5918) | ↓ Efeito antiplaquetário                                                            |

PA: Pressão arterial; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CYP2C9: Citocromo P450 2C9; VKORC1: Subunidade 1 do complexo Epóxido Redutase da Vitamina K; CYP2C19: P450 2C19; SLCO1B1: Membro da família do transportador de ânion orgânico transportador de soluto 1B1; CYP4F2: Citocromo P450, família 1, subfamília A, polipeptídeo 2; ADRB1: Adrenoceptor Beta 1; CYP11B2: Citocromo P450, família 11, subfamília B, polipeptídeo 2; FUT4: Fucosiltransferase 4; CES1: Carboxilesterase 1; ITGB3: Integrina beta-3.

função reduzida CYP2C9\*2 ou CYP2C9\*3 podem necessitar de uma dose reduzida de varfarina em cerca de 30% e 47%, respectivamente, enquanto os portadores homozigotos CYP2C9\*3 podem necessitar reduções ainda maiores (~80%).<sup>69-71</sup> Por sua vez, a variante -1639 G>A do gene VKORC1 parece reduzir a expressão de proteínas, o que teoricamente representa uma dose menor de manutenção de varfarina em comparação com os não portadores desta variante.<sup>72</sup> Da mesma forma, combinações de algumas variantes associadas a um metabolismo extremo tornam mais difícil a obtenção de um INR terapêutico de maneira sistemática nesses pacientes.<sup>73</sup> Nesse cenário, as diretrizes do CPIC recomendam considerar um anticoagulante oral de ação direta (por exemplo, edoxabana).<sup>74</sup>

### Clopidogrel

Nos Estados Unidos, estima-se que mais de três milhões de indivíduos recebam anualmente prescrição de clopidogrel após a colocação de um *stent*.<sup>75</sup> Ele é um fármaco tienopiridínico do grupo dos antiagregantes plaquetários.<sup>76</sup> A resposta do indivíduo frente ao clopidogrel pode sofrer alteração, determinada pelo polimorfismo do CYP2C19.<sup>77</sup>

A variante de perda de função do CYP2C19\*2 foi associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, incluindo trombose de *stent* durante o tratamento com clopidogrel.<sup>78</sup> Mais especificamente, o alelo CYP2C19\*2 (rs4244285) causa perda de função e foi associado à redução

na atividade antiagregante do medicamento.<sup>79</sup> Além disso, portadores do alelo CYP2C19 \*3 (rs4986893) também têm respostas reduzidas ao clopidogrel e uma taxa mais alta de eventos cardiovasculares adversos recorrentes em comparação com não portadores.<sup>80,81</sup> É importante mencionar que as frequências dos alelos CYP2C19 \*2 e CYP2C19 \*3 são mais altas nas populações asiáticas, sugerindo que estes indivíduos têm maior probabilidade de serem resistentes à terapia com esta droga.<sup>82</sup> Em contraste, o alelo CYP2C19\*17 (rs3758581) promove ganho de função e tem sido associado ao aumento da atividade enzimática e à melhor inibição das plaquetas. Os portadores da variante CYP2C19\*17 foram denominados metabolizadores ultrarrápidos.<sup>83</sup>

A raça parece ser outro fator com papel importante nesse cenário. Cresci et al.<sup>84</sup> compararam o efeito do polimorfismo do CYP2C19 sobre eventos CVs adversos entre pacientes com infarto agudo do miocárdio em caucásianos e afro-americanos tratados com clopidogrel. Foi observado que o alelo CYP2C19\*2 teve associação significativa com aumento da taxa de mortalidade em um ano e a uma tendência no aumento na incidência de infarto do miocárdio recorrente em caucásianos. Já o alelo CYP2C19\*17 foi associado a um aumento na mortalidade em um ano e a um risco aumentado de sangramento em afro-americanos. É importante mencionar que pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea que possuem pelo menos um alelo CYP2C19\*2 podem apresentar maior risco de trombose de *stent*. Em um ECR,<sup>85</sup> aproximadamente 2.500 pacientes foram

## Artigo de Revisão

pré-tratados uniformemente com 600 mg de clopidogrel. Os portadores do alelo CYP2C19\*2 apresentaram um aumento significativamente maior na incidência de trombose de *stent* em 30 dias, quando comparados com os portadores do alelo CYP2C19 de tipo selvagem.<sup>85</sup> Nessa mesma linha, a meta-análise conduzida por Mega et al.,<sup>86</sup> que arrolou estudos com pacientes mais complexos e em tratamento agressivo, encontrou um risco aumentado de trombose de *stent* quando o alelo \*2 foi identificado pela FGx.

Apesar dessas evidências, uma revisão sistemática com meta-análise abrangendo 15 estudos não corroboraram com tais achados, não indicando uma influência clara dos polimorfismos do gene CYP2C19 na eficácia clínica do clopidogrel,<sup>87</sup> sugerindo que o uso de regimes antiplaquetários individualizados guiados pelo genótipo CYP2C19 não devam ser realizados.

Na atualidade, o *American College of Cardiology* em conjunto com a *American Heart Association* também não recomenda testes de FGx de rotina para o CYP2C19.<sup>88</sup> No entanto, outra meta-análise mais recente demonstrou que os pacientes que se beneficiam do estudo FGx são aqueles com doença arterial coronária que são submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica percutânea.<sup>89</sup> Nesse contexto, o CPIC recomenda formalmente que pacientes com síndrome coronária aguda, ou ainda, aqueles submetidos à intervenção coronária percutânea, sejam submetidos ao teste FGx. O CPIC enfatiza que aqueles que possuem uma ou duas cópias do alelo com perda de função devem receber agentes antiplaquetários alternativos (como prasugrel ou ticagrelor), a fim de reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos.<sup>90</sup> Por outro lado, outras populações de pacientes (por exemplo, fibrilação atrial), nas quais o uso do clopidogrel é mais discutível, o painel FGx não está indicado.

Claassens et al.<sup>91</sup> realizaram um ECR recente para avaliar os resultados da terapia antiplaquetária guiada pelo genótipo CYP2C19 em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. Os pacientes foram alocados para receberem tratamento guiado por genótipo – pacientes sem variantes de perda da função CYP2C19 receberam clopidogrel e pacientes com variantes receberam terapia padrão (prasugrel ou ticagrelor). Não foi observada nenhuma diferença entre os grupos quanto à incidência de eventos trombóticos. Dessa forma, uma estratégia guiada por FGx foi não inferior à abordagem descrita como padrão (prasugrel ou ticagrelor), a qual é muito mais cara e que apresentou maior incidência de sangramento.<sup>91</sup>

Recentemente, os resultados do ECR TAILOR PCI foram apresentados. Este estudo avaliou uma estratégia guiada por genótipo (n = 2.652) versus terapia padrão (n = 2.650) em pacientes com doença arterial coronariana estável ou instável submetidos à intervenção coronária percutânea com objetivo de orientar a terapia antiplaquetária. No grupo randomizado para estratégia guiada por genótipo, os pacientes submetidos à genotipagem receberam ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia (portadores de um alelo CYP2C19 \*2 ou \*3) ou clopidogrel 75 mg diariamente. No grupo denominado terapia padrão, os sujeitos receberam 75 mg de clopidogrel diariamente e passaram por genotipagem somente após 12 meses. O desfecho primário era composto por morte cardiovascular,

infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose de *stent* ou isquemia recorrente em 12 meses. O desfecho primário e a incidência de sangramento não foram diferentes entre os grupos de tratamento. Entretanto, cabe ressaltar a redução de 34% nesses eventos em um ano, bem como uma redução significativa de 40% no número total de eventos por paciente no braço guiado por FGx. Por fim, uma análise post hoc encontrou uma redução de aproximadamente 80% na taxa de eventos adversos nos primeiros três meses de tratamento nos pacientes randomizados para terapia guiada por genótipo.<sup>92,93</sup>

### Betabloqueadores

Essa classe de drogas é amplamente utilizada para o tratamento de arritmias cardíacas, angina, infarto do miocárdio e hipertensão.<sup>94</sup> Os genes associados à resposta inter individual do betabloqueador incluem o CYP2D6, o adrenoceptor beta 1 (ADBR1), o adrenoceptor beta 2 (ADBR2) e o receptor quinase 5 acoplado à proteína G (GRK5).<sup>95</sup> Por exemplo, alguns betabloqueadores, incluindo propranolol e o metoprolol, são metabolizados pelo CYP2D6, e a perda de função desta variante é muito comum.<sup>34</sup> Por sua vez, evidências sugeriram que pacientes hipertensos portadores do alelo Arg389 tipo selvagem homozigoto obtiveram três vezes maior redução da pressão arterial diastólica diurna com o uso do metoprolol quando comparados aos portadores do alelo Gly389.<sup>96</sup> Embora com resultados ainda não tão consistentes, pacientes que são homozigotos do haplótipo Arg389 do ADBR1 parecem apresentar uma resposta mais satisfatória a toda a família dos betabloqueadores, apresentando melhor fração de ejeção do ventrículo esquerdo quando comparados aos portadores do alelo Gly389.<sup>97</sup>

Em relação à cor da pele, a frequência mais alta do alelo Gly389 em afroamericanos em comparação com os brancos pode ser uma explicação plausível para sua resposta reduzida aos betabloqueadores. Embora etnia e polimorfismos da ADBR1 tenham sido relatados como preditores independentes de resposta ao betabloqueador,<sup>98</sup> outros estudos prospectivos elucidando os papéis dessas variantes genéticas nas respostas étnico-específicas são justificados.

Assim, no cenário da insuficiência cardíaca, ainda não há recomendações para o uso de informações FGx que visem orientar o uso de betabloqueadores.

### Estatinas

As estatinas são uma classe de fármacos que têm como alvo a inibição da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase). Elas visam reduzir os níveis sanguíneos de colesterol, especialmente o LDL.<sup>99</sup> Em conjunto com mudanças no estilo de vida, as estatinas são consideradas como terapia de primeira linha para prevenção primária e, especialmente secundária, de DCVs. Esses fármacos, por outro lado, apresentam uma ampla variabilidade interindividual na extensão da redução do LDL, explicada, em parte, por fatores ambientais e genômicos.<sup>100</sup> Dessa forma, para que haja uma resposta mais eficaz, pode ser

necessário um ajuste de dosagem para cada indivíduo.

Recentemente, Licito et al.<sup>101</sup> avaliaram o perfil FGx relativo à dor neuromuscular em 76 pacientes portadores de diabetes tipo 2 e DCV prévia que estivessem em uso de fármacos antidiabéticos e anticolesterolêmicos, como a estatina. Foram estudadas diferentes variantes, tais como: SLCO1B1, ABCB1, ABCC8 e biotransformadores de drogas da família citocromo P450 (CYP), incluindo CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C8\*3 e CYP3A4\*22. Dos 35 pacientes tratados com estatinas, aproximadamente 17% apresentaram dor neuromuscular. A análise FGx mostrou ausência de correlação entre polimorfismos de genes candidatos e toxicidade, exceto para o alelo SLCO1B1 T521C. Assim, quando disponível, sugere-se a análise da variante SLCO1B1 T521C, permitindo que os médicos otimizem o tratamento prescrito, visando minimizar a dor neuromuscular e maximizar os benefícios da estatina.

Ainda, a variante mais significativamente associada ao gene SLCO1B1, c.521T>C, leva à diminuição da função de transporte do SLCO1B1, a qual pode reduzir a depuração das estatinas e aumentar chance de toxicidade do músculo esquelético. Uma meta-análise de nove estudos de caso-controle, englobando quase 4.500 pacientes, mostrou que indivíduos com o alelo variante C eram significativamente mais propensos a sofrer miopatia relacionada à estatina (CT + CC versus TT: odds ratio = 2,09; IC95% = 1,27-3,43).<sup>102</sup>

### Possíveis Barreiras à Implementação da Farmacogenômica

Graças ao avanço da tecnologia e das técnicas de sequenciamento, o custo da avaliação FGx diminuiu significativamente nos últimos anos (Lei de Moore), facilitando seu uso na prática clínica; porém, o custo relativamente elevado ainda representa uma barreira para a implementação mais ampla dessa ferramenta. Além disso, uma possível falta de familiaridade dos profissionais da saúde, a ausência de uma plataforma padronizando a investigação e o pensamento acadêmico e, de uma forma geral, o fato de que o volume de estudos que demonstram os benefícios da FGx ainda é insuficiente, são fatores que contribuem para uma baixa aceitação por parte da comunidade científica da inclusão de testes FGx na prática clínica.

No entanto, esforços para contornar esses obstáculos ocorrem atualmente de forma global e contam com estudos de grandes proporções,<sup>103</sup> tais como, o *UK's 100.000 Genomes Project*<sup>104</sup> e o *PREemptive Pharmacogenomic testing for prevention of Adverse drug REactions* (PREPARE),<sup>105</sup> o qual conta com a participação de sete países na Europa. No outro lado do Atlântico Norte, nos Estados Unidos, o *Electronic Medical Records and Genomics* (eMERGE),<sup>106</sup> o *Network and the Implementation of Genomics in Practice* (IGNITE),<sup>107</sup> e o *Clinical Sequencing Evidence Generating Research Consortium*,<sup>108</sup> são parte de uma série de projetos custeados pelo *National Human Genome Research Institute*, sendo estimado um investimento na pesquisa genética de pelo menos US\$ 775 milhões no período de 2007-2022. Na Ásia, o programa *South East Asian Pharmacogenomics Research Network* (SEAPharm) inclui cinco países para conduzir estudos de FGx.<sup>109</sup> De forma geral, estes estudos

visam definir, gerar e analisar evidências sobre a utilidade clínica do sequenciamento genômico para guiar terapia, custo-eficácia e o valor de sua implementação de forma vasta na prática médica. Dos resultados já obtidos, uma revisão que incluiu 44 avaliações de custo-benefício, mostrou que 30% delas mostrou custo-efetividade e 27% evidenciou até redução de custos,<sup>110</sup> o que contribui para uma perspectiva otimista para o futuro da FGx.

Entre inúmeras contribuições das iniciativas globais para a expansão da FGx na prática clínica, vale destacar um de seus aspectos cruciais: a educação e o treinamento dos profissionais de saúde e a promoção e estímulo ao investimento em tecnologia nos centros de pesquisa e assistência. Além da contribuição com a literatura, os projetos promovem o treinamento de pessoas para a prática adequada da medicina genômica, a qual exige a adoção de atitudes básicas que talvez sejam menos relevantes em outras especialidades. Exemplos são a inclusão da família do paciente no aconselhamento e no plano de tratamento, além da confidencialidade que assegura o uso de informações genéticas com propósitos exclusivamente assistenciais (evitando seu uso inapropriado para imposição da lei, seguros, marketing ou relação empregatícia). A educação e treinamento têm papel central para a aceitação da medicina genômica na prática clínica, e a aceitação por sua vez é ponto chave para sua implementação. O esforço para geração de dados contribui significativamente, mas a disposição e engajamento dos profissionais da área da saúde que almejam a excelência da assistência médica são indispensáveis. A dimensão e o progresso dos esforços e investimentos que ocorrem globalmente deixam clara a relevância e o potencial atribuídos à medicina genômica, que já pode ser considerada parte da prática médica de alta qualidade e um dos pilares da medicina de precisão.

### Considerações Finais

1) Áreas de consenso: o teste FGx pode ser útil para o uso otimizado de diversos medicamentos, permitindo uma maior segurança farmacológica;

2) Áreas de controvérsia: se os testes FGx devem ser aplicados mais amplamente, inclusive na prescrição de certos medicamentos em que o benefício geral é menos claro, permanece controverso;

3) Área de crescimento: cada vez mais, as informações pessoais sobre genótipos são disponibilizadas diretamente ao consumidor. Isso provavelmente aumentará a demanda por prescrição personalizada, significando que os prescritores precisam levar em consideração as informações FGx. Como exemplo, podemos citar o Projeto 100.000 genomas. Este impressionante projeto fornecerá sequências genômicas completas que podem fazer parte de um prontuário médico do paciente. Esta informação parece ser de grande valor na prescrição personalizada;

4) Áreas oportunas para o desenvolvimento de pesquisas: desenvolvimento de novos medicamentos visando fatores de risco genéticos específicos para doenças. Estes podem ser prescritos para aqueles com genótipo de risco. É provável que as informações FGx estejam disponíveis rotineiramente no futuro, especialmente em ambientes tecnologicamente

avançados. Isso poderia influenciar a prescrição de uma variedade de medicamentos além daqueles para os quais, atualmente, são necessários testes antes da prescrição.

### Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Stein R; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Stein R, Beuren T, Cela LR, Ferrari F; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Stein R, Beuren T, Ferrari F.

### Referências

- Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348(6):529-37.
- Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(9):739-48.
- Mukherjee D, Topol EJ. Pharmacogenomics in cardiovascular diseases. *Curr Probl Cardiol*. 2003;28(5):317-47.
- Norton RM. Clinical pharmacogenomics: applications in pharmaceutical R&D. *Drug Discov Today*. 2001;6(4):180-185.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G (2007) Rang & Dale's Pharmacology. Churchill Livingstone/Elsevier.
- Destenaves B, Thomas F. New advances in pharmacogenomics. *Curr Opin Chem Biol*. 2000;4(4):440-4.
- Pirazzoli A, Recchia G. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: are they still promising? *Pharmacol Res*. 2004;49(4):357-61.
- Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Farmacogenética: Princípios, Aplicações e Perspectivas. Medicina, Ribeirão Preto. 2006;39(4):515-21.
- Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Curtin SC, Arias E. Deaths: Final Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep*. 2017;66(6):1-75.
- Freitas, GRM. Ensaios Sobre os Custos da Morbidade e Mortalidade Associada ao Uso de Medicamentos no Brasil. 2017. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.
- de Freitas GRM, Neyeloff JL, Balbinotto Neto G, Heineck I. Drug-Related Morbidity in Brazil: A Cost-of-Illness Model. *Value Health Reg Issues*. 2018;17:150-7.
- American Heart Association. CARDIOVASCULAR DISEASE: A COSTLY BURDEN FOR AMERICA PROJECTIONS THROUGH 2035. 2019. [Cited in 2020 FEB 23]. Available from: <<https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/10/Cardiovascular-Disease-A-Costly-Burden.pdf>>.
- Zhu Y, Swanson KM, Rojas RL, Wang Z, St Sauver JL, Visscher SL, et al. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases. *Genet Med*. 2019;22(3):475-86.
- Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease--implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev*. 2013;65(3):987-1009.
- Peters BJM, Klungel OH, de Boer A, Ch Stricker BH, Maitland-van der Zee AH. Pharmacogenetics of cardiovascular drug therapy. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2009;6(1):55-65.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348(6):538-49.
- Lee MS, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. Personalized medicine in cardiovascular diseases. *Korean Circ J*. 2012;42(9):583-91.
- Joyner MJ. Precision medicine, cardiovascular disease and hunting elephants. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(6):651-60.
- King KR, Grazette LP, Paltoo DN, McDevitt JT, Sia SK, Barrett PM, et al. Point-of-care technologies for precision cardiovascular care and clinical research: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1(1-2):73-86.
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. 2019 [Cited in 2020 Feb 20] Available from: <https://cpicpgx.org/>
- DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group. 2020. [Cited in 2020 Feb 20] Available from: <<https://www.pharmgkb.org/page/dpwg>>.
- DPWG. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety. 2020. [Cited in 2020 Feb 21]. Available from: <<https://www.pharmgkb.org/page/cpnds>>.
- Le Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO). 2020. Disponível em: <<http://www.unicancer.fr/la-recherche-unicancer/les-groupes-transversaux/groupe-pharmacologie-clinique-oncologique-gpco>>. Acesso em: 10 Fev, 2020.
- Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Lorient MA; Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique: niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie*. 2017;72(2):175-183.
- GUIDELINE SUMMARIES. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. 2020. Disponível em: <<https://www.guidelinecentral.com/summaries/organizations/american-college-of-rheumatology/>>. Acesso em: 11 Fev, 2020.
- Mauro MJ, O'Dwyer ME, Druker BJ. STI571, a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia: validating the promise of molecularly targeted therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;48(Suppl 1):S77-8.
- Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puszta L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 2009;14(4):320-68.
- IQVIA. Global oncology trends 2019. Parsippany, NJ: IQVIA Institute for Human Data Science; 2019.
- Chang EH, Zabner J. Precision genomic medicine in cystic fibrosis. *Clin Transl Sci*. 2015;8(5):606-10.
- Li XJ, Tu Z, Yang W, Li S. CRISPR: Established Editor of Human Embryos? *Cell Stem Cell*. 2017;21(3):295-6.
- Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. 2017;19(2):215-23.
- Chang KL, Weitzel K, Schmidt S. Pharmacogenetics: Using Genetic Information to Guide Drug Therapy. *Am Fam Physician*. 2015;92(7):588-94.
- Laika B, Leucht S, Heres S, Steimer W. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? *Pharmacogenomics J*. 2009;9(6):395-403.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Filipe Ferrari e Thaís Beuren pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

34. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723.
35. Kirchheiner J, Henckel HB, Franke L, Meineke I, Tzvetkov M, Uebelhack R, et al. Impact of the CYP2D6 ultra-rapid metabolizer genotype on doxepin pharmacokinetics and serotonin in platelets. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(8):579-87.
36. Monte AA, West K, McDaniel KT, Flaten HK, Saben J, Shelton S, et al. CYP2D6 Genotype Phenotype Discordance Due to Drug-Drug Interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(5):933-9.
37. Llerena A, Dorado P, Peñas-Lledó EM, Cáceres MC, De la Rubia A. Low frequency of CYP2D6 poor metabolizers among schizophrenia patients. *Pharmacogenomics J*. 2007(6):408-10.
38. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002;3(2):229-43.
39. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazec J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568-79.
40. Smith DM, Weitzel K, Elsei A, Langae T, Gong Y, et al. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. *Genet Med*. 2019;21(8):1842-50.
41. Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre HA, Dunlop BW. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics*. 2019;20(1):37-47.
42. Cavallari LH, Lee CR, Beitelshes AL, Cooper-DeHoff RM, Duarte JD, Voora D, et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(2):181-91.
43. Notarangelo FM, Maglietta G, Bevilacqua P, Cereda M, Merlini PA, Villani GQ, et al. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLIO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1869-77.
44. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2294-303.
45. Gage BF, Bass AR, Lin H, Woller SC, Stevens SM, Al-Hammadi N, et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(12):1115-24.
46. Ramirez AH, Xu H, Oetjens M, Jeff JM, Zuvich R, Basford MA, et al. Identifying genotype-phenotype relations in electronic medical record systems: application to warfarin pharmacogenomics. [abstract] *Circulation*. 2010;122(suppl21):19509.
47. Schildcrout JS, Denny JC, Bowton E, Gregg W, Pulley JM, Basford MA, et al. Optimizing drug outcomes through pharmacogenetics: a case for preemptive genotyping. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):235-42.
48. Reisberg S, Krebs K, Lepamets M, Kals M, Mägi R, Metsalu K, et al. Translating genotype data of 44,000 biobank participants into clinical pharmacogenetic recommendations: challenges and solutions. *Genet Med*. 2019;21(6):1345-54.
49. Ji Y, Skierka JM1, Blommel JH1, Moore BE1, VanCuyk DL1, Bruflatt JK, et al. Preemptive Pharmacogenomic Testing for Precision Medicine: A Comprehensive Analysis of Five Actionable Pharmacogenomic Genes Using Next-Generation DNA Sequencing and a Customized CYP2D6 Genotyping Cascade. *J Mol Diagn*. 2016;18(3):438-45.
50. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015;526(7573):343-50.
51. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:89-106.
52. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(3):227-34.
53. Singh DB. The Impact of Pharmacogenomics in Personalized Medicine. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2020;171:369-394.
54. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. 2008. [Cited in 2020 Feb 23] Available from: <[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/pharmpack\\_12\\_2008/pharmacovigilance-ia-vol1\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf)>.
55. Leucht S, Helfer B, Gartlehner G, Davis JM. How effective are common medications: a perspective based on meta-analyses of major drugs. *BMC Med*. 2015;13:253.
56. Salvà Lacombe P, García Vicente JA, Costa Pagès J, Lucio Morselli P. Causes and problems of nonresponse or poor response to drugs. *Drugs*. 1996;51(4):552-70.
57. Rudin S, Marable M, Huang RS. The Promise of Pharmacogenomics in Reducing Toxicity During Acute Lymphoblastic Leukemia Maintenance Treatment. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2017;15(2):82-93.
58. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2020. [Cited in 2020 Feb 16] Available from: <<https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>>.
59. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. 2014;22(2):83-94.
60. Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):611-20.
61. T P A, M SS, Jose A, Chandran L, Zachariah SM. Pharmacogenomics: the right drug to the right person. *J Clin Med Res*. 2009;1(4):191-4.
62. Lee MT, Klein TE. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. *J Hum Genet*. 2013;58(6):334-8.
63. Son MK, Lim NK, Kim HW, Park HY. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179687.
64. Nadkarni A, Oldham MA, Howard M, Berenbaum I. Drug-drug interactions between warfarin and psychotropics: updated review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2012;32(10):932-42.
65. Limdi NA, Wiener H, Goldstein JA, Acton RT, Beasley TM. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin response during initiation of therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;43(1):119-28.
66. Sun X, Yu WY, Ma WL, Huang LH, Yang GP. Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2016;4(4):498-506.
67. Adcock DM, Kofan C, Crisan D, Kiechle FL. Effect of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 gene on warfarin anticoagulation. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(12):1360-3.
68. Stepien E, Branicka A, Ciesla-Dul M, Undas A. A vitamin K epoxide reductase-oxidase complex gene polymorphism (-1639G>A) and interindividual variability in the dose-effect of vitamin K antagonists. *J Appl Genet*. 2009;50(4):399-403.
69. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005;106(7):2329-e33.
70. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287(13):1690e8.
71. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1999;353(9154):717e9.
72. Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, Johnson NA, Herrnberger MR, Valdes R Jr, et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 genotypes. *Clin Chem*. 2007;53(7):1199-205.

## Artigo de Revisão

73. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N, et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2280-7.
74. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397-404.
75. Roden DM. Clopidogrel Pharmacogenetics - Why the Wait? *N Engl J Med*. 2019;381(17):1677-8.
76. Stewart LC, Langtry JA. Clopidogrel: mechanisms of action and review of the evidence relating to use during skin surgery procedures. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):341-5.
77. Mirabbasi SA, Khalighi K, Wu Y, Walker S, Khalighi B, Fan W, et al. CYP2C19 genetic variation and individualized clopidogrel prescription in a cardiology clinic. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017;7(3):151-6.
78. Klein MD, Williams AK, Lee CR, Stouffer GA. Clinical Utility of CYP2C19 Genotyping to Guide Antiplatelet Therapy in Patients With an Acute Coronary Syndrome or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):647-52.
79. Zhong Z, Hou J, Li B, Zhang Q, Liu S, Li C, et al. Analysis of CYP2C19 Genetic Polymorphism in a Large Ethnic Hakka Population in Southern China. *Med Sci Monit*. 2017;23:6186-6192.
80. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvallée C, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006;108(7):2244-7.
81. Guo B, Tan Q, Guo D, Shi Z, Zhang C, Guo W. Patients carrying CYP2C19 loss of function alleles have a reduced response to clopidogrel therapy and a greater risk of in-stent restenosis after endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2014;60(4):993-1001.
82. Zhu WY, Zhao T, Xiong XY, Li J, Wang L, et al. Association of CYP2C19 polymorphisms with the clinical efficacy of clopidogrel therapy in patients undergoing carotid artery stenting in Asia. *Sci Rep*. 2016;6:25478.
83. Deshpande N, V S, V V RK, H V V M, M S, Banerjee R, et al. Rapid and ultra-rapid metabolizers with CYP2C19\*17 polymorphism do not respond to standard therapy with proton pump inhibitors. *Meta Gene*. 2016;9:159-64.
84. Cresci S, Depta JP, Lenzini PA, Li AY, Lanfear DE, et al. Cytochrome p450 gene variants, race, and mortality among clopidogrel-treated patients after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):277-86.
85. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehili J, Dorfler K, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30(8):916-22.
86. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821-30.
87. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:d4588.
88. Zeb I, Krim N, Bella J. Role of CYP2C19 genotype testing in clinical use of clopidogrel: is it really useful? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(5):369-77.
89. Sorich MJ, Rowland A, McKinnon RA, Wiese MD. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(6):895-902.
90. Pereira NL, Geske JB, Mayr M, Shah SH, Rihal CS. Pharmacogenetics of Clopidogrel: An Unresolved Issue. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(2):185-8.
91. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621-31.
92. American College of Cardiology. 2020. [Cited in 2020 March 23] Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/03/26/19/53/tailor-pci>.
93. Medscape. 2020. [Cited in 2020 March 31] Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/927712>.
94. Dézsi CA, Szentes V. The Real Role of  $\beta$ -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(5):361-73.
95. Weeke P, Roden DM. Pharmacogenomics and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(7):376.
96. Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF.  $\beta$ 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(1):44-52.
97. Liu WN, Fu KL, Gao HY, Shang YY, Wang ZH, Jiang GH, et al.  $\beta$ 1 adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to  $\beta$ -blocker therapy and prognosis. *PLoS One*. 2012;7(7):e37659.
98. Kurnik D, Li C, Sofowora CG, Friedman EA, Muszkat M, Xie HG, et al. Beta-1-adrenoceptor genetic variants and ethnicity independently affect response to beta-blockade. *Pharmacogenet Genom*. 2008;18(10):895-902.
99. Davies JT, Delfino SF, Feinberg CE, Johnson MF, Nappi VL, Olinger JT, et al. Current and Emerging Uses of Statins in Clinical Therapeutics: A Review. *Lipid Insights*. 2016;9(4):13-29.
100. Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, Murkherjee C, Luzum JA. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016;9:97-106.
101. Licito A, Marotta G, Battaglia M, Benincasa G, Mentone L, Grillo MR, et al. Assessment of pharmacogenomic SLCO1B1 assay for prediction of neuromuscular pain in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular patients: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(1):469-77.
102. Hou Q, Li S, Li L, Li Y, Sun X, Tian H. Association Between SLCO1B1 Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(37):e1268.
103. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good Kristi Krebs. Lili Milani: Human Genomics; 2019.
104. Turnbull C, Scott RH, Thomas E, Jones L, Murugesu N, Pretty FB, et al. The 100000 Genomes Project: bringing whole genome sequencing to the NHS. *BMJ*. 2018;361:k1687.
105. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(3):341-58.
106. Fullerton SM, Wolf WA, Brothers KB, et al. Return of individual research results from genome-wide association studies: experience of the Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network. *Genet Med*. 2012;14(4):424-31.
107. Owusu Obeng A, Fei K, Levy KD, Elsej AR, Pollin TI, Ramirez AH, et al. Physician-reported benefits and barriers to clinical implementation of genomic medicine: a multi-site IGNITE-network survey. *J Pers Med*. 2018;8(3):E24.
108. Clinical Sequencing Evidence-Generating Research (CSER). 2020. [Cited in 2020 Feb 15] Available from: <https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Clinical-Sequencing-Evidence-Generating-Research-CSER2>.
109. South East Asian Pharmacogenomics Research Network (SEAPharm). [Online]. [Cited in 2020 Jan 20] Available from: <https://www.ims.riken.jp/english/projects/pj09.php>.
110. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenomics J*. 2017;17(5):395-402.



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

# Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada

*ACE2 Expression and Risk Factors for COVID-19 Severity in Patients with Advanced Age*

Caio de Assis Moura Tavares,<sup>1</sup> Thiago Junqueira Avelino-Silva,<sup>2,3</sup> Gil Benard,<sup>4,5</sup> Francisco Akira Malta Cardozo,<sup>1</sup> Juliana Ruiz Fernandes,<sup>4,5</sup> Adriana Castello Costa Girardi,<sup>1</sup> Wilson Jacob Filho<sup>1,3</sup>

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP),<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein,<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

Laboratório de Investigação Médica em Envelhecimento (LIM-66), Serviço de Geriatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP),<sup>3</sup> São Paulo, SP, Brasil

Laboratório de Investigação Médica LIM-56, Divisão de Clínica Dermatológica Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP),<sup>4</sup> São Paulo, SP - Brasil

Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Universidade de São Paulo (USP),<sup>5</sup> São Paulo, SP - Brasil

O entendimento da relação entre envelhecimento e gravidade da COVID-19 é fundamental sob diversos aspectos: para o manejo clínico de pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, formação de políticas em saúde e para o reposicionamento de fármacos e/ou desenvolvimento de possíveis alvos terapêuticos destinados a esta população. Com ênfase nos mecanismos moleculares e fisiopatológicos subjacentes, discutiremos sobre os potenciais fatores de risco que podem contribuir para a gravidade da COVID-19 em pacientes com idade avançada: alterações da ECA2 (enzima conversora da angiotensina 2), imunossenescência e *inflammaging*, e presença de multimorbidade e fragilidade.

## ECA2, Infecção por SARS-CoV-2 e Envelhecimento

Alterações induzidas pelo envelhecimento em vias metabólicas podem, em parte, explicar a maior taxa de morbimortalidade por COVID-19 em pacientes idosos. Dentre estas, destacam-se aquelas pertencentes ao sistema renina-angiotensina (SRA), haja vista o papel crucial que esse sistema desempenha tanto na transmissibilidade viral<sup>1</sup> como na patogenia da lesão pulmonar aguda e de sua forma mais grave, a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).<sup>2</sup>

Sabe-se que a ECA2 age como um receptor para a proteína estrutural S (espícula) do SARS-CoV-2,<sup>1</sup> através da qual o vírus ganha acesso à célula hospedeira. Esse mecanismo envolve a interação da proteína S viral com o domínio extracelular da ECA2, desencadeando mudanças conformacionais que desestabilizam a membrana celular, propiciando a internalização do SARS-CoV-2 e da ECA2, a replicação viral, e a transmissão célula a célula.<sup>1,3</sup>

## Palavras-chave

Envelhecimento; COVID-19; Imunossenescência; Fragilidade; Multimorbidade.

**Correspondência:** Wilson Jacob Filho •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Av. Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 44. 2º andar, Bloco ii, Sala 06. CEP Code 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: wiljac@usp.br

Artigo recebido em 17/05/2020, revisado em 18/06/2020, aceito em 24/06/2020

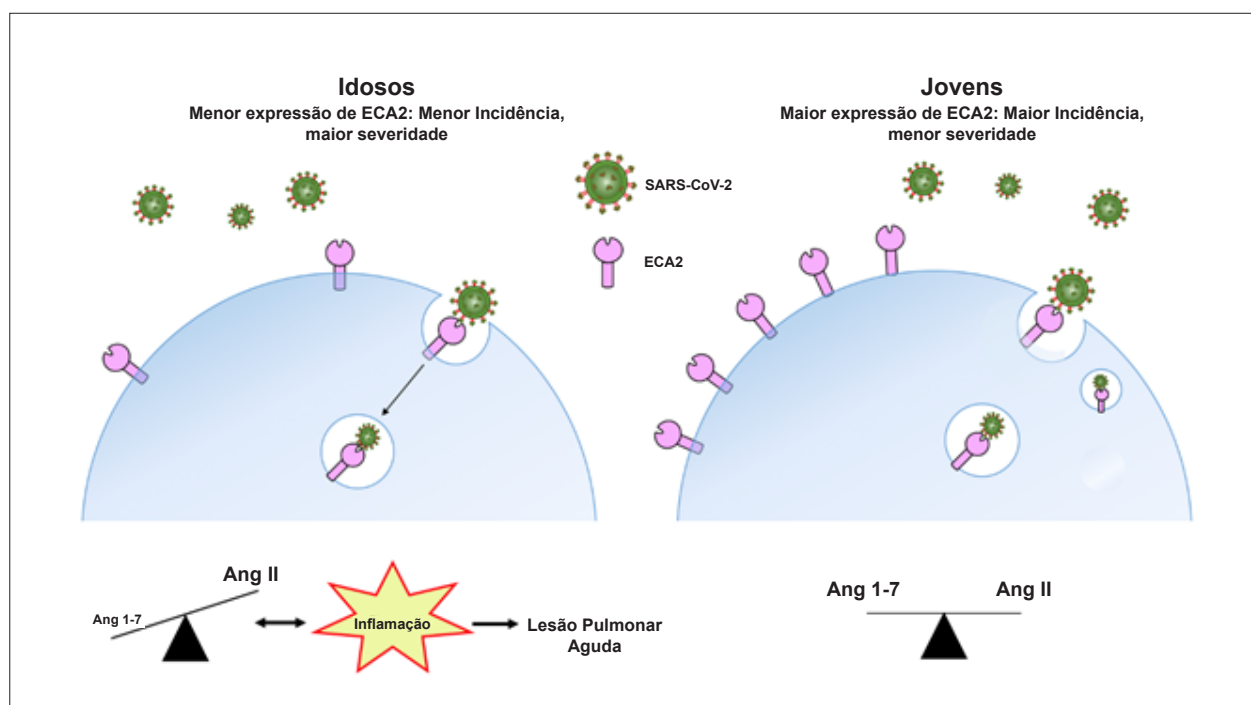
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200487>

Com o envelhecimento, há redução considerável da expressão da ECA2 nos pulmões.<sup>4</sup> Sabendo que a ECA2 constitui a porta de entrada para o SARS-CoV-2, é plausível postular que quanto maior a expressão da ECA2 na membrana celular, maior a infectividade. Todavia, apesar do decaimento da expressão da ECA2 tecidual com a idade, pacientes idosos apresentam maior gravidade de danos pulmonares e maior taxa de letalidade por COVID-19, quando comparados com indivíduos jovens.<sup>5</sup> Uma hipótese proposta para explicar essa aparente incoerência entre idade avançada, nível de ECA2 tecidual e gravidade de infecção pelo SARS-CoV-2<sup>6</sup> é a de que pessoas mais jovens, com maior expressão de ECA2, sejam as mais predispostas a terem a infecção, ao passo que indivíduos idosos, com menor expressão de ECA2, possam apresentar quadros mais graves ao serem infectados, devido à exacerbação dos efeitos mediados pela angiotensina II (Ang II). Essa hipótese é respaldada pelo fato de que, com o envelhecimento ocorra, além da redução da expressão de ECA2 tecidual, maior ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias decorrentes da hiperatividade da via ECA/Ang II.<sup>7-9</sup> Ademais, alinham-se a essa hipótese evidências amplas do papel protetor conferido pela ECA2 contra a insuficiência pulmonar e a existência de relação causal entre a via da ECA/Ang II e SARA, estabelecida em modelos animais.<sup>10,11</sup> A complexa inter-relação entre ECA2, infecção por SARS-CoV-2 e envelhecimento está ilustrada na Figura 1.

## Imunossenescência, *Inflammaging* e COVID-19

Alterações significativas no sistema imune, que afetam tanto a imunidade inata quanto a imunidade adaptativa, têm sido associadas ao envelhecimento. Esse conjunto de alterações são agrupadas em um termo amplo denominado imunossenescência, caracterizado pelo declínio na responsividade do sistema imune, levando a desfechos mais graves de infecções virais e bacterianas, e aumento da incidência de doenças autoimunes, neoplasias, entre outras.<sup>12</sup>

Com base no conhecimento atual das alterações causadas pela senescência no sistema imune, assim como pelos estudos publicados relacionados à fisiopatologia da COVID-19, é possível levantar hipóteses para explicar a elevada frequência de casos graves em idosos ou pacientes com doenças crônicas. Indivíduos hígidos em geral, ao contrário de idosos



**Figura 1** – Associação entre idade, expressão de ECA2 e gravidade da COVID-19. A redução da expressão da ECA2 na membrana das células epiteliais pulmonares (pneumócitos tipo II), com o envelhecimento, aumenta os níveis de angiotensina II (Ang II) em detrimento da formação de Ang-(1-7), deflagrando, exageradamente, vias pró-inflamatórias, e predispondo pacientes idosos a maior gravidade de lesão pulmonar aguda e de mortalidade por COVID-19. Tal predisposição é potencializada pelo fato de que a ligação do SARS-CoV-2 a ECA2 leva à internalização de ambos, reduzindo ainda mais a expressão desta enzima na membrana celular. Em pacientes jovens, a expressão da ECA2 na membrana celular é maior do que em idosos, possibilitando a manutenção do equilíbrio entre as ações da Ang II e da Ang-1-7. A maior expressão de ECA2 pode causar aumento da infectividade por SARS-CoV-2, mas a geração de Ang-1-7 deflagra efeitos anti-inflamatórios que se contrapõem aos da Ang II, protegendo os indivíduos jovens contra o desenvolvimento/progressão da lesão pulmonar aguda. Este modelo é hipotético e não foi validado experimentalmente.

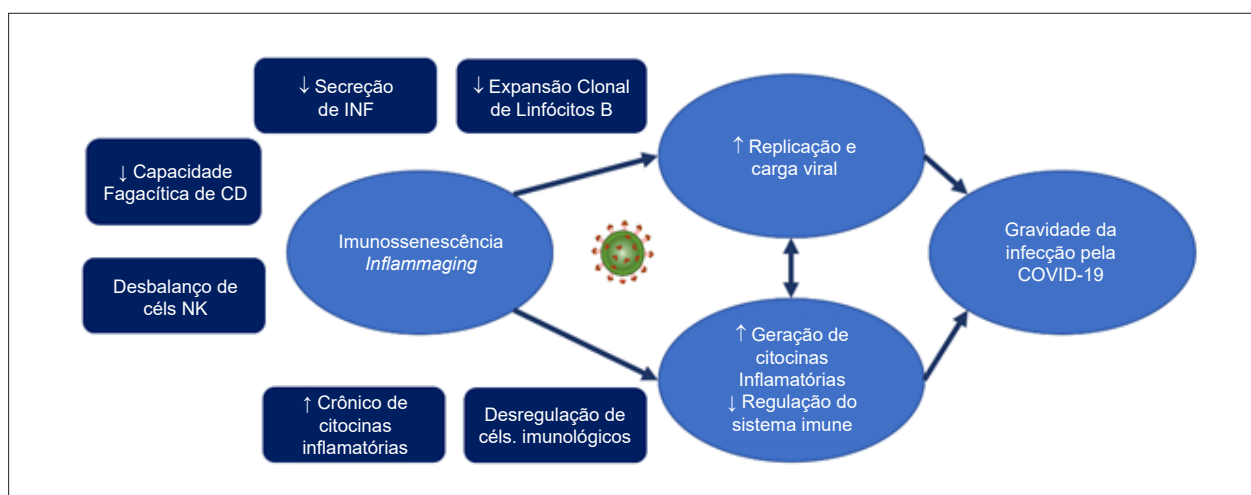
e imunodeprimidos, apresentam eficiente imunidade inata que, associada à imunidade celular e humoral intactas, permitem limitar a progressão da infecção e recuperação em algumas semanas. Essa resposta imune controlada supostamente atua na fase inicial do processo infeccioso, limitando replicação e disseminação viral, eventos que, infelizmente, ocorrem frequentemente nos idosos em estado crítico pela COVID-19.<sup>13,14</sup> Em idosos, os sistemas imune inato e adaptativo, enfraquecidos, permitiriam cargas virais mais elevadas e persistentes — hipótese que está de acordo com descrição recente de pacientes com COVID-19, em que a carga viral detectada na orofaringe posterior se correlaciona com a idade.<sup>15</sup> Essa carga viral aumentada representa estímulo antigênico intenso e persistente nos idosos, concomitantemente a uma menor regulação do sistema imune. A relação entre alterações no sistema imune, idade avançada e gravidade da COVID-19 está ilustrada na Figura 2. Para sua melhor compreensão, faz-se necessário definir e descrever os processos de imunossenescência e *inflammaging*.

As células dendríticas (CD) são células do sistema imune inato que fazem a conexão entre os sistemas imunológicos inato e adaptativo<sup>16</sup> — esse subtipo de célula aparenta ser importante na defesa do hospedeiro contra o SARS-CoV-2, dada a localização deste tipo celular (presente na pele, cavidade nasal, pulmões, sangue periférico, sítios nos quais podemos encontrar o vírus). Em idosos, as CDs: 1) apresentam

menor capacidade fagocítica — podendo resultar não somente em menor eficiência de resposta do sistema imune, mas também na redução da capacidade fisiológica de remover componentes próprios (incluindo células apoptóticas); 2) ficam menos capazes de instruir uma resposta imune adaptativa através de sinalização coordenada; 3) permanecem capazes de secretar citocinas inflamatórias sob condições de estresse, contribuindo para um estado inflamatório crônico.<sup>17-19</sup>

Além das CDs, monócitos e macrófagos atuam na imunidade inata através da produção de citocinas pró-inflamatórias e pelo processamento e apresentação de antígenos para linfócitos T. Com o envelhecimento, pode haver uma redução tanto na geração de precursores de macrófagos como na sua função fagocítica.<sup>20</sup> Também já foi descrita a desregulação da sinalização por receptores do tipo *Toll* (*toll-like receptors* — TLR), gerando produção insuficiente de fator de necrose tumoral- $\alpha$  (*tumor necrosis factor-alpha* — TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), e contribuindo para menor ativação de células imunes essenciais na resposta imunológica, como os linfócitos.<sup>21</sup>

A senescência causa, também, um desequilíbrio nas populações de células *Natural Killer* (NK) — que tem participação precoce na resposta imune a processos infecciosos e contribuem para orquestrar os passos subsequentes da resposta imune adaptativa. Há um aumento do subtipo CD56dim (alta capacidade citotóxica) e diminuição do subtipo



**Figura 2** – Relação entre imunossenescência, inflamação e gravidade de infecção pela COVID-19. Note que as alterações do sistema imune e o estado inflamatório podem contribuir para a gravidade da infecção tanto por impactarem a replicação viral como pelo aumento de citocinas inflamatórias.

CD56<sup>bright</sup> (baixa capacidade citotóxica, mas com elevada atividade imunorregulatória por meio de secreção de citocinas e quimiocinas), impactando tanto a resposta imune adaptativa quanto a capacidade de regulação do sistema imune.<sup>22-25</sup>

Além das alterações na imunidade inata, o envelhecimento impacta diretamente a resposta imune adaptativa mediada por linfócitos T e B. Idosos sabidamente apresentam produção atenuada de anticorpos e resposta vacinal reduzida. Diversos mecanismos contribuem para essa deficiência: 1) o balanço entre diferentes subtipos de linfócitos B é alterado, com maior proporção de células B de memória, que produzem grandes quantidades de citocinas inflamatórias e que contribuem para o status de inflamação sistêmica nesta população (estas células possivelmente tem um papel na geração e manutenção da inflamação sistêmica, conhecida como *inflammaging*);<sup>26</sup> 2) Linfócitos B *naïve* de idosos são capazes de produzir IL-10 e TNF- $\alpha$  frente a um estímulo fisiológico, enquanto linfócitos B *naïve* de indivíduos jovens requerem estímulos mais potentes; 3) plasmócitos apresentam redução de sua expansão clonal com o envelhecimento, culminando na produção de anticorpos com menor afinidade antigênica;<sup>27,28</sup> 4) a diminuição do repertório de linfócitos B causada pelo aumento do compartimento de células de memória impacta a capacidade de responder a novos estímulos antigênicos. A redução na capacidade da resposta humoral primária, por sua vez, associa-se a perturbações tanto no *switch* de classe de imunoglobulinas quanto na geração de anticorpos específicos com diferentes funções. Decorre, portanto, maior susceptibilidade a infecções.<sup>29</sup>

Em pacientes acometidos pela forma grave da COVID-19, o dano presente no parênquima pulmonar seria causado principalmente pela resposta inflamatória grave e menos pela ação direta do vírus. A resposta imune exacerbada (ou imunopatogênica) é responsável, ao menos em parte, pela pneumonia grave, insuficiência respiratória destes indivíduos, e eventualmente pelas alterações em outros órgãos e sistemas. Um dos problemas relacionados ao envelhecimento é

que alguns idosos ou pacientes com doenças crônicas são incapazes de modular a resposta imune inflamatória, levando a um transbordamento de células do sistema imunológico e de citocinas inflamatórias nos pulmões, um evento denominado “*cytokine storm*” (tempestade de citocinas).<sup>13</sup> Diversas das citocinas descritas no contexto de *inflammaging* como IL-6, TNF- $\alpha$  e interferon gama (IFN- $\gamma$ ) participam desta tempestade de citocinas. IL-6 também se relaciona à fragilidade, perda de massa muscular, declínio cognitivo e risco de hospitalização por pneumonia, manifestações frequentes em idosos frágeis. Esta citocina é desencadeadora de inflamação e injúria tecidual, que pode por sua vez facilitar a invasão de patógenos.<sup>30,31</sup> Idosos apresentam níveis elevados de TNF- $\alpha$  após estimulação com lipopolissacarídeos (LPS) e IFN- $\gamma$ .<sup>32</sup> Esta citocina atua reduzindo a expressão de CD28 através da inibição de sua transcrição (no qual os mecanismos moleculares ainda não são bem conhecidos).<sup>32-34</sup> Em pacientes com COVID-19, reportou-se aumento dos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  e IL-10, ao passo que redução dos níveis destas citocinas se relacionou à resolução da doença.<sup>35</sup> Achados semelhantes foram descritos por Huang e colegas, porém um painel ainda maior de citocinas inflamatórias foi analisado e incluiu interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-12 e proteína de quimioatração de monócitos 1 (MCP1).<sup>36</sup>

### Multimorbidade

A interação indivíduo-multimorbidade é complexa e interfere no gerenciamento clínico de pacientes com COVID-19. Se no seguimento rotineiro de pessoas com multimorbidade já devem ser consideradas as interações doença-doença, doença-tratamento, e tratamento-tratamento, no contexto da infecção pelo novo coronavírus é introduzida uma variável adicional,<sup>37</sup> frequentemente acompanhada de novas disfunções orgânicas e efeitos pouco compreendidos.

Em um exemplo teórico, pode-se imaginar um paciente de 72 anos com HAS, insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida, doença pulmonar obstrutiva crônica

(DPOC), dislipidemia, depressão e transtorno cognitivo leve em uso de estatina, bloqueador do receptor tipo 1 de angiotensina II (BRA), betabloqueador, dispositivo inalatório com beta-2-agonista de longa duração/corticoide inalatório e inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS). O paciente, ao ser hospitalizado com COVID-19, evolui com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica e necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com suporte de ventilação mecânica. São iniciadas cloroquina e azitromicina e, ao longo da internação, o paciente apresenta estado confusional agudo, insuficiência renal aguda e arritmia ventricular. A Figura 3 exemplifica as diversas possíveis interações neste cenário: interação entre doenças (linhas azuis), interação entre o tratamento para uma doença impactando em outra doença (linhas pretas) e interações entre os tratamentos (linhas vermelhas). A complexidade do cenário ilustra a importância do cuidado centrado no paciente para definição do plano terapêutico, dado que interações entre doenças tratamentos podem ser deletérias ao doente com multimorbidade.<sup>37,38</sup>

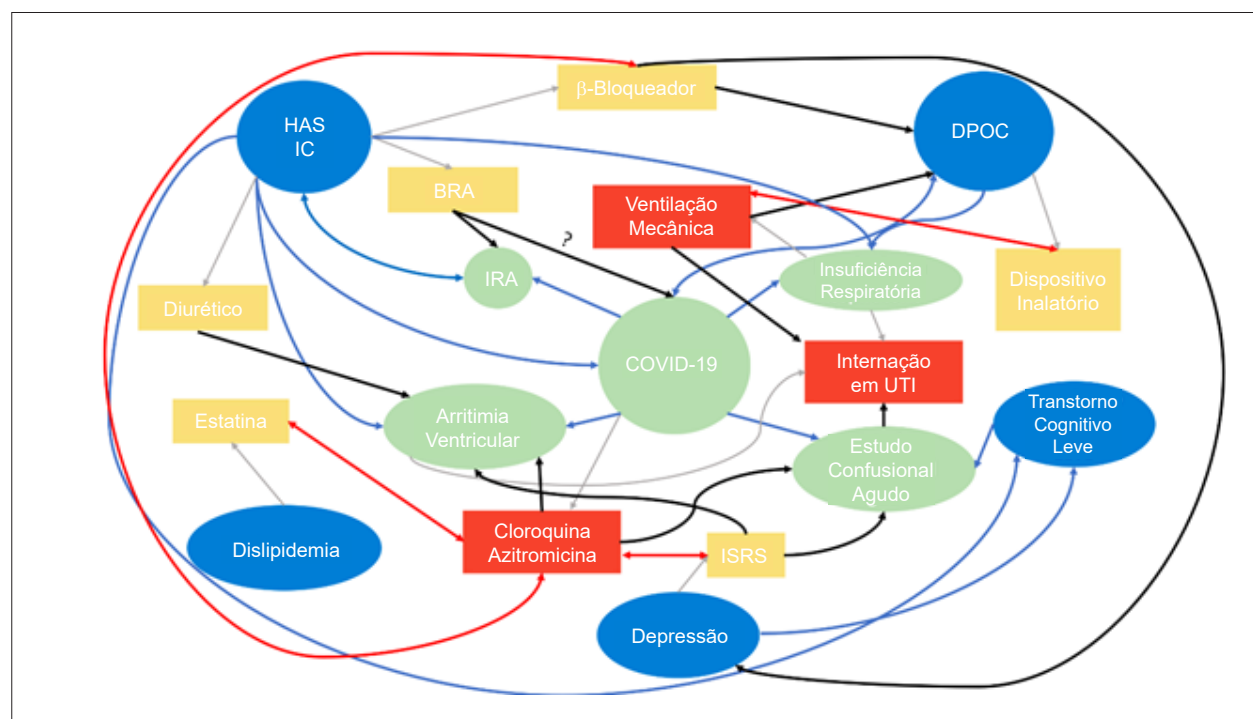
Apesar das informações disponíveis sugerirem uma associação entre multimorbidade e gravidade da COVID-19, não é claro ainda se existem situações específicas em que o tratamento de doenças crônicas possa ter um efeito benéfico no controle da infecção (ex.: HIV em uso de antirretroviral, fibrilação atrial permanente em uso de anticoagulação oral). Assim, enquanto não houver mais informações sobre

a infecção pelo SARS-CoV-2, deve-se ter cuidado antes de suspender intempestivamente medicamentos aos quais o paciente está habituado. Cabe à equipe assistencial ponderar caso a caso os riscos e benefícios de cada medicamento em uso frente às possíveis intervenções contra a COVID-19. Evita-se, assim, a indesejada cascata em que a doença número 1 (COVID-19) seja controlada hoje, apenas para que as doenças número 2, 3, 4... (doenças crônicas) se tornem problemas ainda maiores amanhã.<sup>37-39</sup>

### Fragilidade

Apesar de todo idoso ter algum risco de desenvolver fragilidade, ela é mais comum entre aqueles que sofrem de multimorbidades, sedentarismo e alimentação inadequada.<sup>40</sup> A fragilidade está associada a um estado pró-inflamatório crônico, caracterizado pelo aumento de citocinas como a interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), cujos níveis podem predizer perda de funcionalidade e outros desfechos adversos em saúde.<sup>41</sup> Levando essas informações em consideração, e sabendo que já existem resultados sugerindo a associação entre níveis elevados de IL-6 e maior mortalidade em indivíduos com COVID-19,<sup>42</sup> é possível que a fragilidade seja um marcador prognóstico mais robusto do que idade, na doença.

Infelizmente, no cenário de uma pandemia, durante a qual decisões clínicas e alocações de recursos limitados precisam ser realizadas rapidamente, é comum que critérios



**Figura 3 –** Modelo teórico de paciente com multimorbidade com COVID-19. Balões azuis representam doenças crônicas; balões verdes, complicações da COVID-19; retângulos amarelos tratamento para doenças crônicas; e retângulos vermelhos terapêutica nova, iniciada na internação. Linhas cinzas representam tratamento usual com base na doença; linhas azuis, possíveis interações entre as doenças; linhas vermelhas, possíveis interações entre os tratamentos propostos; e linhas pretas, possíveis interações entre o tratamento proposto para duas doenças diferentes. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; IRA: insuficiência renal aguda; ISRS: inibidor seletivo da recaptação de serotonina; UTI: unidade de terapia intensiva. Adaptado de.<sup>37,38</sup>

puramente etários sejam empregados para definir os melhores candidatos para determinadas condutas.<sup>43</sup> No entanto, é essencial entender que a população geriátrica é muito mais heterogênea que outros grupos etários, e que, assim, não é possível determinar uma correlação automática entre idade e o potencial para benefícios de um tratamento.<sup>43</sup> Essa ressalva é particularmente verdadeira quando, por tratamento, entendem-se medidas de suporte clínico gerais e assistência médico-hospitalar adequada, como no caso da COVID-19.

Por outro lado, fragilidade ao classificar pessoas da mesma faixa etária, em diferentes níveis de risco para desfechos adversos, pode auxiliar na avaliação prognóstica de infectados pela COVID-19. Sua identificação é possível através de escalas simples, como a escala FRAIL e o Índice de Fragilidade, instrumentos de rastreio já validados para preenchimento com informações obtidas com pacientes, familiares ou dados de prontuário, flexibilização interessante em um cenário em que medidas de isolamento são necessárias.<sup>44,45</sup>

A identificação da fragilidade já a partir da unidade de pronto atendimento pode auxiliar na compreensão da doença aguda no contexto das condições basais de saúde do indivíduo, instrumentando a equipe para predição de eventos adversos. Com isso, é possível implementar intervenções voltadas à prevenção desses eventos adversos e guiar as decisões sobre disposição de recursos.<sup>46</sup> Tal trabalho se integra à avaliação global do idoso, base fundamental da atuação de equipes multidisciplinares no gerenciamento de medicamentos, prevenção de quedas e delirium, e implementação de transições de cuidado.

A síndrome de fragilidade ainda não foi suficientemente estudada no contexto da COVID-19. Explorar sua utilidade para avaliação de prognóstico e definição da proporcionalidade de medidas de suporte pode ser passo fundamental para que profissionais da saúde possam agir com justiça e segurança, sem omissão ou negligência na aplicação dos recursos em saúde.

### Perspectivas

Está claro que os idosos serão aqueles mais impactados em morbimortalidade e, atuam aqui diferentes processos discutidos nesse artigo - ora conectados ora atuando sinergicamente: as alterações da ECA2 e do sistema renina-angiotensina, imunossenescência, *inflammaging*, multimorbidade e fragilidade, resumidas na Figura 3.

O SARS-CoV-2 impõe uma série de desafios aos gestores do sistema de saúde, governantes, profissionais de saúde e a sociedade em geral. Em um cenário com recursos finitos e

saturação dos serviços de saúde, uma alocação racional do sistema de saúde se fará necessária.<sup>47</sup> A tomada de decisão, no entanto, nunca deverá ser baseada única e exclusivamente na idade cronológica de um indivíduo — profissionais de saúde realocados para atendimento de pacientes com COVID-19 devem estar familiarizados com aplicação de *scores* de fragilidade determinados pela sua prática institucional e englobar parte do seu treinamento obrigatório. Cardiologistas sabem o impacto da fragilidade no tratamento de doenças cardiovasculares.<sup>48,49</sup>

O conhecimento gerado durante essa pandemia pode ser fundamental para fornecer respostas sobre peculiaridades do envelhecimento em diversos outros contextos. Possivelmente, o engajamento humano, tecnológico e da comunidade científica seja o maior de nossa história e que este recurso ímpar permita a implementação de novas terapêuticas, vacinas, amplie nossa capacidade diagnóstica com impacto inestimável na saúde dos idosos tanto para a COVID-19 como para outras doenças relacionadas ao envelhecimento.<sup>50</sup>

### Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tavares CAM, Avelino-Silva TJ, Girardi ACC, Jacob Filho W; Obtenção de dados: Tavares CAM, Avelino-Silva TJ, Benard G, Fernandes JR, Cardozo FAM, Girardi ACC, Jacob Filho W; Redação do manuscrito: Tavares CAM, Avelino-Silva TJ, Benard G, Fernandes JR, Cardozo FAM, Girardi ACC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tavares CAM, Avelino-Silva TJ, Benard G, Girardi ACC, Jacob Filho W.

### 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

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
- Tan WSD, Liao W, Zhou S, Mei D, Wong WF. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Jun;40:9-17.
- Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014;88(2):1293-307.
- Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166-71.

5. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Apr 11. [Epub ahead of print]..
6. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):747-8.
7. Lakatta EG. The reality of getting old. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):499-500.
8. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2(7):247-57.
9. Conti S, Cassis P, Benigni A. Aging and the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2012;60(4):878-83.
10. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
11. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
12. Montgomery RR, Shaw AC. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol*. 2015;98(6):937-43.
13. Abdulamir AS, Hafidh RR. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID—19 infections among healthy adults, elderly and children. *Electr J Gen Med*.. 2020; 17(4):em202.
14. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-4.
15. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-74.
16. Mildner A, Jung S. Development and function of dendritic cell subsets. *Immunity*. 2014;40(5):642-56.
17. Agrawal A, Agrawal S, Cao JN, Su H, Osann K, Gupta S. Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway. *J Immunol*. 2007;178(11):6912-22.
18. Prakash S, Agrawal S, Cao JN, Gupta S, Agrawal A. Impaired secretion of interferons by dendritic cells from aged subjects to influenza : role of histone modifications. *Age (Dordr)*. 2013;35(5):1785-97.
19. Agrawal A, Gupta S. Impact of aging on dendritic cell functions in humans. *Ageing Res Rev*. 2011;10(3):336-45.
20. Della Bella S, Bierti L, Presicce P, Arienti R, Valenti M, Saresella M, et al. Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly. *Clin Immunol*. 2007;122(2):220-8.
21. Shaw AC, Panda A, Joshi SR, Qian F, Allore HG, Montgomery RR. Dysregulation of Human Toll-like Receptor Function in Aging. *Ageing Res Rev*. 2011;10(3):346-53.
22. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*. 2011;331(6013):44-9.
23. Bjorkstrom NK, Riese P, Heuts F, Andersson S, Fauriat C, Ivarsson MA, et al. Expression patterns of NKG2A, KIR, and CD57 define a process of CD56dim NK-cell differentiation uncoupled from NK-cell education. *Blood*. 2010;116(19):3853-64.
24. Lopez-Verges S, Milush JM, Pandey S, York VA, Arakawa-Hoyt J, Pircher H, et al. CD57 defines a functionally distinct population of mature NK cells in the human CD56dimCD16+ NK-cell subset. *Blood*. 2010;116(19):3865-74.
25. Hayhoe RP, Henson SM, Akbar AN, Palmer DB. Variation of human natural killer cell phenotypes with age: identification of a unique KLRG1-negative subset. *Hum Immunol*. 2010;71(7):676-81.
26. Agrawal S, Gupta S. TLR1/2, TLR7, and TLR9 signals directly activate human peripheral blood naive and memory B cell subsets to produce cytokines, chemokines, and hematopoietic growth factors. *J Clin Immunol*. 2011;31(1):89-98.
27. Buffa S, Bulati M, Pellicano M, Dunn-Walters DK, Wu YC, Candore G, et al. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cells in elderly. *Biogerontology*. 2011;12(5):473-83.
28. Bulati M, Buffa S, Martorana A, Gervasi F, Camarda C, Azzarello DM, et al. Double negative (IgG+IgD-CD27-) B cells are increased in a cohort of moderate-severe Alzheimer's disease patients and show a pro-inflammatory trafficking receptor phenotype. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(4):1241-51.
29. Frasca D, Landin AM, Riley RL, Blomberg BB. Mechanisms for decreased function of B cells in aged mice and humans. *J Immunol*. 2008;180(5):2741-6.
30. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol*. 2019 May 10;10:1057.
31. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(6):575-84.
32. Gopal A, Kishore D, Gambhir I, Diwaker A. Aging immunity, immunosenescence, or inflamm-aging: a comparative study of cytokines. *J Med Soc*. 2019;33(1):33-7.
33. Goronzy JJ, Weyand CM. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity*. 2017;46(3):364-78.
34. Koch S, Larbi A, Derhovanessian E, Ozcelik D, Naumova E, Pawelec G. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun Ageing*. 2008 July 25;5:6.
35. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).. *Front Immunol*. 2020 May 1;11:827.
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
37. Uhlig K, Leff B, Kent D, Dy S, Brunnhuber K, Burgers JS, et al. A framework for crafting clinical practice guidelines that are relevant to the care and management of people with multimorbidity. *J Gen Intern Med*. 2014;29(4):670-9.
38. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2149-61.
39. Sierra F. Geroscience and the coronavirus pandemic: the whack-a-mole approach is not enough. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):951-2.
40. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016 Jun;31:3-10.
41. Bandeen-Roche K, Walston JD, Huang Y, Semba RD, Ferrucci L. Measuring systemic inflammatory regulation in older adults: evidence and utility. *Rejuvenation Res*. 2009;12(6):403-10.
42. Varadhan R, Yao W, Matteini A, Beamer BA, Xue QL, Yang H, et al. Simple biologically informed inflammatory index of two serum cytokines predicts 10 year all-cause mortality in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(2):165-73.
43. Montero-Odasso M, Hogan DB, Lam R, Madden K, MacKnight C, Molnar F, et al. Age alone is not adequate to determine healthcare resource allocation during the COVID-19 pandemic. *Can Geriatr J*. 2020;23(1):152-4.
44. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):601-8.

45. Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, Keeble E, Smith P, Ariti C, et al. Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. *Lancet*. 2018;391(10132):1775-82.
46. Jorgensen R, Brabrand M. Screening of the frail patient in the emergency department: a systematic review. *Eur J Intern Med*. 2017 Nov;45:71-3.
47. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2049-55.
48. Feitosa-Filho GS, Peixoto JM, Pinheiro JES, Afiune Neto A, Albuquerque ALT, Cattani AC, et al. Updated Geriatric Cardiology Guidelines of the Brazilian Society of Cardiology 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(5):649-705.
49. Tavares CAM, Cavalcanti AFW, Jacob Filho W. The evolving landscape of the geriatric cardiology field in Brazil: new challenges for a new world. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(3):571-3.
50. Koff WC, Williams MA. Covid-19 and immunity in aging populations - a new research agenda. *N Engl J Med*. 2020;383(9):804-5.



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

# COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?

*COVID-19, Renin-Angiotensin System, Angiotensin-Converting Enzyme 2, and Nicotine: What is the Interrelation?*

Jaqueline Ribeiro Scholz,<sup>1</sup> Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,<sup>2,3,4</sup> José Francisco Kerr Saraiva,<sup>4,5</sup> Fernanda Consolim Colombo<sup>1</sup>

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley - Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista,<sup>2</sup> João Pessoa, PB - Brasil

Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires,<sup>3</sup> João Pessoa, PB - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia,<sup>4</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Campinas,<sup>5</sup> Campinas, SP - Brasil

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19, infecção causada pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2),<sup>1</sup> como uma pandemia em 11 de março de 2020. Até o início do mês de junho, foram contabilizados 7 milhões de casos positivos e cerca de 400 mil mortes pela doença no mundo.<sup>2</sup> No Brasil, nesse mesmo período, foram aproximadamente 700 mil casos e cerca de 40 mil óbitos.<sup>3</sup>

Embora o vírus possa infectar indivíduos de qualquer idade, até o momento, a maioria dos casos graves foi descrita naqueles com mais de 55 anos, com comorbidades associadas, muitas delas cardiovasculares.<sup>4,5</sup> Portanto, justifica-se a grande preocupação da comunidade médica em saber como atuar frente à COVID-19, em especial nessa população de maior risco e com muitas comorbidades cardiovasculares, com o objetivo de reduzir as taxas de morbimortalidade.<sup>4,5</sup>

O SARS-CoV-2 usa como receptor de entrada na célula a enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA-2),<sup>6</sup> uma molécula expressa em abundância na superfície das células do endotélio, dos rins, dos pulmões e de outros órgãos. Ela é um componente do sistema renina-angiotensina (SRA), cuja sequência genômica foi descoberta em 2000.<sup>6</sup> A partir de então, foi possível reconhecer um eixo compensatório das ações clássicas do SRA (eixo "protetor") para contrapor o eixo deletério causado pela produção da angiotensina 2. Do ponto de vista estrutural, a ECA-2 é semelhante à clássica; porém, do ponto de vista funcional, elas se contrapõem.<sup>7</sup> Isso porque a ECA converte a angiotensina 1 em angiotensina 2 e provoca efeitos deletérios decorrentes da estimulação dos receptores

AT1, como aumento da atividade simpática, reabsorção de sal e água, vasoconstrição, inflamação, liberação de aldosterona e vasopressina, contribuindo para fibrose tecidual, disfunção do endotélio e hipertensão arterial. A ECA-2 decompõe a angiotensina 2 em seus metabólitos, incluindo angiotensina (1 a 9) e angiotensina (1 a 7), e ativa receptores mas, que são potentes vasodilatadores e, portanto, podem ser um regulador negativo do SRA.<sup>7</sup> A ECA-2 é expressa em uma variedade de tecidos diferentes, incluindo as vias respiratórias superiores e inferiores, o miocárdio e a mucosa gastrointestinal.<sup>8</sup> Embora sua função na saúde e na doença humana não tenha sido totalmente elucidado, ela parece ter um importante papel regulador na pressão sanguínea e na função cardíaca. O papel fisiológico da ECA-2 nas vias respiratórias é ainda desconhecido; no entanto, em camundongos, foi demonstrado que ela protege de lesões pulmonares graves relacionadas a aspiração e seps.<sup>9</sup>

As questões envolvendo a relação entre maior disponibilidade de receptores de ECA-2 e, possivelmente, maior susceptibilidade para a infecção pelo SARS-Cov-2 são amplamente debatidas na cardiologia, visto que o uso de medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRA) aumenta a expressão dos receptores da ECA-2 em diferentes tecidos, incluindo o pulmão,<sup>10</sup> embora seja fundamental para o tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca.<sup>11,12</sup> Houve discussões a respeito da substituição desses fármacos na vigência da pandemia; porém, devido à relevância no quesito eficácia e segurança no tratamento das doenças cardiovasculares e, até o momento, à ausência de evidências da relação entre o uso deles e o aumento da mortalidade pela COVID-19, há um consenso<sup>13</sup> quanto à manutenção dos mesmos até haver evidências robustas que possam indicar o contrário. Na verdade, a boa notícia é que os estudos sugerem até mesmo um efeito protetor dos IECA na redução de mortalidade durante infecção pelo SARS-CoV-2, e nenhuma comprovação de aumento de risco em usuários de BRA.<sup>14</sup>

É interessante observar que outro aspecto muito relevante e polêmico também envolve a expressão da ECA-2 e se relaciona ao tabagismo. Alguns autores<sup>15,16</sup> levantaram a hipótese de que a observação da baixa

## Palavras-chave

COVID-19; Coronavirus/complicações; Betacoronavirus, SARS-CoV2; Syndrome Respiratory Acute; SARS-CoV2.

**Correspondência:** Jaqueline Ribeiro Scholz •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Rua Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 1º andar, bloco 2. CEP 05403-900, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: jaquelineincor@yahoo.com.br

Artigo recebido em 14/06/2020, revisado em 24/06/2020, aceito em 24/06/2020

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200653>

prevalência de fumantes internados com COVID-19 na China e na França, em comparação com a prevalência mais elevada do tabagismo na população geral, possa ter relação com a menor expressão de ECA-2, provocada pela nicotina.<sup>17</sup> Oakes et al.<sup>17</sup> fazendo uma revisão sobre efeitos da nicotina e SRA, demonstrou que a nicotina inalada altera a homeostase do SRA pulmonar, por estimular seu eixo clássico (aumento de expressão e concentração de ECA-ANG 2) em detrimento do eixo protetor (redução de expressão e concentração de ECA-2 e angiotensina 1-7), determinando, assim, menor expressão de ECA-2. Desse modo, os defensores da hipótese<sup>16</sup> do efeito “protetor” da nicotina especulam que isso dificultaria a adesão do SARS-Cov-2 no epitélio respiratório. Cabe ressaltar que a média de idade dos pacientes internados com COVID-19 é mais elevada,<sup>4</sup> e a prevalência do tabagismo cai significativamente com o envelhecimento, tanto porque fumantes morrem precocemente<sup>18</sup> quanto porque deixam de fumar quando adoecem.<sup>18</sup> Novamente, esse é um paradoxo envolvendo a expressão dos receptores de ECA-2 e o SRA.

Nesse contexto, algumas perguntas devem ser respondidas: existem dados epidemiológicos que indiquem esse efeito “protetor”? Qual é a ação da nicotina sobre o SRA no epitélio brônquico? A relação entre expressão de ECA-2 no epitélio pulmonar é semelhante entre fumantes e não fumantes? Quais as consequências da interrupção na homeostase do SRA no pulmão causada pela nicotina?

Os dados de mortalidade mostram maior risco de morte por COVID-19 em fumantes com ou sem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC),<sup>19-21</sup> e o risco de intubação é dobrado<sup>19</sup> comparando-se fumantes com não fumantes. Esses dados corroboram o que ocorre em outras infecções virais, cujo curso é pior em fumantes.<sup>22,23</sup> Considerando-se a complexidade do SRA, a nicotina pode afetar outros elementos além dos discutidos, provocando efeitos ainda não elucidados.

Estudos recentes demonstraram aumento da expressão da ECA-2 no epitélio de pequenas vias respiratórias de tabagistas e portadores de DPOC com COVID-19. Brake et al.,<sup>24</sup> por meio da imuno-histoquímica, identificaram pela primeira vez uma expressão aumentada de ECA-2 no tecido pulmonar de pacientes com COVID-19. Porém ela foi maior nos pacientes com DPOC, fumantes ou não, e em menor proporção em fumantes sem DPOC. Não se encontrou aumento da expressão de ECA-2 em indivíduos não fumantes. Leung et al.<sup>25</sup> também observaram maior expressão da ECA-2 no epitélio das pequenas vias respiratórias de pacientes com DPOC e fumantes com COVID-19, analisando material de lavado brônquico e correlacionando isso à gravidade da doença. Russo et al.<sup>26</sup> investigaram *in vitro* o mecanismo pelo qual a nicotina poderia levar ao aumento da ECA-2 nessa população. Diferentes células das vias respiratórias, como epiteliais brônquicas, epiteliais alveolares tipo 2 e fibroblastos intersticiais, expressam receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), especificamente o subtipo  $\alpha 7$ -nAChR, e também os componentes do SRA. Quantificando-se a expressão de ECA-2 em células

epiteliais brônquicas em cultura, foi possível demonstrar que a nicotina promove regulação positiva (aumento da expressão de ECA-2) mediada especificamente pela sua ligação com os receptores  $\alpha 7$ -nAChR. Assim, o tabagismo poderia provocar um aumento no mecanismo de captação celular para o SARS-Cov-2 por meio da sinalização da via  $\alpha 7$ -nAChR.

Com esses dados, o raciocínio seria de que os pacientes tabagistas e com DPOC teriam, na verdade, mais susceptibilidade à infecção pelo SARS-Cov-2. Esse mecanismo, inclusive, foi formulado e representado em modelo esquemático (Figura 1) por Olds e Kabbani<sup>27</sup> e explica como a exposição à nicotina aumenta o risco de entrada do vírus nas células pulmonares e, consequentemente, como o ato de fumar pode ter impacto negativo na fisiopatologia da COVID-19.

Nesse contexto, pode-se interpretar que o papel do SRA na gravidade da infecção por SARS-CoV-2 depende menos da expressão da ECA-2 no aparelho cardiovascular e mais da expressão dele no epitélio respiratório. Isso pode justificar a não interferência na morbimortalidade por COVID-19 em usuários de IECA e BRA, bem como a falta de proteção para essa doença em tabagistas e pacientes com DPOC.

Além de as orientações terapêuticas serem parar de fumar e manter a medicação cardiovascular, o conhecimento da inter-relação da nicotina com a expressão de ECA-2 nas células do epitélio respiratório e sua interface com receptores de  $\alpha 7$ -nAChR sugere a possibilidade de ações terapêuticas para tratamento da COVID 19. O uso de antagonistas seletivos de  $\alpha 7$ -nAChR, como metilglicaconitina<sup>28</sup> e  $\alpha$ -conotoxina,<sup>29</sup> pode alterar significativamente a expressão de ECA-2, podendo ser uma opção terapêutica para impedir a entrada de SARS-CoV-2 no epitélio das vias respiratórias. Futuros estudos deverão confirmar ou não essas hipóteses.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Scholz JR; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Scholz JR, Consolim F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lopes MACQ, Saraiva JFK, Consolim F.

## Potencial conflito de interesses

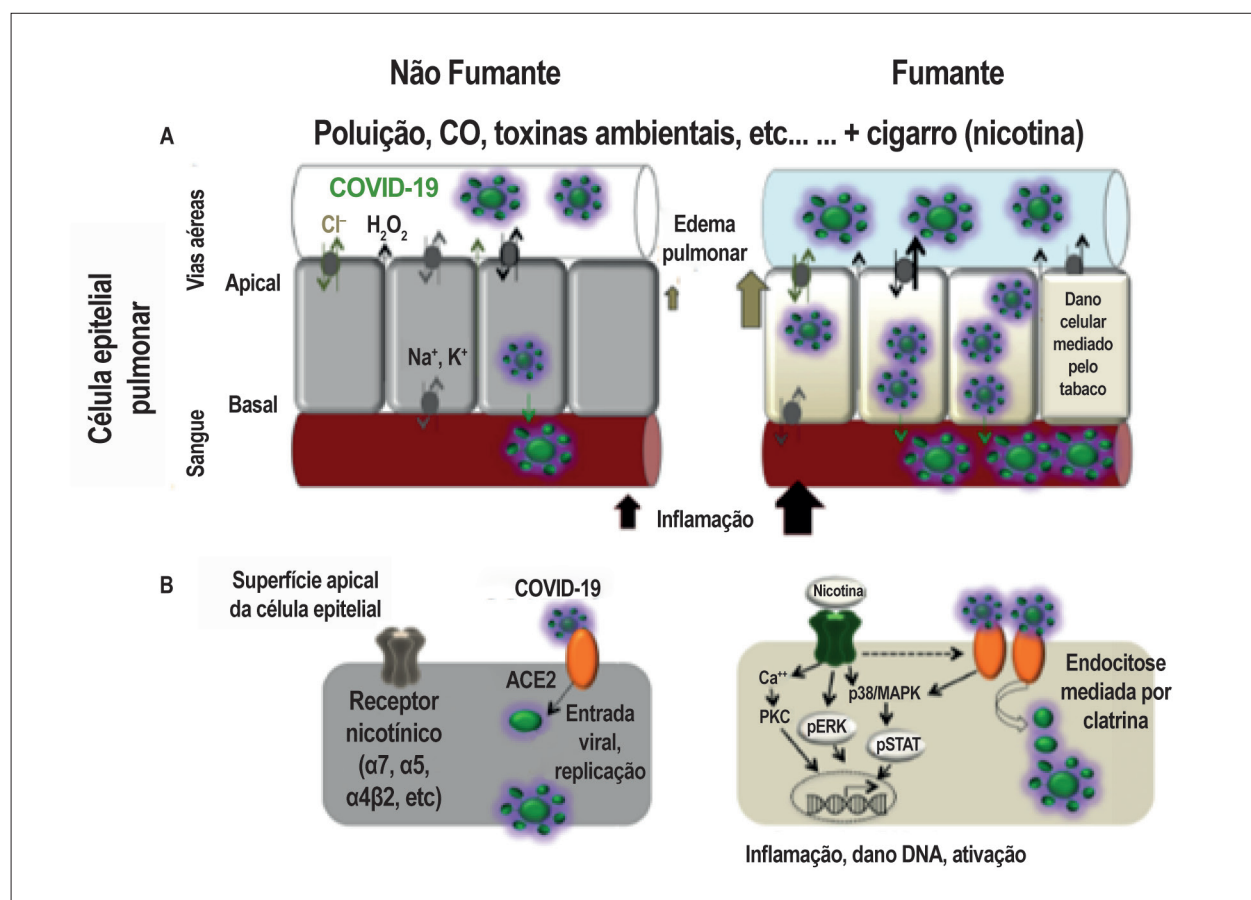
Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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



**Figura 1 -** Modelo esquemático de como a exposição à nicotina aumenta o risco de entrada do SARS-CoV-2 no pulmão do hospedeiro humano. A. Respostas pulmonares e imunes à infecção pelo vírus em células epiteliais de fumantes (à direita) e não fumantes (à esquerda). B. Mecanismos celulares desencadeados pela atividade de receptores nicotínicos promovem a entrada e proliferação do SARS-CoV-2 nas células epiteliais por meio da coexpressão da ECA-2. A ativação de receptores nicotínicos pela nicotina pode causar maior ativação de proteases, morte celular (apoptose) e sinalização inflamatória por meio de mecanismos que convergem nas vias de regulação e sinalização da ECA-2.

## Referências

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Disponível em: [www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen](http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen).
- Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). [Cited in 2020 Apr 20]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- Brasil. Ministério da Saúde. [Acesso em 03 jun 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270-3.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese Center for Disease Control and prevention. *J Am Med Assoc*. 2020; 323(13):1239-42.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ECA-2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000; 87(5):e1-e9.
- Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417(6891):822-8.
- Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002; 532(1-2):107-10.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005; 436(7047):112-6.
- Campbell DJ. The site of angiotensin production. *J Hypertens*. 1985; 3(3):199-207.
- Moser M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and calcium channel blocking agents: a review of potential benefits and possible adverse reactions. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(7):1414-21. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00096-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00096-X).
- Li ECK, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; Issue 8. Art. n.: CD009096.

13. Queiroga M, Bacal F, Hajjar LA. Infecção pelo Coronavírus 2019 (COVID-19). Disponível em: <http://www.cardiol.br/sbcinforma/2020/20200313-comunicado-coronavirus.html>. 2020.
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323(20):2052-9.
15. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review. *Qeios*. 2020.[Cited in 2020 May 23] Available from: [qeios.com/read/UJR2AW2](https://qeios.com/read/UJR2AW2)
16. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med*. 2020; 15(5):845-52.
17. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD et al. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018; 315(5):R895-R906.
18. Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328(7455):1519.
19. Zhao Q, Meng M, Kumar R Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis doi: 10.1002/jmv.25889
20. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(5):e0233147.
21. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020; doi 10.1093/ntr/ntaa082
22. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Increased risk of COVID-19 infection amongst smokers and amongst waterpipe users. Disponível em: <https://untobaccocontrol.org/kh/waterpipes/covid-19>. Acesso em: 2 mai 2020.
23. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk factors for primary middle east respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(1):49-55.
24. Brake SJ, Barnsley K, Lu W et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Cvid-19). *J Clin Med*. 2020; 9(3):841.
25. Leung JM, Yang CX, Tam A Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD Patients: implications for COVID-19. *Eur Resp J*. 2020; 55(5): 2000688
26. Russo PB, Giacconi R, Malavolta M et al. COVID-19 and smoking. Is nicotine the hidden link? *Eur Resp Jour*. 2020;55(6); 2001116.doi: 10.1183/13993003.01116.2020.
27. Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J*. 2020.[Cited in 2020 Apr 20]. doi: 10.1111/febs.15303.
28. Panagis G, Kastellakis A, Spyraiki C Nomikos G. Effects of methyllycaconitine (MLA), an alpha 7 nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 149(4):388-96.
29. Liang J, Tae HS, Xu X Jiang T, Adams DJ, Yu R, et al. Dimerization of alpha-conotoxins as a strategy to enhance the inhibition of the human alpha 7 and alpha 9, alpha 10 nicotinic acetylcholine receptors. *J Med Chem*. 2020; 63(6):2974-85.



# Segurança dos Procedimentos da Cardiologia Intervencionista na Síndrome Coronariana Crônica durante a Pandemia de COVID-19

*Safety of Interventional Cardiology Procedures in Chronic Coronary Syndrome during the COVID-19 Pandemic*

Esmeralci Ferreira,<sup>1</sup> Thales Siqueira Alves,<sup>1</sup> Ricardo Mourilhe-Rocha,<sup>1</sup> Ana Luiza Iannarella Lacerda,<sup>1</sup> Felipe Neves Albuquerque,<sup>1</sup> Pedro Pimenta de Mello Spinetti,<sup>1</sup> Daniel Xavier de Brito Setta,<sup>1</sup> Roberto Esporcatte,<sup>1</sup> Denilson Campos Albuquerque<sup>1</sup>

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, o que implica aumento de morbidade, com seus fatores de risco bem definidos. A doença coronariana aguda tem as indicações de tratamentos intervencionistas muito bem estabelecidas, e nas síndromes coronarianas crônicas (SCC), as indicações de intervenção são pautadas no grau de isquemia e na sintomatologia dos pacientes.<sup>1,2</sup> No entanto, a pandemia de COVID-19 causada pelo novo Coronavírus, mutação do vírus que provoca a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), mudou de forma radical as indicações de procedimentos intervencionistas, independentemente da apresentação clínica.<sup>3</sup>

A ampla transmissão comunitária, o grave acometimento e a complexidade da doença resultam em uma taxa de mortalidade que pode chegar a 12% nos grupos de risco, principalmente portadores de DVC.<sup>3</sup> Por isso, a COVID-19 desencadeou uma mudança de paradigma nos atendimentos cardiológicos em todo o mundo, principalmente nos ambientes da cardiologia intervencionista.<sup>4-8</sup>

Nas síndromes coronarianas agudas (SCA) houve uma expressiva redução da procura dos pacientes pelas salas de emergência, talvez por medo da infecção ou mesmo por estarem menos sintomáticos no período de confinamento. Retardos no sistema de regulação dos serviços públicos também ocorreram, certamente provocados por sobrecarga na internação hospitalar.<sup>6</sup> Por outro lado, os setores de cardiologia intervencionista restringiram os atendimentos a esses pacientes, e novas rotinas foram criadas para realização de intervenções, apenas em situações de maior gravidade, com verdadeira desmobilização nos protocolos de dor torácica.<sup>7,8</sup> Por exemplo, muitos hospitais terciários preconizaram a indicação de trombólise, em vez de angioplastia primária, e outros realizaram procedimentos intervencionistas apenas mediante testes rápidos para excluir a possibilidade de infecção pelo SARS-CoV-2. Todas essas ações foram

respaldadas ou orientadas pelas sociedades de cardiologia intervencionista do mundo inteiro.<sup>4,5,7,8</sup>

Nas SCC, os exames de diagnóstico invasivo foram literalmente suspensos para pacientes eletivos, sem previsão de agendamento. Isso ocorreu no Sistema Único de Saúde (SUS), cuja suspensão das consultas eletivas também impactou de forma indireta na redução dos procedimentos. No sistema suplementar de saúde, as senhas de autorização foram suspensas por diversas seguradoras.

Admitir que pacientes com SCC apresentem menor gravidade não condiz com os dados observados em literatura, os quais demonstram incidência de lesões obstrutivas significativas em mais de 50% dos casos.<sup>9-11</sup> Em contrapartida, não há dados de literatura sugerindo a realização de procedimentos de intervenção em indivíduos estáveis durante a pandemia. Partindo da premissa de que, nas SCC, os procedimentos não devem ser adiados, uma vez que os pacientes são potencialmente portadores de coronariopatia grave, foi organizada uma coorte de pacientes para efetiva orientação por meio de consultas. Independentemente da fase de afastamento social imposta pela pandemia, os procedimentos foram realizados da forma mais segura possível. O objetivo principal foi avaliar, em uma população inicial de 105 pacientes do SUS com SCC, se havia segurança em relação ao risco de infecção pelo SARS-CoV-2 na realização de coronariografia com ou sem intervenção coronária percutânea (ICP). Foram analisados: perfil clínico, resultado angiográfico, necessidade de revascularização, mortalidade e ocorrência ou não de suspensão de exames devido a diagnóstico ou suspeição da infecção.

## Métodos

Neste estudo prospectivo realizado durante a pandemia de COVID-19, foram avaliados 105 pacientes do SUS com SCC por meio de coronariografia eletiva, atendidos em um hospital universitário entre março e maio de 2020. Quatro deles foram excluídos por não comparecerem ao exame na data agendada. Todos foram avaliados previamente em consulta médica com um cardiologista, havendo inclusão de dados do perfil clínico de cada um. Durante a consulta e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram orientados a fazer isolamento social, o que foi entendido por todos. Os procedimentos foram realizados de forma segura com equipamentos de proteção individual (EPI) tanto para as equipes quanto para os pacientes. As condutas foram tomadas com base nas lesões coronarianas.

Foram consideradas graves aquelas acima de 70% do lúmen, em vasos epicárdicos e acima de 50% em tronco de coronária esquerda (TCE). As lesões foram avaliadas por dois ou mais

## Palavras-chave

Pandemia; SARS-CoV-2; Betacoronavírus; Doença da Artéria Coronariana/mortalidade; Intervenção Coronária Percutânea; Perfil de Saúde.

**Correspondência:** Esmeralci Ferreira •

UERJ - Departamento das Doenças do Tórax - Avenida 28 de setembro. CEP 20550-900, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: esmeralci@gmail.com

Artigo recebido em 25/06/2020, revisado em 01/07/2020, aceito em 01/07/2020

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200704>

observadores experientes. A avaliação da sintomatologia clínica para a presença de COVID-19 foi feita durante a consulta, no período hospitalar e após 15 dias de qualquer presença no hospital. A orientação para realização de teste foi programada apenas em caso de suspeição da doença. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição (CAAE 31784420.7.0000.5259. Número do Parecer: 4.035.853)

### Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do software da IBM SPSS, versão 25.0. As variáveis contínuas foram descritas com base em sua média e em seu desvio-padrão; e as variáveis categóricas, de acordo com esse número absoluto em percentual.

### Resultados

Entre março e maio de 2020, 194 consultas ambulatoriais pré-cateterismo foram realizadas, e 105 pacientes tiveram seus exames agendados. Dois deles (1,03%) apresentaram síndrome gripal na data marcada e, por isso, foram orientados a manter isolamento domiciliar por 15 dias e procurar hospital em caso de piora. Ambos faltaram na data do exame; logo, não se obteve informação posterior sobre a evolução dos

mesmos. Outros dois pacientes faltaram ao exame e não houve mais contato. Cento e um pacientes compareceram para realização do procedimento, mas um deles evoluiu com óbito cardiovascular antes (taquicardia ventricular). Foram considerados 101 indivíduos analisados, com a realização de cateterismo associado ou não à ICP em 100 pacientes e 15 (14,8%) internações para o procedimento. Ocorreram 11 ICP e três cirurgias de revascularização do miocárdio (CRVM). A média de idade foi  $61,88 \pm 10,3$  anos, e 51,5% eram homens. Dentre os fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes melito (DM) e a dislipidemia (DLP) foram os mais prevalentes (Tabela 1).

A prevalência de DAC obstrutiva foi encontrada em 54%, sendo que 22% apresentavam acometimento trivascular, com envolvimento de 8% no TCE e 35% na artéria descendente anterior (ADA) (Tabela 2). Nos pacientes com envolvimento de TCE, 87,5% estavam associados à DAC multarterial, e somente um paciente apresentou estenose isolada em corpo de TCE (Figura 1). Dentre os homens, 66,6% apresentaram DAC obstrutiva e 40,8% entre as mulheres. A DAC ocorreu em 63% dos pacientes com idade superior a 60 anos. A via radial foi utilizada em 97% dos casos. ICP ou CRVM de urgência foi feita em 14% dos pacientes com DAC obstrutiva. Dentre as ICP realizadas, 70% trataram apenas um vaso.

Entre os oito examinadores e membros da equipe, nenhum apresentou suspeita/confirmação de COVID-19 durante o período do estudo, e nenhum dos pacientes internados

**Tabela 1 - Características gerais da população avaliada**

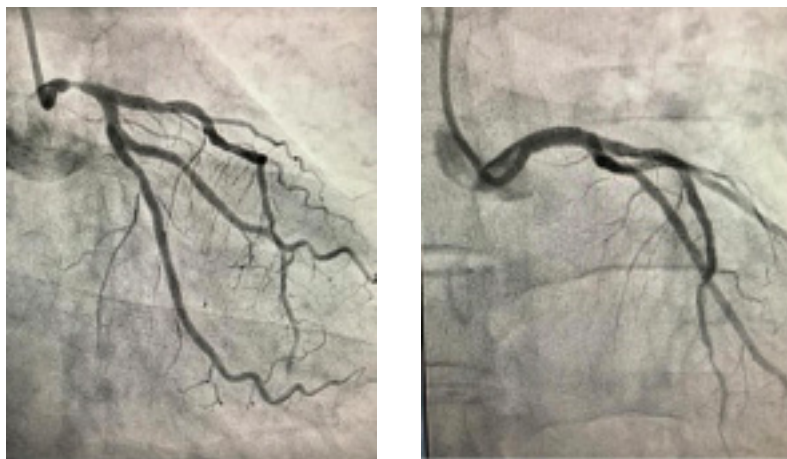
| Características de base | Pacientes analisados (n = 101) |
|-------------------------|--------------------------------|
| Idade (anos)            | 61,88 $\pm$ 10,3               |
| Masculino               | 52 (51,5)                      |
| Feminino                | 49 (48,5)                      |
| Tabagismo               | 19 (18,8)                      |
| Hipertenso              | 89 (88,1)                      |
| Diabetes melito         | 41 (40,6)                      |
| Dislipidemia            | 31 (30,7)                      |
| IAM prévio              | 31 (30,7)                      |
| CAT prévio              | 8 (7,9)                        |
| CRVM prévia             | 7 (6,9)                        |
| Apresentação clínica    |                                |
| AE                      | 101(100)                       |
| TNI                     |                                |
| Realizados              | 37 (37)                        |
| DAC obst.               | 19 51,4                        |
| Sem DAC obst.           | 18 48,6                        |
| Não realizados          | 63 (63)                        |
| DAC obst.               | 35 (55,6)                      |
| Sem DAC obst.           | 28(44,4)                       |

Valores demonstrados em n (%). IAM: infarto agudo do miocárdio; CAT: cateterismo coronariano; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; AE: angina estável; TNI: teste não invasivo; DAC: doença arterial coronariana; Obst.: obstrutiva.

**Tabela 2 - Características angiográficas e condutas**

| Características angiográficas       | Procedimentos (n = 100) |
|-------------------------------------|-------------------------|
| CAT                                 | 89                      |
| CAT e ICP                           | 11                      |
| Ad hoc                              | 4 (36,4%)               |
| Urgente                             | 7 (63,6%)               |
| CRVM                                | 3                       |
| Óbito                               | 1                       |
| Uniarterial                         | 20                      |
| Biarterial                          | 12                      |
| Triarterial                         | 22                      |
| Localização das lesões nas artérias |                         |
| TCE                                 | 8                       |
| DA                                  | 35                      |
| CX                                  | 32                      |
| CD                                  | 32                      |
| Vias de acesso                      |                         |
| Radial                              | 97                      |
| Femoral                             | 3                       |

CAT: cateterismo coronariano; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; TCE: tronco de coronária esquerda; DA: descendente anterior; CX: circunflexa; CD: coronária direita.



**Figura 1** - Coronariografia em duas projeções mostrando lesão de 75% no tronco da coronária esquerda (TCE) e pós-implante de stent farmacológico de 4,0 x 12 mm no TCE.

mostrou sintomas clínicos de COVID-19 durante a internação. Todos os que realizaram procedimentos se mantiveram em isolamento conforme orientação prévia. Em relação àqueles que fizeram o procedimento, nenhum apresentou síndrome gripal nos 15 dias posteriores ao exame.

## Discussão

Este estudo preliminar mostrou segurança para pacientes e equipe na realização de exames eletivos, mesmo durante a pandemia. No entanto, não há dados comparativos, pois não existem dados na literatura avaliando esse tipo de população. Analisando todos os pacientes dessa casuística, foi observado que, a despeito do quadro de SCC, um percentual significativo (14,8% dos pacientes) apresentou eventos graves, com um óbito, 14 indicações a internação para revascularização imediata (*ad hoc*) ou dentro da primeira semana após o procedimento, sendo três com encaminhamento para cirurgia. A média de idade de 61,8 anos e a maior incidência de hipertensão e diabetes melito foram semelhantes aos dados de outros estudos em pacientes submetidos a coronariografia.<sup>9,10</sup>

A taxa de exames normais (46%) foi dentro daquela encontrada na literatura, conforme estudo de Costa et al.,<sup>9</sup> o qual avaliou uma coorte de 1.844 pacientes submetidos à coronariografia. Os autores também enfatizaram um percentual significativo (52,9%) de DAC grave nas SCC.

Sant'Anna et al. relataram 45% de coronárias normais em uma avaliação de 503 pacientes, mas a prevalência era em população constituída de pacientes jovens, do sexo feminino e não tabagistas.<sup>10</sup> Já um estudo americano<sup>11</sup> com 1.989.779 exames encontrou uma prevalência de DAC moderada/grave de 41,0% em pacientes com SCC. Analisando indivíduos com DAC obstrutiva, 26% tiveram necessidade de intervenção de urgência devido à gravidade das lesões.

Apesar de ter ocorrido um óbito antes do exame, a presença de lesão de tronco em apenas 8% dos pacientes e de envolvimento triarterial em 22% em relação a indivíduos estáveis superou as expectativas. A gravidade das lesões de

TCE também não correspondeu ao que se costuma encontrar em pessoas com SCC, com somente um paciente tratado de forma urgente, por via percutânea (Figura 1). Cerca de 74% dos pacientes com indicação de CRVM ou ICP foram orientados para que seus procedimentos fossem agendados de forma eletiva. Dentre aqueles com DAC obstrutiva (54%), somente 26% (14) já realizaram procedimento de revascularização, e 74% (40) estavam com anatomia coronariana obstrutiva conhecida aguardando procedimento.

Nas SCA, as orientações para atendimento durante a pandemia são mais bem estabelecidas, inclusive com respaldo de várias sociedades de cardiologia, sempre respeitando o equilíbrio entre a exposição da equipe e o benefício do paciente.<sup>3,4,6,7</sup> No infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) em pacientes com COVID-19 ativo, a fibrinólise pode ser considerada uma opção em indivíduos relativamente estáveis.<sup>3-6</sup> Nos instáveis ou com potencial deterioração clínica, a ICP primária (ICPP) deve ser realizada.

Em um estudo multicêntrico nacional desenvolvido na Itália, envolvendo 54 hospitais durante o período de uma semana comparativa, entre os anos de 2019 e 2020, houve uma redução significativa de 48,4% (319 x 618,  $p < 0,001$ ) na quantidade de infartos; entretanto, o número de casos fatais aumentou para 13,7%, comparados aos 4,1% previamente registrados em 2019 (RR = 3,3; 95% IC 1,7 a 6,6;  $p < 0,001$ ).<sup>12</sup> O registro de Nova Iorque (EUA) também evidenciou aumento de mortalidade em domicílios cerca de 8 a 10 vezes em relação ao mesmo período em anos anteriores.<sup>13</sup> Esses resultados estão alinhados com o registro espanhol,<sup>14</sup> que mostra redução de 40% dos casos de IAMCSST, e em diferentes estados norte-americanos cuja redução nas internações variou entre 38 e 48%.<sup>13</sup>

No infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST), os relatos também apontam para uma diminuição acentuada no número das internações semanais, como avaliado no estudo italiano, sendo de 350 para 122 (65,4% de redução; 95% IC 60,3 a 70,3;  $p < 0,001$ ).<sup>12</sup> A recomendação mais aceita no IAMSSST é que, se houver

possibilidade, a realização de testes para COVID-19 antes do cateterismo cardíaco é uma boa alternativa, sendo que pacientes mais graves deverão ser submetidos à intervenção precocemente.<sup>3,4,6,7</sup>

Nas SCC, as recomendações de intervenções são menos consistentes e consideram de forma superficial que as condutas devam ser individualizadas e indicadas apenas em pacientes de alto risco.<sup>6,8</sup> Welt et al.<sup>8</sup> preconizam a redução do número de procedimentos, com adiamento de casos eletivos e divisão da equipe em turnos para rodízio de profissionais, com ênfase na redução do risco de contaminação da equipe.

Essas medidas restritivas relacionadas aos pacientes estáveis proporcionaram uma zona de conforto em relação à redução da propagação da COVID-19; entretanto, de maneira objetiva, observou-se que a atenção à doença coronariana não estava contemplada no que se refere às boas práticas previamente estabelecidas antes da pandemia.

Em nosso meio, a pandemia alterou de maneira contundente o atendimento médico em diversas especialidades, com suspensão de procedimentos e consultas eletivas. A maioria da classe médica orientou, tanto a pacientes oriundos do sistema de saúde suplementar quanto aos usuários do SUS, a protelarem seus procedimentos eletivos e a recorrerem às salas de emergência em casos de sintomas intensos de precordialgia, dispneia etc. Essa orientação, sem dúvida, protege do novo Coronavírus (SARS-CoV-2) os indivíduos que se mantiverem assintomáticos ou oligossintomáticos, mas expõe à infecção aqueles que, em casos de necessidade premente, necessitem do atendimento. Por outro lado, indivíduos que não julguem sua sintomatologia tão intensa ou que sejam mais tolerantes à dor podem ser acometidos de uma reflexão temerária. Nesses casos, o adiamento da procura por socorro pode ter consequências graves, inclusive a de morte cardíaca domiciliar.

A resolução nº 2004, de 18/03/2020, da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ)<sup>15</sup> suspendeu os atendimentos ambulatoriais eletivos nas unidades públicas; porém, de maneira acertada, manteve os atendimentos ambulatoriais essenciais, incluindo os de oncologia e cardiologia. Mesmo assim, o acesso dos pacientes foi afetado, e a resolução não foi acatada de forma ampla. Via de regra, os pacientes do SUS são mais graves e com mais fatores de riscos. Nestes, há grandes dificuldades em descobrir quem realmente é estável do ponto de vista global e quem pode ser acometido por uma agudização do quadro, com necessidade de internação. Por isso, parece razoável preservar a capacidade dos leitos hospitalares, evitando procedimentos eletivos desnecessários em pacientes estáveis, com comorbidades significativas ou nos quais o tempo de internação pós-intervenção seja superior a 24 a 48 horas. Não obstante, a despeito do alinhamento com a maioria das medidas protetivas para pacientes e equipe, ressalta-se que, em pacientes com SCC, existe a possibilidade de realização dos procedimentos e da quebra cautelosa nas medidas restritivas, sem riscos adicionais de exposição ao vírus.

Na série de casos apresentada, a busca ativa foi feita procurando selecionar os sintomáticos, isquêmicos e com múltiplos fatores de risco, evitando, assim, que eles procurassem qualquer tipo de consulta ou ida a um hospital de emergência.

Entende-se que essa ação rápida no diagnóstico e tratamento de tais pacientes foi uma medida que evitou um desfecho mais grave em termos de eventos coronarianos. Por outro lado, os cuidados rígidos e as orientações que ocorreram desde a consulta, bem como o reforço de isolamento, as rotinas no procedimento e a tentativa de reduzir ao máximo o tempo de internação minimizou os riscos de infecção pelo novo Coronavírus. Na crise da saúde desencadeada pela COVID-19, não houve orientações objetivas sobre a realização dos procedimentos em pacientes estáveis, exatamente em função de suspensão ou adiamento dos mesmos. Na experiência “de mundo real”, o atendimento dos pacientes com suspeita de DAC por meio de uma avaliação clínica e do conhecimento rápido da anatomia coronariana deve ser feito antes de uma possível instabilidade clínica. Isso porque, nessa população, demonstra-se de forma clara que o risco de eventos cardíacos aos quais estão suscetíveis é muito maior do que a possibilidade de apresentar complicações da doença causada pelo vírus.

Embora não seja determinado que essa seja efetivamente a melhor conduta, os dados sugerem uma reflexão para que os atendimentos nos laboratórios de hemodinâmica, nesta fase de pandemia, sejam reavaliados e não sejam suspensos ou adiados de forma sistemática.

## Limitações

As principais limitações são o número pequeno de pacientes, as variáveis de baixa prevalência que necessitam de amostras muito maiores e o caráter unicêntrico do estudo. Além disso, por orientação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, não foram realizados testes para COVID-19 em nenhum dos pacientes e na equipe, pois todos estavam assintomáticos no momento do procedimento e permaneceram assim por no mínimo 15 dias. Apesar das limitações, as observações podem servir de estímulo para que outros serviços desenvolvam análises multicêntricas mais robustas estatisticamente.

## Conclusões

Nosso ponto de vista é pautado neste estudo, no qual a realização dos exames eletivos em indivíduos com doença coronariana crônica foi segura para pacientes e profissionais, mesmo durante a pandemia, sendo um contraponto à maioria das recomendações de outros serviços. O estudo possibilitou demonstrar que a avaliação angiográfica anatômica revelou pacientes de alto risco de morbimortalidade, com necessidade de intervenções naqueles com lesões complexas. Isso contribuiu para reduzir o número de síndromes coronarianas agudas nessa população.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferreira E, Mourilhe-Rocha R, Esporcatte R, Albuquerque DC; Obtenção de dados: Ferreira E, Alves TS, Lacerda ALI; Análise e interpretação dos dados: Ferreira E, Alves TS, Mourilhe-Rocha R, Albuquerque FN, Spinetti PPM, Setta DXB, Esporcatte R, Albuquerque DC; Análise estatística: Ferreira E, Mourilhe-Rocha R, Spinetti PPM; Redação do manuscrito:

Ferreira E, Alves TS, Mourilhe-Rocha R, Albuquerque FN, Spinetti PPM, Setta DXB, Esporcatte R, Albuquerque DC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira E, Mourilhe-Rocha R.

### 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. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. DATASUS. Informações e Saúde. Produção Ambulatorial do SUS por local de atendimento – Brasil. Procedimento: Cateterismo cardíaco – 2015. [acesso em 1 maio 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhtn.exe?sia/cnv/qauf.def>.
2. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. Arq Bras Cardiol. 2014;103(2Supl.2):1-59.
3. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. Front Med. 2020;14:126-35.
4. European Society for Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic; 2020. [acesso em 10 Jun. 2020]. Disponível em: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Education-General/Topic%20pages/Covid-19/ESC%20Guidance%20Document/ESC-Guidance-COVID-19-Pandemic.pdf>.
5. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, et al. CSC expert consensus on principles of clinical management of patients with severe emergent cardiovascular diseases during the COVID-19 epidemic. Circulation. 2020;141(20):e810-6.
6. 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;46(6):1111-3.
7. Falcão BAA, Botelho RV, Sarmento-Leite REG, Costa RA. Update on SBHCL positioning about COVID-19 pandemic. J Transcat Intervent. 2020;28:eA202004.
8. Welt F, Shah PB, Aronow H, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2372-5.
9. Costa GBF. Perfil clínico e suas associações com resultados angiográficos de pacientes submetidos à coronariografia em hospital público universitário [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas; 2019.
10. Sant'Anna LB, Sant'Anna FM, Couceiro SL, Pérez MA. Cardiac catheterization with normal coronary arteries: prevalence rate and analysis of predictor variables. J Transcat Intervent. 2020;28:eA20190034.
11. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med. 2010;362(10):886-95.
12. Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. Eur Heart J. 2020;41(22):2083-8.
13. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the united states during COVID-19 pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020;75(22):2871-2.
14. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, Martín-Moreiras J, Rumorosog JR, López-Palop R, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. REC Interv Cardiol. 2020;2:82-9.
15. Brasil Secretaria Estadual de Saúde. (Brasil). Resolução SES nº 2004, de 18 de março de 2020. Diário Oficial da União 19 mar 2020; Seção 1. [acesso em 13 Mai. 2020]. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=390927>.



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

# Problemas Relacionados à Trombocitopenia em Pacientes com Fibrilação Atrial Concomitante que Necessitam de Prevenção Antitrombótica: Um Estudo de Coorte Retrospectivo

*Thrombocytopenia-Related Problems in Patients with Concomitant Atrial Fibrillation Requiring Antithrombotic Prevention: A Retrospective Cohort Study*

Renato De Vecchis,<sup>1</sup> Andrea Paccone,<sup>2</sup> Silvia Soreca<sup>1</sup>

Medical and Polyspecialist Centre, DSB 29 "S. Gennaro dei Poveri Hospital", Naples - Itália

University of Bari "Aldo Moro" - Department of Cardiology,<sup>2</sup> Bari - Itália

## Resumo

Baixas doses de edoxabana e enoxaparina sódica foram objeto de uma comparação retrospectiva implementada com a técnica do escore de propensão a fim de mitigar os efeitos das diferenças nas características clínicas basais de duas coortes e minimizar o risco de viés.

Posteriormente, usando um modelo de riscos proporcionais de Cox, avaliou-se a associação de cada tipo de terapia com o risco do composto de morte por todas as causas, acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório, hospitalizações e ocorrência de sangramentos maiores. Para essa análise, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. A terapia com enoxaparina e cirrose hepática como causadora de trombocitopenia estiveram associadas ao aumento do risco do endpoint composto (enoxaparina: hazard ratio (HR): 3,31; IC 95%: 1,54 a 7,13;  $p = 0,0023$ ; cirrose hepática, HR: 1,04; 95% CI: 1,002 a 1,089;  $p = 0,0410$ ). Por outro lado, a terapia com edoxabana mostrou-se significativamente associada à diminuição do risco do endpoint composto (HR: 0,071; 95% CI: 0,013 a 0,373;  $p = 0,0019$ ). Com base nessa análise retrospectiva, o edoxaban em doses baixas seria uma ferramenta farmacológica segura e eficaz para a profilaxia de eventos cardioembólicos em pacientes com FA e trombocitopenia.

## Introdução

Um problema comum é a presença de fibrilação atrial (FA) em pacientes que sofrem de trombocitopenia, o que obviamente contraindica a administração de fármacos anticoagulantes em dose completa.<sup>1</sup> Além disso, nesses casos, a implementação de um programa de ablação de FA envolve

risco não desprezível, visto que os três primeiros meses após a ablação, o chamado "período de supressão", coincide com a necessidade de administrar, dado o alto risco de recidivas de FA, não apenas antiarrítmicos, mas também anticoagulantes em doses completas.<sup>2</sup> Em vez disso, a administração de heparina fracionada de baixo peso molecular, ou seja, enoxaparina sódica<sup>3</sup> na dose de 4000 UI por dia, surgiu como uma opção viável. Alternativamente, uma abordagem terapêutica amplamente praticada foi o antagonista da vitamina K edoxabana<sup>4</sup> na dose prefixada de 30 mg por dia.

No presente estudo de coorte retrospectiva, que abrangeu um período mediano de 40 meses (intervalo interquartil: de 36 a 48 meses), 220 pacientes foram incluídos de acordo com um critério arbitrário, ou seja, sem realizar cálculos de potência e de tamanho amostral. No total, os pacientes submetidos a edoxabana foram 90, ao passo que 130 pacientes foram submetidos a enoxaparina.

Os requisitos para inclusão no estudo retrospectivo foram: trombocitopenia moderada, definida por uma concentração plaquetária entre 99.000 e 30.000 trombócitos por  $\text{mm}^3$ ; FA crônica, sujeita à estratégia de controle de taxas; ausência de FA paroxística recém-diagnosticada.

O recrutamento de casos se baseou na constituição de grupos homogêneos, de acordo com o método do escore de propensão de pareamento (*propensity score matching*)<sup>5</sup> para diminuir o risco de viés resultante das diferenças nas características clínicas basais dos dois grupos. Os pacientes que estavam tomando heparina não fracionada foram pareados com uma dose baixa (30 mg por dia) de edoxabana com características clínicas basais o mais semelhante possível, com uma proporção de 1:1. Aplicamos um modelo de regressão logística. Constatou-se que diversas variáveis estiveram significativamente associadas à probabilidade de pertencer a um dos grupos, com base na metodologia de eliminação *backward stepwise* (ponto de corte  $p = 0,05$ ). As seguintes variáveis foram usadas para calcular o escore de propensão para cada paciente: idade e nível de cuidado na data índice, uso anterior de anticoagulantes, uso de fármacos antianginosos, uso de insulina, acidente vascular cerebral, custos de hospitalização no período basal. Os pacientes foram pareados na base de 1:1 dentro dos grupos etários de 5 anos específicos para o sexo, com base no escore de propensão com uma diferença máxima permitida de 0,001.

A análise estatística adotada posteriormente foi a construção de um modelo de regressão de risco proporcional

## Palavras-chave

Estudos de Coortes; Trombocitopenia; Fibrilação Atrial; Anticoagulantes; Edoxabana; Enoxaparina; Hemorragia; Acidente Vascular Cerebral; Cirrose Hepática Heparina/uso terapêutico.

### Correspondência: Renato De Vecchis •

Medical and Polyspecialist Centre, DSB 29 "S. Gennaro dei Poveri Hospital", via S. Gennaro dei Poveri 25, Naples 80136 - Itália  
E-mail: devechis.erre@virgilio.it

Artigo recebido em 02/09/2020, revisado em 25/01/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190599>

## Comunicação Breve

de Cox. Escolheu um *endpoint* composto que incluiu morte por todas as causas, acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório, hospitalizações e sangramentos maiores. As variáveis de exposição levadas em consideração foram: terapia com edoxabana de baixa dosagem, terapia com enoxaparina, hipertensão, diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo > 40 mm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%, idade > 85 anos, cirrose hepática como causa de trombocitopenia, doença de Werlhof como causa de trombocitopenia. Em todas as análises estatísticas, o valor  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Os cálculos foram feitos usando o Excel 2016 (versão 16.0, Seattle, WA, EUA), além de MedCalc versão 18.6 (Acaciaaan 22, 8400 Ostend, Bélgica) e Epi-Info versão 7.1.5.0 para Windows (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Geórgia — EUA). O aumento do risco de ser afetado pelo *endpoint* composto mostrou-se associado à exposição à terapia com enoxaparina (*hazard ratio* (HR): 3,31; IC 95%: 1,54 a 7,13;  $p = 0,0023$ ) e cirrose hepática como causadora de trombocitopenia (HR: 1,04; IC 95%: 1,002 a 1,089;  $p = 0,0410$ ). Até mesmo a hipertensão esteve associada a risco elevado (HR: 1,104; IC 95%: 1,011 a 1,966;  $p = 0,0477$ ). Por outro lado, a terapia com edoxabana esteve significativamente associada à diminuição do risco de *endpoint* primário (HR: 0,071; IC 95%: 0,013 a 0,373;  $p = 0,0019$ ).

A heparina é uma causa não desprezível de trombocitopenia. Esse fato parece se aplicar também à heparina fracionada de baixo peso molecular, ou seja, enoxaparina sódica, a julgar pelos resultados encontrados, que desaconselham o uso da terapia com enoxaparina em pacientes com trombocitopenia documentada. Além disso, a iminente progressão da cirrose hepática pode ter contribuído para causar um risco significativamente maior do *endpoint* composto. De fato, é provável que os sangramentos maiores devidos à ruptura de varizes gastroesofágicas tenham desempenhado um papel substancial na determinação da inferência conclusiva de que o composto

é desfavoravelmente influenciado pela cirrose hepática como variável de exposição. Por outro lado, a terapia com edoxabana em doses baixas em pacientes trombocitopênicos mostrou-se protetora contra o composto de morte por todas as causas, acidente vascular cerebral/ataques isquêmicos transitórios, hospitalizações e sangramentos maiores. A principal limitação do estudo é sua natureza retrospectiva, que não permite tirar conclusões definitivas sobre a comparação entre enoxaparina e edoxabana, devido à possibilidade de confusão por indicação, apesar do fato de a técnica de escore de propensão de pareamento ter sido adotada como contramedida. No entanto, com base em nossa análise retrospectiva, o edoxabana em doses baixas seria uma ferramenta farmacológica eficaz e segura para a profilaxia de eventos cardioembólicos em pacientes com FA e trombocitopenia.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: De Vecchis R, Paccone A, Soreca S; Análise estatística: De Vecchis R.

### 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. Casu G, Gulizia MM, Molon G, Mazzone P, Audo A, Casolo G, et al. [ANMCO/AIAC/SICIGISE/SIC/SICCH Consensus document: Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with nonvalvular atrial fibrillation: indications, patient selection, competences, organization, and operator training]. *G Ital Cardiol* (Rome). 2016 Jul-Aug;17(7-8):594-613.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-962.
3. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):1995-2003.
4. Poulakos M, Walker JN, Baig U, David T. Edoxaban: A direct oral anticoagulant. *Am J Health Syst Pharm*. 2017 Feb 1;74(3):117-29.
5. Grotta A, Bellocco R. A review of propensity score: principles, methods and application in Stata. Italian Stata Users Group Meeting - Milan, 13 November 2014.p.24-45.



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

## Evolução Temporal da Análise de Resultados do Emprego do iFR

*Temporal Evolution of the iFR (Instantaneous Wave-Free Ratio) Employment Results Analysis*

Maria Cristina Meira Ferreira<sup>1</sup> e Gláucia Maria Moraes de Oliveira<sup>2</sup>

Hospital Federal dos Servidores do Estado - Serviço de Hemodinâmica,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Senhor Editor,

Lemos com muito interesse o minieditorial escrito pelos autores Chamié e Abzaid<sup>1</sup> referente ao artigo "Avaliação de isquemia miocárdica na sala de hemodinâmica com *instantaneous wave-free ratio*: estudo piloto".<sup>2</sup> O minieditorial nos traduz com clareza a histórica evolução de raciocínio que devemos seguir na interpretação do estudo de fisiologia coronária na tomada de decisão terapêutica. Embora a medicina seja plena de situações binárias para resolução, como presença ou ausência de febre pelo termômetro, fica muito claro que níveis diferentes de valores referem-se a diagnósticos, prognósticos e condutas diferentes. Com relação às avaliações funcionais coronarianas, após uma enorme quantidade de estudos binários para demonstrar

sua validade, recentes *trials* citados no minieditorial nos conduzem a uma fase onde o poder decisório clínico volta a ter peso importante e,<sup>3</sup> o dissertar desta mudança de rumos ocorreu de forma brilhante pelo minieditorial. Não deixamos de relevar o raciocínio clínico e outros fatores em nosso estudo, uma vez que o preditor de colocação de *stent* foi iFR < 0,87 neste grupo, apesar do valor de corte estabelecido para o iFR ser 0,89, havendo uma significativa redução do emprego de *stents*.

Cabe-nos ressaltar que nosso estudo foi realizado com dados coletados no período de 2014 a 2018, abrangendo um longo período em que o iFR ainda não tinha o corte binário bem estabelecido. Até a publicação dos grandes *trials* *Swedeheart* e *Define-Flair* em 2017, considerava-se os valores de iFR > 0,86 e iFR < 0,93 como zona cinzenta, e as diretrizes referentes ao método indicavam emprego do *fractional flow reserve* (FFR).<sup>4,5</sup> Neste cenário de tempo, a colocação de *stents* em pacientes com valores de iFR ≤ 0,92 não pode ser considerada desnecessária como citada, pois havia carência de dados literários que corroborassem de forma definitiva o corte de 0,89, que só ocorreu após comparação entre os métodos FFR e iFR nos *trials* citados.

Agradeço a oportunidade de poder esclarecer estes pontos e corroboro que o minieditorial nos direciona e nos esclarece não só a necessidade de cada vez mais utilizarmos a fisiologia coronária, mas também de como utilizá-la nos dias de hoje, contribuindo de forma primorosa neste campo de estudo da cardiologia intervencionista.

### Palavras-chave

Isquemia Miocárdica; Reserva Fracionada do Fluxo do Miocárdio; Stents; Doença da Artéria Coronariana; Intervenção Coronária Percutânea/métodos.

**Correspondência:** Maria Cristina Meira Ferreira •  
Hospital Federal dos Servidores do Estado - Serviço de Hemodinâmica -  
Rua Sacadura Cabral, 178. CEP 20221-903, Rio de Janeiro, RJ - Brasil  
E-mail: mc.meira.ferreira@gmail.com, macris1500@gmail.com  
Artigo recebido em 12/03/2020, revisado em 30/03/2020,  
aceito em 30/03/2020

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200195>

### Referências

1. Chamie D, Abzaid A. Avaliação Fisiológica Invasiva: Do Binário ao Contínuo. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(2):265-7.
2. Vieira HCA, Ferreira MCM, Nunes LC, Cardoso CJF, Nascimento EM, Oliveira GMM. Avaliação de Isquemia Miocárdica na Sala de Hemodinâmica com iFR Instantaneous Wave-Free Ratio: Estudo Piloto. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(2):256-64.
3. Al-Lamee R, Howard JP, Shun-Shin MJ, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, et al. Fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio as predictors of the placebo-controlled response to percutaneous coronary intervention in stable single-vessel coronary artery disease: Physiology-stratified analysis of ORBITA. *Circulation.* 2018;138(17):1780-92.
4. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1824-34.
5. Götzberg M, Christiansen EH, Gudmundsdóttir IJL, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1813-23.



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

## Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020

### Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease – 2020

**Realização:** Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DCC-SBC) e Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología (Sisiac, SiAC)

**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 da Atualização:** Flavio Tarasoutchi,<sup>1</sup> Marcelo Westerlund Montera,<sup>2</sup> Auristela Isabel de Oliveira Ramos,<sup>3</sup> Roney Orismar Sampaio,<sup>1</sup> Vitor Emer Egypto Rosa,<sup>1</sup> Tarso Augusto Duenhas Accorsi,<sup>1</sup> Antonio de Santis,<sup>1</sup> João Ricardo Cordeiro Fernandes,<sup>1</sup> Lucas José Tachotti Pires,<sup>1</sup> Guilherme S. Spina,<sup>1</sup> Marcelo Luiz Campos Vieira,<sup>1</sup> Paulo de Lara Lavitola,<sup>1</sup> Walkiria Samuel Ávila,<sup>1</sup> Milena Ribeiro Paixão,<sup>1</sup> Tiago Bignoto,<sup>3</sup> Dorival Júlio Della Togni,<sup>3</sup> Evandro Tinoco Mesquita,<sup>4</sup> William Antônio de Magalhães Esteves,<sup>5</sup> Fernando Atik,<sup>6</sup> Alexandre Siciliano Colafranceschi,<sup>2</sup> Valdir Ambrósio Moises,<sup>7</sup> Alberto Takeshi Kiyose,<sup>7</sup> Pablo M. A. Pomerantzeff,<sup>8</sup> Pedro A. Lemos,<sup>9</sup> Fabio Sandoli de Brito Junior,<sup>10</sup> Clara Weksler,<sup>11</sup> Carlos Manuel de Almeida Brandão,<sup>1</sup> Robinson Poffo,<sup>9</sup> Ricardo Simões,<sup>12</sup> Salvador Rassi,<sup>13</sup> Paulo Ernesto Leães,<sup>14</sup> Ricardo Mourilhe-Rocha,<sup>2,15</sup> José Luiz Barros Pena,<sup>12,16</sup> Fabio Biscegli Jatene,<sup>1</sup> Márcia de Melo Barbosa,<sup>17</sup> Alexandre Abizaid,<sup>1</sup> Henrique Barbosa Ribeiro,<sup>1</sup> Fernando Bacal,<sup>1</sup> Carlos Eduardo Rochitte,<sup>1</sup> José Honório de Almeida Palma da Fonseca,<sup>1</sup> Samira Kaissar Nasr Ghorayeb,<sup>3</sup> Marcelo Antonio Cartaxo Queiroga Lopes,<sup>18</sup> Salvador Vicente Spina,<sup>13</sup> Ricardo H. Pignatelli,<sup>19</sup> José Francisco Kerr Saraiva<sup>20</sup>

Instituto do Coração (Incor) do Hospital de Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil  
Hospital Pró-Cardíaco,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal Fluminense,<sup>4</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>5</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Fundação Universitária de Cardiologia (FUC),<sup>6</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),<sup>7</sup> São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),<sup>8</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,<sup>9</sup> São Paulo, SP – Brasil

Fundação Zerbini,<sup>10</sup> São Paulo, SP – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,<sup>11</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais,<sup>12</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de Goiás,<sup>13</sup> Goiânia, GO – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,<sup>14</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Universitário Pedro Ernesto,<sup>15</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Felício Rocho,<sup>16</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Socor,<sup>17</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley,<sup>18</sup> João Pessoa, PB – Brasil

Texas Children's Hospital,<sup>19</sup> Houston – EUA

Sociedade Campineira de Educação e Instrução Mantenedora da Pontifícia Universidade Católica de Campinas,<sup>20</sup> Campinas, SP – Brasil

#### Esta atualização deverá ser citada como:

Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):720-775

**Nota:** estas Atualizações se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

**Correspondência:** Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.

E-mail: diretrizes@cardiol.br

## Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento desta diretriz, 2020.

| Especialista                       | Tipo de relacionamento com a indústria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alexandre Siciliano Colafranceschi | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Antônio de Santis                  | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Alberto Takeshi Kiyose             | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Alexandre Abizaid                  | DECLARAÇÃO FINANCEIRA<br>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:<br>- Boston Scientific: Proctor para TAVI<br>B - FINANCIAMENTO DE PESQUISAS SOB SUA RESPONSABILIDADE DIRETA/PESSOAL (DIRECIONADO AO DEPARTAMENTO OU INSTITUIÇÃO) PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:<br>- Edwards: TAVI |
| Auristela Isabel de Oliveira Ramos | DECLARAÇÃO FINANCEIRA<br>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:<br>- Edwards lifesciences: Palestra<br>- Abbott: Palestra                                                                                                                                                                                                                                                |
| Carlos Eduardo Rochitte            | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Carlos Manuel de Almeida Brandão   | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Clara Weksler                      | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dorival Júlio Della Togna          | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Evandro Tinoco Mesquita            | OUTROS RELACIONAMENTOS:<br>VÍNCULO EMPREGATÍCIO COM A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS, ASSIM COMO SE TEM RELAÇÃO VÍNCULO EMPREGATÍCIO COM OPERADORAS DE PLANOS DE SAÚDE OU EM AUDITORIAS MÉDICAS (INCLUINDO MEIO PERÍODO) DURANTE O ANO PARA O QUAL VOCÊ ESTÁ DECLARANDO:<br>- UnitedHealth Group                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Fabio Biscegli Jatene              | DECLARAÇÃO FINANCEIRA<br>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:<br>- Edwards lifesciences: Prótese valvar<br>- Abbott: Prótese valvar                                                                                                                                                                                                                                    |
| Fabio S. Brito Jr.                 | DECLARAÇÃO FINANCEIRA<br>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:<br>- Edwards lifesciences: TAVI<br>- Medtronic: TAVI                                                                                                                                                                                                                                                     |

# Atualização

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fábio Sandoli de Brito Junior | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <p>- Edwards LifeSciences: Proctor para TAVI</p> <p>- Medtronic: Proctor para TAVI</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Fernando Antibas Atik         | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <p>- Abbott: Assistência</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Fernando Bacal                | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <p>- Novartis: Entresto</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Flavio Tarasoutchi            | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <p>- Edwards Lifesciences: Palestra</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Guilherme S. Spina            | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Henrique Barbosa Ribeiro      | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA:</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <p>- Medtronic: Pesquisa</p> <p>- Edwards Lifesciences: Pesquisa</p> <p>- Boston Scientific: Proctor</p> <p>B - FINANCIAMENTO DE PESQUISAS SOB SUA RESPONSABILIDADE DIRETA/PESSOAL (DIRECIONADO AO DEPARTAMENTO OU INSTITUIÇÃO) PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <p>- Medtronic: Estudo clínico</p> <p>C - FINANCIAMENTO DE PESQUISA (PESSOAL), CUJAS RECEITAS TENHAM SIDO PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <p>- Medtronic: TAVI</p> <p>OUTROS RELACIONAMENTOS</p> <p>PARTICIPAÇÃO EM COMITÊS DE COMPRAS DE MATERIAIS OU FÁRMACOS EM INSTITUIÇÕES DE SAÚDE OU FUNÇÕES ASSEMBLADAS:</p> <p>- Gestão OPME</p> |

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| João Ricardo Cordeiro Fernandes          | DECLARAÇÃO FINANCEIRA<br>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:<br>- Edwards lifesciences: Palestra<br>- Bayer: Palestra                                                               |
| José Francisco Kerr Saraiva              | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| José Honório de Almeida Palma da Fonseca | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| José Luiz Barros Pena                    | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Lucas José Tachotti Pires                | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Marcelo Luiz Campos Vieira               | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Marcelo Westerlund Montera               | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Márcia de Melo Barbosa                   | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Milena Ribeiro Paixão                    | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Pablo M. A. Pomerantzeff                 | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Paulo de Lara Lavitola                   | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Paulo Ernesto Leães                      | OUTROS RELACIONAMENTOS<br>FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:<br>- Boehringer: Anticoagulantes<br>PARTICIPAÇÃO EM COMITÊS DE COMPRAS DE MATERIAIS OU FÁRMACOS EM INSTITUIÇÕES DE SAÚDE OU FUNÇÕES ASSEMBLHADAS:<br>Comitê de Padronização da Santa Casa de Porto Alegre                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Pedro A. Lemos                           | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ricardo Mourilhe Rocha                   | DECLARAÇÃO FINANCEIRA<br>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:<br>- Novartis: Insuficiência Cardíaca<br>- AstraZeneca: Insuficiência Cardíaca<br>- Boehringer: Insuficiência Cardíaca |
| Ricardo H. Pignatelli                    | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ricardo Simões                           | DECLARAÇÃO FINANCEIRA<br>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:<br>- Merk: Concor<br>- Novartis: Entresto<br>- Biolab: Pressplus                                                       |

## Atualização

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Robinson Poffo                       | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Roney Orismar Sampaio                | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Salvador Rassi                       | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC.</p> <p>PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Novartis: Entresto</li> <li>- Servier: Procoralan</li> </ul> <p>B - FINANCIAMENTO DE PESQUISAS SOB SUA RESPONSABILIDADE DIRETA/PESSOAL (DIRECIONADO AO DEPARTAMENTO OU INSTITUIÇÃO) PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Novartis: Entresto</li> </ul> <p>C - FINANCIAMENTO DE PESQUISA (PESSOAL), CUJAS RECEITAS TENHAM SIDO PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Novartis: Entresto</li> <li>- Boehringer Ingelheim: Empaglifozina</li> </ul> <p>OUTROS RELACIONAMENTOS</p> <p>FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Novartis: Entresto</li> </ul> |
| Salvador Vicente Spina               | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Salvador Vicente Spina               | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Samira Kaissar Nasr Ghorayeb         | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Tarso Augusto Duenhas Accorsi        | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC.</p> <p>PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Novartis: Anticoagulação</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Tiago Bignoto                        | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Valdir Ambrósio Moises               | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| VITOR EMER EGYPTO ROSA               | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Walkiria Samuel Avila                | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| William Antônio de Magalhães Esteves | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## Lista de Abreviaturas:

βHCG: gonadotrofina coriônica beta

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

AD: átrio direito

AE: átrio esquerdo

AOE: área efetiva do orifício

AAS: ácido acetilsalicílico

AHCO: anticoncepcional hormonal combinado oral

AVA: área valvar aórtica

AVM: área valvar mitral

BNP: peptídeo natriurético cerebral

CF: classe funcional

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DIU: dispositivo intrauterino

DOACs: anticoagulantes orais diretos

DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

EAo: estenose aórtica

ECG: eletrocardiograma

EI: endocardite infecciosa

EM: estenose mitral

ERO: área efetiva do orifício regurgitante

ESC/EACTS: European Society of Cardiology/European Association for CardioThoracic Surgery

ET: estenose tricúspide

FA: fibrilação atrial

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FR: febre reumática

HP: hipertensão pulmonar

IAo: insuficiência aórtica

IC: insuficiência cardíaca

IM: insuficiência mitral

INR: razão normalizada internacional

IT: insuficiência tricúspide

NYHA: New York Heart Association

PHT: pressure half time

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar

rTPA: recombinant tissue plasminogen activator.

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia

STS: Society of Thoracic Surgeons

TAVI: implante transcater de bioprótese aórtica

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

VE: ventrículo esquerdo

VKA: antagonistas da vitamina K

VMCB: valvoplastia mitral por cateter-balão

VTCTB: valvoplastia tricúspide por cateter-balão

## Sumário

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Introdução                                                                                             | 726 |
| 2. O Heart Team                                                                                           | 726 |
| 3. Avaliação de Risco Operatório                                                                          | 727 |
| 4. Fragilidade                                                                                            | 727 |
| 5. Estenose Mitral                                                                                        | 727 |
| 6. Insuficiência Mitral Primária Crônica                                                                  | 731 |
| 7. Insuficiência Mitral Secundária                                                                        | 735 |
| 8. Estenose Aórtica                                                                                       | 736 |
| 9. Insuficiência Aórtica Crônica                                                                          | 739 |
| 10. Estenose Tricúspide                                                                                   | 746 |
| 11. Insuficiência Tricúspide                                                                              | 748 |
| 12. Disfunção de Prótese Valvar                                                                           | 751 |
| 13. Doença Multivalvar                                                                                    | 751 |
| 14. Avaliação da Doença Arterial Coronariana                                                              | 753 |
| 15. Anticoagulação                                                                                        | 753 |
| 15.1. Procedimentos Cirúrgicos                                                                            | 758 |
| 16. Trombose de Prótese Valvar                                                                            | 759 |
| 17. Profilaxia da Febre Reumática                                                                         | 760 |
| 17.1. Profilaxia Primária da Febre Reumática                                                              | 760 |
| 17.2. Profilaxia Secundária da Febre Reumática                                                            | 761 |
| 17.3. Os Critérios de Suspensão das Profilaxias                                                           | 761 |
| 18. Profilaxia de Endocardite Infecciosa nas Valvopatias                                                  | 762 |
| 18.1. Profilaxia Não Farmacológica da Endocardite Infecciosa                                              | 763 |
| 18.2. Profilaxia da Endocardite Infecciosa para Procedimentos Dentários                                   | 763 |
| 18.3. Profilaxia da Endocardite Infecciosa para Procedimentos no Trato Respiratório                       | 763 |
| 18.4. Profilaxia da Endocardite Infecciosa para Procedimentos nos Tratos Geniturinário e Gastrointestinal | 763 |
| 19. Gravidez, Planejamento Familiar e Contracepção                                                        | 763 |
| 19.1. Aconselhamento Prévio à Gravidez                                                                    | 763 |
| 19.2. Próteses Valvares                                                                                   | 765 |
| 19.3. Parto e Puerpério                                                                                   | 768 |
| 19.4. Contracepção                                                                                        | 768 |
| Referências                                                                                               | 769 |

## 1. Introdução

Atualmente, há grande variedade de estratégias intervencionistas - tanto transcater, quanto cirúrgicas - que podem ser indicadas para pacientes portadores de valvopatia cardíaca, com objetivo de redução da morbimortalidade associada a esta doença. O correto momento de indicação e o tipo de tratamento intervencionista estão atrelados ao preciso diagnóstico anatômico e funcional da valvopatia cardíaca e a uma minuciosa avaliação global do paciente. Estas Diretrizes Brasileira de Valvopatias de 2020, além da compilação de evidências científicas e opinião de especialistas, mantém o ideal de ser extremamente útil ao apoio à decisão frente o paciente portador de valvopatia e tem três características que a diferencia:

- Manutenção do fluxograma inovador proposto na edição de 2017, com passos sequenciais que norteiam o diagnóstico anatômico, etiológico e funcional, definindo a conduta alinhada às melhores práticas, com uso racional de recursos (Figura 1);
- Aumento do número de recomendações a serem consultadas na tentativa de contemplar as múltiplas possibilidades frente o aumento da complexidade dos pacientes;

- Comparação das recomendações destas diretrizes com as principais diretrizes internacionais — American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 2017 e European Society of Cardiology/European Association for CardioThoracic Surgery (ESC/EACTS) 2017 – permitindo individualização da nossa população.<sup>1,2</sup>

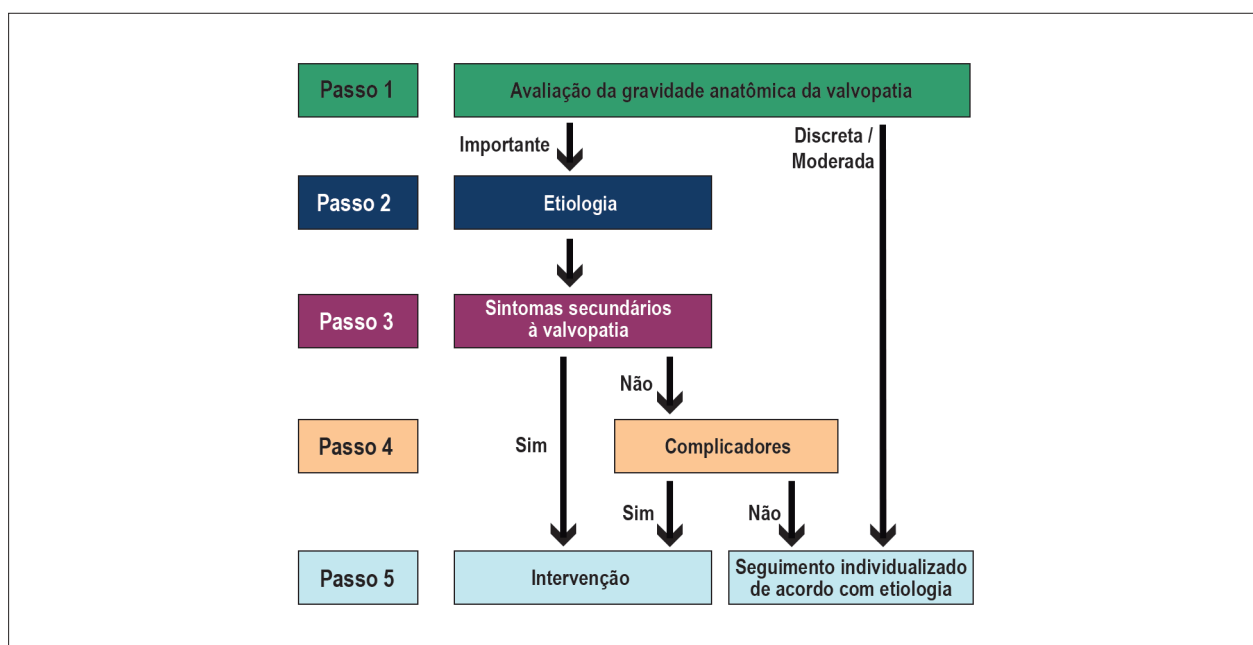
Esta edição de 2020 contempla o raciocínio frente o paciente portador de valvopatia não importante e enfatiza a necessidade de ponderar a possibilidade de intervenção transcater para idosos independente do risco presumido para cirurgia convencional e para todos pacientes com valva nativa ou prótese com risco presumido mais elevado para cirurgia convencional. A despeito de grandes avanços e maior disponibilização de exames de imagem, há manutenção da recomendação de avaliação clínica detalhada que ainda é imprescindível para diagnóstico, tomada de conduta e relacionamento médico-paciente.

Abaixo, os passos recomendados a serem seguidos:

- Primeiro passo: certificar-se de que a valvopatia é anatomicamente importante e, se confirmada, progredir para segundo passo. Caso não seja, procurar diagnósticos diferenciais em paciente sintomático e monitorizar evolução em paciente assintomático;
- Segundo passo: avaliar a etiologia, incluindo história clínica e antecedentes pessoais, em conjunção com exames complementares;
- Terceiro passo: avaliar os sintomas - fundamental na decisão de intervenção. O tratamento farmacológico está indicado para alívio dos sintomas até o tratamento intervencionista da doença valvar;
- Quarto passo: avaliação de complicadores - anatômicos e/ou funcionais (especialmente hipertensão pulmonar [HP], remodelamento ventricular, disfunção sistólica, dilatação aneurismática de aorta, fibrilação atrial [FA]). Pode ser determinante para intervenção nos pacientes assintomáticos;
- Quinto passo: tipo de intervenção - o procedimento de correção da doença valvar pode ser cirúrgico ou transcater, com indicação individualizada dependendo do risco operatório, das comorbidades e da decisão do Heart Team.

## 2. O Heart Team

O Heart Team é um conceito no qual um conjunto de diferentes profissionais com experiência em doenças valvares compartilha a decisão sobre o tratamento mais adequado para um determinado paciente. Com a grande variedade de estratégias intervencionistas disponíveis para o tratamento do paciente portador de valvopatia, o Heart Team é fundamental para análise do risco/benefício e custo/eficácia de cada estratégia e auxílio à tomada de decisão. É composto por diversas subespecialidades cardiológicas, que exercerão papéis diferentes e fundamentais em cada passo do cuidado: desde o cardiologista clínico, a quem caberá a seleção e indicação de pacientes, além do acompanhamento pré e pós-intervenção, até o cirurgião cardíaco e o hemodinamista, que serão os profissionais responsáveis pela concretização dos procedimentos indicados pelo Heart Team. Além destes, o radiologista será importante na análise de dados para



**Figura 1** – Algoritmo com passos para diagnóstico anatômico, etiológico e funcional, além da definição de conduta.

avaliar a possibilidade técnica de realização de cada tipo de intervenção, e o ecocardiografista, além de avaliar os dados pré-operatórios poderá também acompanhar o procedimento, colaborando para um melhor resultado.<sup>1,2</sup>

### 3. Avaliação de Risco Operatório

A indicação da intervenção nos pacientes valvares deve ser sempre baseada na comparação do benefício e do provável risco do procedimento proposto. Para tal fim, alguns escores *online* são utilizados, dentre eles o EuroSCORE II (<http://www.euroscore.org/calc.html>) e o STS (*Society of Thoracic Surgeons*, <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>), validados em diferentes populações, com capacidade preditiva de mortalidade em 30 dias. Pacientes com STS < 4% são convencionalmente considerados de baixo risco cirúrgico, enquanto aqueles com escore entre 4-8% têm risco intermediário e aqueles com escore > 8% tem alto risco. Em relação ao EuroSCORE II, quando menor que 4% o paciente é considerado de baixo risco e, se escore > 4%, risco aumentado. Caso ocorra discrepância entre os escores, devemos utilizar aquele cujo risco estimado foi maior.<sup>3-8</sup>

Importante ressaltar que ambos os escores não incluem alguns fatores relacionados a desfechos prognósticos, como fragilidade e contraindicações específicas aos procedimentos, como, por exemplo, aorta em porcelana. Além disso, a avaliação do risco não substitui a impressão da avaliação clínica individual e a decisão da intervenção deve ser sempre compartilhada com paciente e familiares.

### 4. Fragilidade

Fragilidade é uma entidade que denota um estado de vulnerabilidade do idoso, associado à fraqueza física e baixa

reserva fisiológica. Tem extrema relevância na avaliação individualizada devido principalmente a 2 fatores:

- é um preditor de eventos, como mortalidade, tempo de hospitalização e declínio funcional, após intervenção cirúrgica ou transcaterter;
- não é contemplada nos escores de risco de uso rotineiro.

Vários escores e ferramentas estão disponíveis para a avaliação e quantificação da fragilidade, através da mensuração de dados relacionados ao status funcional, atividades instrumentais diárias, nutrição, cognição, independência para atividades, dentre outros. Importante que a avaliação da fragilidade não seja apenas subjetiva (*eyeball test*), mas sim um conjunto da impressão clínica associada a várias medidas/escores objetivos.<sup>9-14</sup>

### 5. Estenose Mitral

O exame físico é o primeiro recurso utilizado para avaliação anatômica da estenose mitral (EM). Pacientes com EM discreta a moderada poderão já apresentar estalido de abertura da valva mitral e sopro diastólico em ruflar mitral, com formato em decrescendo, com início logo após o estalido. Nos pacientes com ritmo sinusal, o sopro apresenta um reforço pré-sistólico no final da diástole. Entretanto, é nos pacientes com EM importante que as alterações propedêuticas são mais evidentes, assim como surgem as alterações eletrocardiográficas e radiológicas. Tais alterações presentes em pacientes com EM importante encontram-se no Quadro 1.

A ecocardiografia é o principal exame complementar para a avaliação anatômica da valva mitral, sendo fundamental para a definição da gravidade da valvopatia, das repercussões hemodinâmicas e dos parâmetros que estão relacionados à chance de sucesso das intervenções, com avaliação

## Quadro 1 – Passo 1: Diagnóstico de estenose mitral importante<sup>15</sup>

|                      | Características de estenose mitral importante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame físico         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Facies mitralis</i></li> <li>• Estalido de abertura precoce</li> <li>• B1 hiperfonética</li> <li>• B2 hiperfonética</li> <li>• Sopro diastólico em ruflar, com reforço pré-sistólico se paciente em ritmo sinusal</li> <li>• Sinais de congestão pulmonar e insuficiência cardíaca direita</li> <li>• Presença de IT</li> </ul> |
| Eletrocardiograma    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrecarga de AE</li> <li>• Sobrecarga de câmaras direitas</li> <li>• FA</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                |
| Radiografia de tórax | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice cardiotorácico normal</li> <li>• Sinais de aumento de AE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevação do brônquio fonte esquerdo ("sinal da bailarina")</li> <li>• Duplo contorno atrial à direita</li> <li>• 4º arco na silhueta cardíaca à esquerda</li> </ul> </li> <li>• Sinais de congestão pulmonar</li> </ul>  |
| Ecocardiograma       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVM &lt; 1,5 cm<sup>2</sup></li> <li>• Gradiente diastólico médio AE/VE ≥ 10 mmHg</li> <li>• PSAP ≥ 50 mmHg em repouso</li> <li>• PSAP ≥ 60 mmHg com esforço</li> </ul>                                                                                                                                                            |
| Estudo hemodinâmico  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicado em caso de discordância entre achados clínicos e ecocardiográficos</li> <li>• Gradiente diastólico AE/VE ≥ 10 mmHg (espontâneo ou após prova com atropina e volume)</li> <li>• PSAP ≥ 50 mmHg</li> </ul>                                                                                                                  |

AE: átrio esquerdo; AVM: área valvar mitral; FA: fibrilação atrial; IT: insuficiência tricúspide; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VE: ventrículo esquerdo.

individualizada de cada componente da valva (anel valvar, cúspides valvares, aparato subvalvar).

Os parâmetros ecocardiográficos que classificam a gravidade da EM são a área valvar mitral (AVM), que pode ser aferida pela planimetria, pelo PHT (da sigla em inglês, *pressure half time*) ou pela equação de continuidade, e o gradiente diastólico transvalvar mitral.<sup>15</sup>

Do ponto de vista epidemiológico (Quadro 2), a EM segue apresentando como sua principal etiologia a febre reumática (FR), mantendo sua prevalência em países em desenvolvimento, inclusive no Brasil. Nestes países, a doença valvar reumática mantém uma estimativa de prevalência de 1 a 7 para cada 1000 crianças em estudos clínicos, podendo este número ser até 10 vezes maior com uso da ecocardiografia para *screening* populacional. Nos países desenvolvidos, as estatísticas apontam a EM como responsável por cerca de 9% do total das valvopatias nos países europeus, e apresentando uma prevalência de 0,1% nos Estados Unidos. Nestes países, a predominância dos casos ocorre em pacientes idosos e em imigrantes jovens, provenientes dos países em desenvolvimento.<sup>16-18</sup>

Além da etiologia reumática, cresce proporcionalmente o número de pacientes portadores de EM de etiologia degenerativa, ocasionada por calcificação do anel mitral, que pode se estender para a base dos folhetos valvares, gerando restrição para a movimentação das cúspides, com consequente restrição para o esvaziamento atrial. A prevalência estimada de calcificação do anel mitral está em torno de 10% na população idosa. Destes pacientes, cerca de 1 a 2% desenvolvem EM.<sup>19</sup>

Outras causas raras de EM incluem doenças reumatológicas (como lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide),

doenças de depósito (como doença de Fabry), doença de Whipple, terapia com metisergida ou anorexígenos, síndrome carcinóide ou alterações anatômicas congênitas da valva mitral, como valva mitral em paraquedas ou hipoplasia da valva mitral.

Nos pacientes com EM importante, é necessário estar atento ao possível surgimento de sintomas (Quadro 3), sendo o mais comum dispneia (classe funcional [CF] II a IV da *New York Heart Association* [NYHA]). Em particular, dispneia pode surgir em situações que levam ao aumento da pressão venocapilar pulmonar (esforço físico, gestação, fibrilação atrial). Com o passar do tempo, pode surgir mesmo em repouso, inclusive com ortopneia associada. Outros sintomas que podem se desenvolver são palpitações, hemoptise, disfonia, disfagia, tosse e eventos embólicos.

Paralelamente à avaliação dos sintomas, o acompanhamento dos pacientes deverá incluir também a busca por possíveis complicadores (Quadro 4). No caso da EM importante, as alterações funcionais relevantes são a presença de HP significativa (pressão sistólica da artéria pulmonar –PSAP maior que 50 mmHg em repouso ou maior que 60 mmHg no esforço) ou FA de início recente (desencadeada nos últimos meses).

Os tipos de intervenção disponíveis e as indicações das referidas intervenções estão descritas nos Quadros 5 e 6 e Figura 2. A valvoplastia mitral por cateter-balão (VMCB) segue sendo o tratamento de escolha para os pacientes com EM de etiologia reumática, nos quais predomina a calcificação e fusão comissurais, desde que apresentem anatomia valvar favorável (pela avaliação do escore de Wilkins-Block – Quadro 7), e na ausência de contraindicações (insuficiência mitral [IM] moderada a importante e trombo em AE). O escore

## Quadro 2 – Passo 2: Avaliação da etiologia da estenose mitral importante<sup>16,17</sup>

|                                            | Características etiológicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Febre reumática                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 90% dos casos nos países em desenvolvimento</li> <li>• Sintomas entre a 3ª e 4ª décadas da vida</li> <li>• Fusão comissural, espessamento de cúspides</li> <li>• Comprometimento do aparelho subvalvar</li> <li>• Abertura em cúpula da cúspide anterior e redução da mobilidade da cúspide posterior</li> <li>• Acometimento mitroaórtico</li> </ul> |
| Degenerativa (calcificação do anel valvar) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 a 26% dos casos nos países desenvolvidos</li> <li>• Mais comum nos idosos</li> <li>• Pode chegar a 60% dos casos em pacientes com mais de 80 anos de idade</li> <li>• Calcificação do anel valvar mitral</li> <li>• Ausência de fusão comissural</li> <li>• Relação com calcificação aórtica e coronariana</li> </ul>                                   |
| Causas raras                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Congênita</li> <li>• Doenças reumatológicas (lúpus/artrite reumatoide)</li> <li>• Drogas (metisergida/anorexígenos)</li> <li>• Síndrome carcinóide</li> <li>• Doença de Fabry</li> <li>• Lesão actínica – pós-radioterapia</li> </ul>                                                                                                                      |

## Quadro 3 – Passo 3: Avaliação de sintomas na estenose mitral importante

|                         | Sintomas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispneia (NYHA II – IV) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Principal sintoma</li> <li>• Inicialmente com eventos que aumentam a pressão venocapilar pulmonar (esforço físico, fibrilação atrial, gestação)</li> <li>• Dispneia em repouso e dispneia paroxística noturna</li> <li>• Pode ser acompanhada por palpitações, hemoptise, disfonia, disfagia, tosse</li> <li>• Pode ser acompanhada por eventos embólicos (cerebrais, mesentéricos, de extremidades)</li> </ul> |

## Quadro 4 – Passo 4: Avaliação de complicadores da estenose mitral importante

|                      | Complicadores                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hipertensão pulmonar | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSAP <math>\geq</math> 50 mmHg em repouso</li> <li>• PSAP <math>\geq</math> 60 mmHg ao esforço (teste ergométrico ou ecocardiografia com estresse farmacológico)</li> </ul> |
| FA de início recente | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relação com remodelamento do AE</li> <li>• Manter INR 2,0 a 3,0</li> </ul>                                                                                                  |

INR: razão normalizada internacional; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; AE: átrio esquerdo; FA: fibrilação atrial; INR: razão normalizada internacional; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

de Wilkins-Block consiste na avaliação ecocardiográfica da valva mitral com ênfase na descrição dos aspectos estruturais. Quatro parâmetros são considerados: mobilidade dos folhetos, espessamento valvar, grau de calcificação e acometimento do aparato subvalvar. Uma graduação de um a quatro pontos para cada item resulta num escore que pode variar de 4 a 16 pontos. Pacientes com escore de Wilkins-Block inferior ou igual a 8 são candidatos a VMCB, na ausência de outras contraindicações. Nos pacientes mais sintomáticos (NYHA III ou IV) ou com complicadores e que apresentem anatomia desfavorável à VMCB ou contraindicações ao procedimento percutâneo, o tratamento cirúrgico da valva mitral passa a ser a opção terapêutica de escolha. A cirurgia poderá consistir na comissurotomia mitral ou, nos casos em que há comprometimento valvar muito significativo, sem possibilidade de manutenção da valva nativa, na troca valvar por prótese biológica ou mecânica.<sup>20,21</sup>

No caso dos pacientes com EM degenerativa, por outro lado, a VMCB não é uma opção terapêutica, uma vez que não há fusão comissural, e sim calcificação do anel valvar, podendo ou não se estender para a base dos folhetos. Além disso, nestes pacientes, que habitualmente são mais idosos e frequentemente portadores de múltiplas comorbidades, o risco cirúrgico é significativamente mais elevado. O procedimento cirúrgico é acompanhado de dificuldades técnicas que podem aumentar as chances de complicações, incluindo disjunção atrioventricular, lesão da artéria circunflexa e sangramento da parede ventricular. Desta forma, o tratamento inicial de escolha é clínico, com controle de frequência cardíaca com betabloqueador, bloqueador de canal de cálcio ou ivabradina (quando em ritmo sinusal e não tolerar medicações anteriores), associado a diurético.<sup>22</sup> Caso haja controle adequado dos sintomas com esta estratégia, o paciente poderá permanecer sem indicação

# Atualização

**Quadro 5 – Passo 5: Tipo de intervenção na estenose mitral importante**<sup>15,17,20-25</sup>

| Tipo                                               | Considerações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valvoplastia mitral por cateter-balão              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de escolha na etiologia reumática</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicações:<br/>sintomas (CF II-IV) e/ou fatores complicadores<br/>escore ecocardiográfico de Wilkins-Block <math>\leq 8</math> *<br/>(aparelho subvalvar e calcificação <math>\leq 2</math>)</li> </ul>                                                                                   |
|                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em gestantes ou pacientes com alto risco cirúrgico, considerar se:<br/>escore ecocardiográfico 9-10<br/>(aparelho subvalvar e calcificação <math>\leq 2</math>)</li> <li>• Contraindicações:<br/>- trombo em AE<br/>- IM moderada ou importante<br/>- fenômeno embólico recente</li> </ul> |
| Tratamento cirúrgico (comissurotomia/troca valvar) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EM reumática CF III-IV com contraindicações à VMCB</li> <li>• EM reumática com fatores complicadores, não elegíveis para VMCB</li> <li>• EM degenerativa refratária ao tratamento clínico</li> </ul>                                                                                       |
| Implante valvar mitral transcater (valve-in-MAC)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EM degenerativa refratária ao tratamento clínico, com contraindicação ou alto risco ao tratamento cirúrgico (em estudo)</li> </ul>                                                                                                                                                         |

\* Individualizar em casos de escore ecocardiográfico 9-10. Pacientes com calcificação e aparato subvalvar com pontuações menores que 3 têm maiores taxas de sucesso com VMCB. AE: átrio esquerdo; CF: classe funcional; EM: estenose mitral; IM: insuficiência mitral; MAC: mitral annulus calcificatio; VMCB: valvoplastia mitral por cateter-balão.

**Quadro 6 – Estenose mitral: Recomendações**<sup>1,2,15,17,20-25</sup>

| Intervenção                                        | Condição clínica                                                                                             | SBC    | AHA                        | ESC                                                                  |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Valvoplastia mitral por cateter-balão              | • EM reumática CF II-IV, na ausência de contraindicações                                                     | I A    | I A                        | I B                                                                  |
|                                                    | • EM reumática assintomática, com fatores complicadores, na ausência de contraindicações                     | I C    | IIb C (se FA)              | IIa C (se alto risco tromboembólico ou de deterioração hemodinâmica) |
| Tratamento cirúrgico (comissurotomia/troca valvar) | • EM reumática CF III-IV com contraindicações à VMCB                                                         | I B    | I B                        | I C                                                                  |
|                                                    | • EM reumática assintomática com fatores complicadores, não elegíveis para VMCB                              | IIa C  | IIb C (Embolia recorrente) | -                                                                    |
|                                                    | • EM degenerativa refratária ao tratamento clínico                                                           | IIb C* | -                          | -                                                                    |
|                                                    | • EM reumático assintomático em programação de outra cirurgia cardíaca                                       | I C    | I C                        | -                                                                    |
| Implante valvar mitral transcater (valve-in-MAC)   | • EM degenerativa refratária ao tratamento clínico, com contraindicação ou alto risco a tratamento cirúrgico | IIb C* | -                          | -                                                                    |

\* Considerar discussão junto ao Heart Team. AHA: American Heart Association; CF: classe funcional; EM: estenose mitral; ESC: European Society of Cardiology; MAC: mitral annulus calcificatio; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; VMCB: valvoplastia mitral por cateter-balão.

de novas intervenções. Para os pacientes refratários ao tratamento clínico, entretanto, faz-se necessário considerar a possibilidade de intervenção cirúrgica, nos casos de risco baixo a moderado, ou do eventual implante de prótese mitral por via transcater. Nestes casos, o implante transcater ocorre utilizando como apoio para a prótese valvar a calcificação importante do anel mitral, sendo o procedimento habitualmente referido na literatura em língua inglesa como *valve-in-MAC* (*mitral annulus calcification*). Há ainda uma experiência limitada com este procedimento,

realizado nos estudos clínicos mais frequentemente por via transeptal ou transapical. Apresenta ainda um alto índice de complicações, incluindo *leak paravalvar*, obstrução da via de saída do VE, embolização da prótese, e taxa de mortalidade que pode chegar a 25% em 30 dias e 54% em 12 meses. Requer, portanto, um número maior de estudos, que possibilitem uma menor taxa de complicações, para a expansão de suas indicações.<sup>23-25</sup>

O acompanhamento clínico do paciente, enquanto apresentar valvopatia anatomicamente não importante é

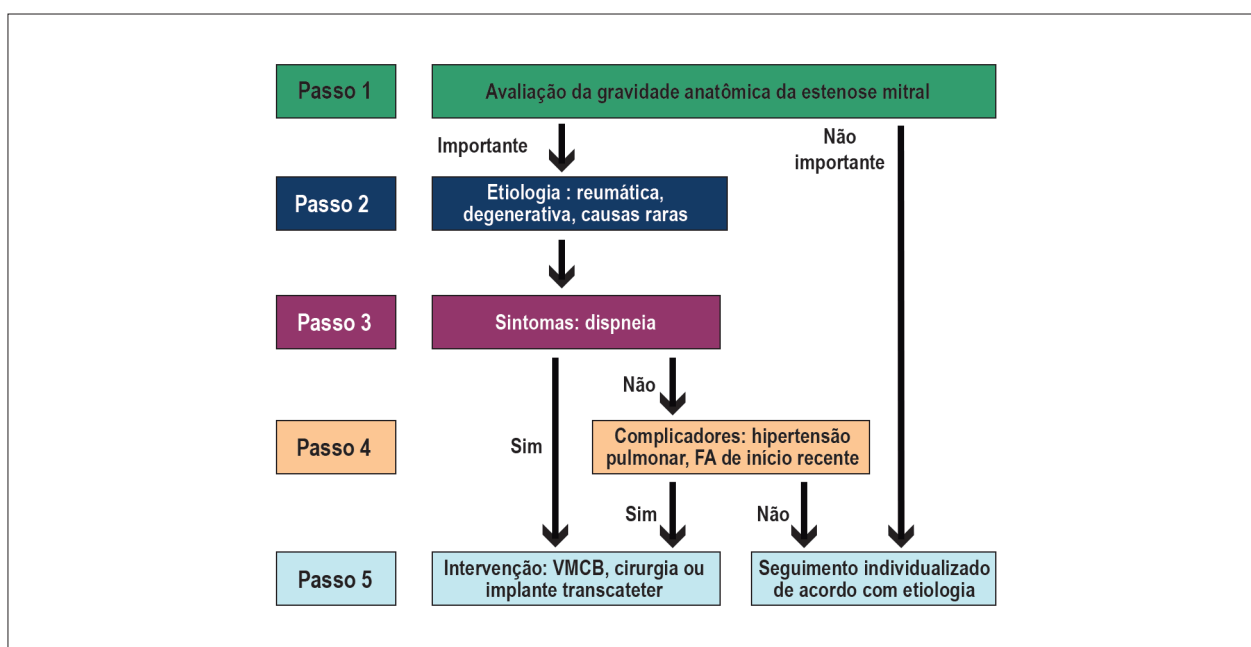


Figura 2 – Algoritmo para tomada de decisão na estenose mitral. FA: fibrilação atrial; VMCB: valvoplastia mitral por cateter-balão.

## Quadro 7 – Escore ecocardiográfico de Wilkins-Block

### Mobilidade dos folhetos:

- 1 - Mobilidade elevada da valva com apenas restrição nas extremidades dos folhetos
- 2 - Regiões medial e basal apresentam mobilidade normal
- 3 - A valva continua se movendo adiante na diástole, principalmente na base
- 4 - Nenhum ou mínimo movimento dos folhetos em diástole

### Acometimento subvalvar:

- 1 - Mínimo espessamento subvalvar exatamente abaixo dos folhetos mitrais
- 2 - Espessamento de cordas estendendo-se por mais de um terço do comprimento
- 3 - Espessamento expandindo-se para o terço distal das cordas
- 4 - Espessamento extenso e encurtamento de todas as estruturas das cordas expandindo-se para os músculos papilares

### Espessura dos folhetos:

- 1 - Espessamento dos folhetos com espessura próxima do normal (4-5 mm)
- 2 - Camadas médias normais, espessamento considerável de margens (5-8 mm)
- 3 - Espessamento expandindo através de toda a camada (5-8 mm)
- 4 - Espessamento considerável de toda a camada do tecido (> 8-10 mm)

### Calcificação valvar:

- 1 - Uma área única de ecoluminosidade aumentada
- 2 - Mínimas áreas de luminosidade confinadas às margens do folheto
- 3 - Luminosidade expandindo-se dentro da porção média dos folhetos
- 4 - Luminosidade extensa, além dos limites dos folhetos

realizado com consultas e reavaliações ecocardiográficas periódicas (Quadro 8). No paciente com EM não importante, reavaliações podem ser realizadas a cada 1 ano. Não é esperado rotineiramente que pacientes com área valvar  $\geq 1,5 \text{ cm}^2$  desenvolvam sintomas ou complicadores. No caso de surgimento destas alterações, antes que o paciente desenvolva valvopatia anatomicamente importante, é imperativo considerar a possibilidade de que outros diagnósticos diferenciais sejam responsáveis pelas mesmas. O paciente com EM importante, por sua vez, deverá ser reavaliado em intervalos menores de tempo, habitualmente a cada 6 a 12 meses.

## 6. Insuficiência Mitral Primária Crônica

Para a tomada de decisão frente a um paciente com IM primária crônica, recomenda-se que sejam seguidos os 5 passos do algoritmo de abordagem das valvopatias, conforme detalhado abaixo e posteriormente resumido na Figura 3.

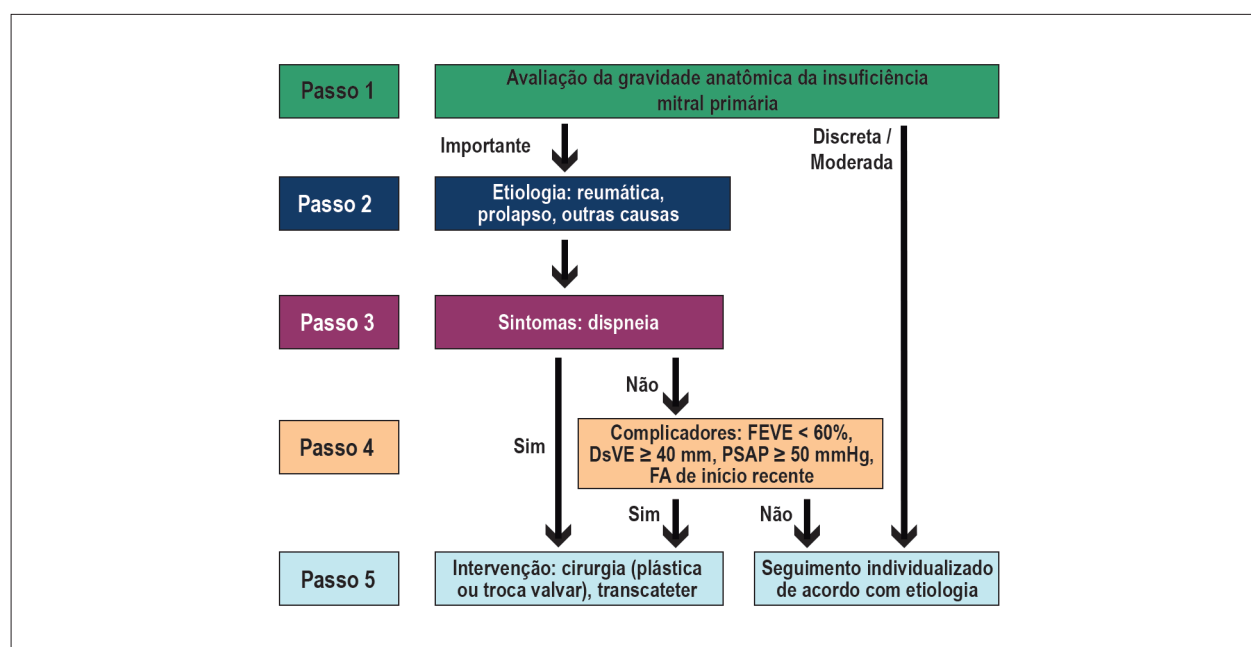
Além de confirmar a presença da valvopatia, o ecocardiograma transtorácico é o principal exame empregado para a definição da gravidade anatômica da IM. Diversos parâmetros podem ser utilizados para essa quantificação, sendo de fundamental importância um exame detalhado e completo (Quadro 9).

# Atualização

**Quadro 8 – Estenose mitral: Acompanhamento individualizado<sup>1,2</sup>**

| Estenose mitral                                                             | Acompanhamento                                                                                                                                                                                                                                                                 | SBC                          | AHA                          | ESC                      |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Importante assintomático e sem complicadores                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reavaliação clínica e ecocardiográfica</li> <li>Intervenção cirúrgica concomitante em pacientes que serão submetidos a outro procedimento cirúrgico cardíaco (revascularização coronária, aorta ascendente ou outra válvula)</li> </ul> | A cada 6-12 meses<br><br>I C | A cada 12 meses<br><br>IIb C | A cada 12 meses<br><br>- |
| Não importante (AVM > 1,5 cm <sup>2</sup> e gradiente médio AE/VE < 5 mmHg) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reavaliação clínica e ecocardiográfica</li> </ul>                                                                                                                                                                                       | A cada 1 ano                 | A cada 3-5 anos              | A cada 2-3 anos          |

AE: átrio esquerdo; AHA: American Heart Association; AVM: área valvar mitral; ESC: European Society of Cardiology; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; VE: ventrículo esquerdo; VMCB: valvoplastia mitral por cateter-balão.



**Figura 3 – Algoritmo para tomada de decisão na insuficiência mitral crônica primária.** DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do VE; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Os pacientes com IM anatomicamente discreta ou moderada deverão ser mantidos em acompanhamento clínico e ecocardiográfico periódicos, sem indicação de intervenção (medicamentosa ou cirúrgica) para interrupção da história natural da doença valvar. Por outro lado, pacientes com IM importante devem prosseguir no fluxograma de avaliação específica, buscando-se sintomas secundários à valvopatia e/ou presença de complicadores.

Os pacientes com IM deverão ter definida a etiologia da valvopatia, uma vez que o seguimento clínico e a programação terapêutica (momento e tipo de intervenção), quando indicada, poderão ser diferentes conforme a causa da IM (Quadro 10). Apesar dos avanços nos métodos diagnósticos, o ecocardiograma transtorácico ainda é o primeiro e principal exame indicado para a quantificação anatômica e para a avaliação etiológica de pacientes com IM.<sup>33-35</sup>

O principal sintoma apresentado pelos pacientes com IM anatomicamente importante é dispneia, a qual deve ser valorizada mesmo que ainda não limite as atividades habituais (CF II). Caso haja dúvida quanto à presença de sintomas, pode ser solicitado um teste ergométrico ou ergoespirométrico (Quadro 11). Uma vez confirmada a presença de sintomas, e sendo estes secundários à IM, os pacientes devem receber indicação de intervenção da valvopatia, conforme descrito no Passo 5 (Quadro 12).

Pacientes com IM importante assintomáticos devem ser periodicamente reavaliados quanto ao desenvolvimento ou não de alterações anatômicas e/ou funcionais secundárias à doença valvar (Quadro 13). Os complicadores associados à IM são: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) (fração de ejeção do VE [FEVE] < 60%), dilatação do VE (diâmetro sistólico do VE [DSVE] ≥ 40 mm), HP (PSAP ≥ 50 mmHg em repouso ou ≥ 60mmHg ao esforço) e FA de início recente (desencadeada nos últimos meses).<sup>36-38</sup> Aumento do volume

## Quadro 9 – Passo 1: Diagnóstico de insuficiência mitral primária importante<sup>26-32</sup>

|                       | Características de insuficiência mitral primária importante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame físico          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ictus cordis</i> desviado para a esquerda e para baixo</li> <li>• B1 hipofonética (frequentemente audível em portadores de IM reumática e por prolapso e a perda da intensidade pode ser considerada um marcador de gravidade por disfunção ventricular, rotura cordoalha, dentre outros)</li> <li>• B2 hiperfonética</li> <li>• Sopro sistólico regurgitante ≥ +++/6+</li> <li>• Sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita</li> </ul> |
| Eletrocardiograma     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrecarga de câmaras esquerdas</li> <li>• Arritmias atriais ou ventriculares (extrassístoles, taquicardia) e FA</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Radiografia de tórax  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da silhueta cardíaca com dilatação do VE e AE</li> <li>• Sinais de congestão pulmonar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ecocardiograma        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Área do jato ≥ 40% da área do AE</li> <li>• Fração regurgitante ≥ 50%</li> <li>• Volume regurgitante ≥ 60 mL/batimento</li> <li>• <i>Vena contracta</i> ≥ 0,7 cm</li> <li>• ERO ≥ 0,40 cm<sup>2</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                  |
| Estudo hemodinâmico   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicado nos casos de dissociação clinicocardiográfica</li> <li>• Ventriculografia esquerda (importante se &gt; 3+)</li> <li>• Avaliação de pressões intracavitárias</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ressonância Magnética | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos de dissociação clinicocardiográfica ou qualidade limitada da imagem ecocardiográfica</li> <li>• Confirmação da graduação da IM antes de intervenção programada na valva mitral</li> <li>• Graduação da IM</li> <li>• Avaliação da disjunção do anel mitral no complexo da doença mixomatosa e prolapso da valva mitral</li> </ul>                                                                                                           |

AE: átrio esquerdo; ERO: área efetiva do orifício regurgitante; FA: fibrilação atrial; IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo.

## Quadro 10 – Passo 2: Avaliação de etiologia na insuficiência mitral primária importante<sup>33-35</sup>

|                                                                 | Características etiológicas                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reumática                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Causa mais prevalente no Brasil</li> <li>• Espessamento com retração das cúspides</li> <li>• Acometimento comissural</li> <li>• Acometimento mitroaórtico</li> <li>• Frequente em adultos jovens</li> </ul> |
| Prolapso da valva mitral e doenças associadas ("flail", Barlow) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segunda causa mais frequente no Brasil</li> <li>• Protrusão de cúspides para o AE ≥ 2 mm</li> <li>• Mais frequente na população de meia idade e idosa</li> </ul>                                            |
| Outras causas                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocardite infecciosa</li> <li>• Síndrome de Marfan</li> <li>• Lúpus eritematoso sistêmico</li> <li>• Lesões traumáticas</li> <li>• Deformidades congênitas</li> </ul>                                     |

AE: átrio esquerdo.

## Quadro 11 – Passo 3: Avaliação de sintomas na insuficiência mitral primária importante

|                                       | Sintomas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispneia (CF II-IV) e fadiga/fraqueza | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Congestão pulmonar</li> <li>• Inicialmente com eventos que aumentam a pressão venocapilar pulmonar (esforço físico, FA, gestação)</li> <li>• Dispneia em repouso e dispneia paroxística noturna</li> <li>• Pode ser acompanhada por palpitações, tosse, edema</li> <li>• Pode ser acompanhada por eventos embólicos</li> </ul> |

CF: classe funcional; FA: fibrilação atrial.

## Quadro 12 – Passo 5: Tipo de intervenção na insuficiência mitral primária importante<sup>39-52</sup>

| Tipo de intervenção                 | Considerações                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plástica da valva mitral            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de escolha</li> <li>• Pacientes reumáticos: resultados menos favoráveis.</li> <li>• Prolapso valvar mitral de cúspide posterior (P2 isolado): melhores resultados.</li> </ul>                                                |
| Troca da valva mitral               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicada em caso de impossibilidade de plástica valvar.</li> </ul>                                                                                                                                                                      |
| Clipagem percutânea da valva mitral | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reservado a pacientes de alto risco ou com contraindicação cirúrgica com sintomas refratários</li> <li>• IM degenerativa por prolapso</li> <li>• Condição anatômica favorável</li> <li>• Indicado após decisão do Heart Team</li> </ul> |

IM: insuficiência mitral.

atrial esquerdo (especialmente quando ≥ 60 ml/m<sup>2</sup>) pode ser considerado um complicador anatômico na IM, devendo ser levado em consideração na definição de conduta, uma vez que está associado a pior prognóstico. Além disso, caso haja queda progressiva da FEVE ou dilatação progressiva do VE em exames de imagem seriados, mesmo antes de atingidos os limites especificados acima, intervenção valvar mitral deve ser considerada.

Após confirmada a presença de IM anatomicamente importante, analisada e definida a etiologia e, por fim, assegurada a presença de sintomas secundários à valvopatia e/ou de complicadores, o paciente sem contraindicação deverá receber indicação de intervenção da valvopatia (Quadro 13 e 14). Nesses casos, a cirurgia de plástica mitral é o tratamento de escolha, caso a etiologia (principalmente prolapso) e a anatomia sejam favoráveis, e o procedimento seja realizado em hospital capacitado e com cirurgião experiente. Em caso contrário, está indicada a cirurgia de troca valvar mitral.<sup>39-52</sup>

Intervenções transcaterter têm indicação restrita para pacientes com IM primária e devem ser decididas após discussão com o Heart Team. Da mesma forma, pacientes com contraindicação ou que apresentem elevado risco associado à cirurgia convencional, devem ser previamente discutidos com o Heart Team antes de terem sua conduta definida.

# Atualização

**Quadro 13 – Passo 4: Avaliação de complicadores na insuficiência mitral primária importante**<sup>36-38</sup>

| Complicadores     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ecocardiograma    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVE <math>\leq 60\%</math> ou queda da FEVE durante a evolução (dentro da normalidade)</li> <li>• Remodelamento progressivo (DSVE <math>\geq 40</math> mm)</li> <li>• PSAP <math>\geq 50</math> mmHg ou <math>\geq 60</math> mmHg ao exercício</li> <li>• Volume de AE <math>\geq 60</math> ml/m<sup>2</sup></li> </ul> |
| Eletrocardiograma | <ul style="list-style-type: none"> <li>• FA de início recente (&lt; 1 ano)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             |

AE: átrio esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

**Quadro 14 – Insuficiência mitral primária: Recomendações**<sup>1,2,39-52</sup>

| Intervenção                                           | Condição clínica                                                                                                              | SBC        | AHA   | ESC                                                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|-----------------------------------------------------------|
| Plástica da valva mitral<br>(centros com experiência) | <b>Reumáticos</b>                                                                                                             |            |       |                                                           |
|                                                       | • Sintomático (CF $\geq$ II)                                                                                                  | IIb C      | IIb C | -                                                         |
|                                                       | • Assintomático, com complicadores:<br>- FEVE entre 30 e 60%<br>e/ou DSVE $\geq 40$ mm                                        | IIb B      | IIb B | -                                                         |
|                                                       | - PSAP $\geq 50$ mmHg ou FA                                                                                                   | IIb B      | -     | -                                                         |
|                                                       | • IM reumática, assintomática, sem complicadores                                                                              | III        | -     | -                                                         |
|                                                       | <b>Não reumáticos</b>                                                                                                         |            |       |                                                           |
|                                                       | • CF $\geq$ II, com anatomia favorável                                                                                        | I B        | I B   | I B                                                       |
|                                                       | • Assintomático, com anatomia favorável e com complicadores:<br>- FEVE entre 30 e 60%<br>e/ou DSVE $\geq 40$ mm               | I B        | I B   | I B (DSVE $\geq 45$ mm)                                   |
|                                                       | - PSAP $\geq 50$ mmHg ou FA                                                                                                   | IIa B      | IIa B | IIa B                                                     |
|                                                       | • Assintomático, IM por prolapso, com anatomia favorável, sem complicadores                                                   | IIa B      | IIa B | IIa C<br>(AE $\geq 60$ ml/m <sup>2</sup> e ritmo sinusal) |
| Troca da valva mitral                                 | <b>Reumáticos</b>                                                                                                             |            |       |                                                           |
|                                                       | • Sintomáticos (CF $\geq$ II)                                                                                                 | I B        | -     | -                                                         |
|                                                       | • Assintomático, com complicadores:<br>- FEVE entre 30 e 60%<br>e/ou DSVE $\geq 40$ mm                                        | I B        | -     | -                                                         |
|                                                       | - PSAP $\geq 50$ mmHg ou FA                                                                                                   | IIa B      | -     | -                                                         |
|                                                       | • IM reumática, assintomática, sem complicadores                                                                              | III        | -     | -                                                         |
|                                                       | <b>Não reumáticos</b>                                                                                                         |            |       |                                                           |
|                                                       | • CF $\geq$ II, com anatomia desfavorável à plástica valvar                                                                   | I B        | I B   | I B                                                       |
|                                                       | • Assintomático, com anatomia desfavorável à plástica valvar, com complicadores:<br>- FEVE entre 30 e 60% e DSVE $\geq 40$ mm | I B        | I B   | I C (DSVE $\geq 45$ mm)                                   |
|                                                       | - PSAP $\geq 50$ mmHg ou FA                                                                                                   | IIa C      | IIa C | IIa B                                                     |
|                                                       | • Assintomático, IM por prolapso, com anatomia desfavorável à plástica valvar, sem complicadores                              | III        | III   | III                                                       |
| Clipagem percutânea da valva mitral                   | • IM não reumática, com alto risco ou contra-indicação a cirurgia, com sintomas refratários                                   | IIa B<br>* | IIb B | IIb C                                                     |

\* Em centros com Heart Team. AHA: American Heart Association; CF: classe funcional; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; ESC: European Society of Cardiology; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do VE; IM: insuficiência mitral; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Quando, apesar da presença de IM anatomicamente importante, o paciente não apresentar sintomas nem complicadores, este deverá ser seguido de maneira individualizada, com acompanhamento clínico semestral e avaliação ecocardiográfica com intervalo máximo de 1 ano (Quadro 15).

Por outro lado, pacientes com IM anatomicamente moderada devem ter avaliação clínica anual e realizar ecocardiograma a cada 2 anos.

## 7. Insuficiência Mitral Secundária

A IM secundária decorre de alterações ventriculares (disfunção e/ou dilatação), enquanto que os folhetos valvares mitrais e as cordoalhas são normais. Nesse contexto, há uma sobrecarga adicional ao VE pela regurgitação mitral, culminando num pior prognóstico. As principais etiologias são: doença arterial coronária (IM isquêmica) e miocardiopatia dilatada (dilatação anular e/ou mau posicionamento). Por esses motivos, o tratamento ideal é controverso, uma vez que a correção valvar não é curativa. De maneira geral, está indicada intervenção em pacientes que se mantêm sintomáticos, a despeito de tratamento medicamentoso otimizado. Mesmo assim, a decisão terapêutica deve ser individualizada e, sempre que possível, compartilhada com o *Heart Team*.<sup>53</sup>

Como muitas vezes o exame físico é frustro para o diagnóstico da IM secundária, o ecocardiograma transtorácico é exame fundamental. Há evidências de que limites menores da área do orifício regurgitante e do volume regurgitante estão associados a pior prognóstico, quando comparados com IM primária. Todavia, para quantificação da gravidade anatômica da IM secundária, os limites ecocardiográficos utilizados são os mesmos da IM primária. Em casos de dissociação clínicoecocardiográfica, a realização de estudo hemodinâmico com ventriculografia esquerda ou ressonância magnética podem ajudar na definição (Quadro 16).<sup>27-32,54</sup>

O ecocardiograma fornece as principais informações necessárias para se estabelecer a etiologia da IM secundária,

especialmente pela análise de alterações do VE (Quadro 17). A cineangiografografia, por sua vez, tem papel importante no diagnóstico de doença arterial coronária obstrutiva que pode ser causa de IM.<sup>53</sup>

Exames para avaliação de viabilidade miocárdica (como ressonância nuclear magnética) podem ser úteis em pacientes com IM isquêmica, nos quais há programação de revascularização miocárdica.

O principal sintoma apresentado por pacientes com IM secundária é dispneia, a qual pode decorrer da disfunção ventricular esquerda e/ou da regurgitação mitral associada (Quadro 18).

Pacientes com sintomas importantes (CF NYHA III e IV) e persistentes, a despeito de tratamento otimizado para insuficiência cardíaca (incluindo terapia de ressincronização, quando indicada), devem ser considerados para intervenção de maneira individualizada.

Não há complicadores específicos para pacientes com IM secundária, uma vez que a origem do problema está na doença ventricular (Quadro 19). Todavia, caso haja agravamento da dilatação e/ou da disfunção do VE, sem fator causal aparente, a valvopatia mitral concomitante pode ser considerada responsável.<sup>55,56</sup>

A indicação de intervenção em pacientes com IM secundária é controversa (Quadros 20 e 21). Em pacientes com IM isquêmica, candidatos à cirurgia de revascularização miocárdica, a abordagem simultânea da valvopatia mitral deve ser considerada. Por outro lado, em pacientes sem indicação de revascularização, a abordagem cirúrgica isolada da IM está associada à elevada mortalidade, altas taxas de recorrência da IM e não há evidência de benefício em termos de sobrevida.<sup>53,57-66</sup>

Em pacientes com IM secundária a cardiomiopatia dilatada, a indicação de intervenção na valvopatia mitral é ainda mais restrita. Enquanto a cirurgia valvar mitral isolada não mostrou benefício nesse cenário, novas evidências mostraram benefício da intervenção transcaterter em pacientes com IM secundária,

**Quadro 15 – Insuficiência mitral primária: Acompanhamento individualizado<sup>1,2</sup>**

| Insuficiência mitral primária                                                                                                                                                   | Acompanhamento                                                                                                                                                       | SBC                    | AHA                    | ESC             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|
| Importante assintomático e sem complicadores                                                                                                                                    | • Reavaliação clínica e ecocardiográfica                                                                                                                             | A cada 6 meses a 1 ano | A cada 6 meses a 1 ano | A cada 6 meses  |
|                                                                                                                                                                                 | • Intervenção concomitante em pacientes que serão submetidos a outro procedimento cirúrgico cardíaco (revascularização coronária, aorta ascendente ou outra válvula) | I B                    | I B                    | -               |
| Moderada<br>(Área do jato 20- 40% da área do AE, Fração regurgitante 30-49%, Volume regurgitante 30-59 mL/batimento, Vena contracta 0,3-0,69 cm, ERO 0,2-0,39 cm <sup>2</sup> ) | • Reavaliação clínica e ecocardiográfica                                                                                                                             | A cada 1-2 anos        | A cada 1-2 anos        | A cada 1-2 anos |
|                                                                                                                                                                                 | • Intervenção concomitante em pacientes que serão submetidos a outro procedimento cirúrgico cardíaco (revascularização coronária, aorta ascendente ou outra válvula) | Ila C                  | Ila C                  | -               |
| Discreta<br>(Área do jato < 20% da área do AE, Fração regurgitante < 30%, Volume regurgitante < 30 mL/batimento, Vena contracta < 0,3 cm, ERO < 0,2-0,39mm <sup>2</sup> )       | • Reavaliação clínica e ecocardiográfica                                                                                                                             | A cada 2-3 anos        | A cada 3-5 anos        | -               |

AE: átrio esquerdo; AHA: American Heart Association; ERO: área efetiva do orifício regurgitante; ESC: European Society of Cardiology; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

# Atualização

**Quadro 16 – Passo 1: Diagnóstico de insuficiência mitral secundária importante**<sup>27-32,54</sup>

| Características de insuficiência mitral secundária importante |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame físico                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• B1 hipofonética ou normofonética</li> <li>• Sopro protomesossistólico ou holossistólico com irradiação para linha axilar</li> </ul>                                                                                                                                            |
| Eletrocardiograma                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais de sobrecarga de câmaras esquerdas</li> <li>• Sinais sugestivos da patologia de base</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| Radiografia de tórax                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da silhueta cardíaca por dilatação de câmaras esquerdas</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     |
| Ecocardiograma                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantificação da regurgitação*:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fração regurgitante <math>\geq 50\%</math></li> <li>- Volume regurgitante <math>\geq 60</math> mL/batimento</li> <li>- ERO <math>\geq 0,40</math> cm<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul> |
| Estudo hemodinâmico                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dissociação clínicoecocardiográfica</li> <li>• Graduação da IM pela ventriculografia esquerda</li> </ul>                                                                                                                                                                       |
| Ressonância Magnética                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dissociação clínicoecocardiográfica ou qualidade limitada da imagem ecocardiográfica</li> <li>• Confirmação da graduação da IM antes de intervenção programada na valva mitral</li> <li>• Graduação da IM</li> </ul>                                                           |

\* Considerar a possibilidade de insuficiência mitral anatomicamente importante em presença de ERO entre 0,3-0,4 cm<sup>2</sup> quando associado a disfunção sistólica importante. ERO: área efetiva do orifício regurgitante; IM: insuficiência mitral.

**Quadro 17 – Passo 2: Avaliação da etiologia na insuficiência mitral secundária importante**<sup>53</sup>

| Características etiológicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isquêmica                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações segmentares da contratilidade</li> <li>• Disposição inadequada dos músculos papilares ou das cúspides valvares ("em tenda", ou com tracionamento apical – <i>tethering</i> – e/ou por falha na coaptação das cúspides)</li> <li>• Dilatação ou deformidade anular mitral</li> <li>• Avaliação de coronárias pela cinecoronariografia</li> <li>• Avaliação de viabilidade pela ressonância magnética de coração</li> </ul> |
| Dilatada                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatação do anel valvar – dilatação ventricular</li> <li>• Disfunção ventricular sistólica</li> <li>• Disposição inadequada dos músculos papilares ou das cúspides valvares ("em tenda", ou com tracionamento apical – <i>tethering</i> – e/ou por falha na coaptação das cúspides)</li> <li>• Dissincronia ventricular</li> <li>• Alteração no acoplamento mecânico atrioventricular</li> </ul>                                    |

**Quadro 18 – Passo 3: Avaliação de sintomas na insuficiência mitral secundária importante**

| Sintomas                   |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispneia e fadiga/fraqueza | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da pressão diastólica final</li> <li>• Congestão venocapilar pulmonar</li> <li>• Pode ser acompanhada por palpitações, tosse, ascite, edema, dor torácica</li> <li>• Pode ser acompanhada por eventos embólicos</li> </ul> |

FEVE  $\geq 20\%$  e sintomáticos a despeito de tratamento clínico otimizado, desde que o procedimento não seja indicado em fases mais avançadas da história natural da valvopatia.<sup>67-72</sup>

Para indicação mais adequada e abordagem mais completa, os casos de IM secundária devem ser discutidos com o *Heart Team* antes da tomada de decisão (Figura 4).

## 8. Estenose Aórtica

A estenose aórtica (EAO) apresenta prevalência crescente na atualidade em razão do aumento da expectativa de vida

e do consequente envelhecimento da população brasileira. Atualmente, a causa mais comum de EAO é a calcificação/degeneração aórtica, que acomete principalmente pacientes idosos. O tratamento transcater tornou-se uma opção à troca valvar cirúrgica não só em pacientes frágeis e de alto risco, mas também nos outros extratos de risco operatório. Dessa maneira, o *Heart Team* torna-se cada vez mais importante e necessário para a decisão da intervenção em tais pacientes.<sup>73</sup>

De acordo com as evidências atuais e seguindo as recomendações das diretrizes brasileiras de 2017, o primeiro passo para a avaliação do paciente com EAO para indicação de

## Quadro 19 – Passo 4: Avaliação de complicadores na insuficiência mitral secundária importante<sup>55,56</sup>

|                                   | Complicadores                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Avaliação clínicoecocardiográfica | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agravamento das condições de base sem outras causas atribuíveis (elevação de PSAP, aumento dos diâmetros ventriculares, queda da FEVE)</li> <li>• Sintoma refratário ao tratamento clínico otimizado</li> </ul> |

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## Quadro 20 – Passo 5: Tipo de intervenção na insuficiência mitral secundária importante<sup>53,57-72</sup>

| Tipo                                | Considerações                                                                                                                  |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cirurgia (plástica ou troca valvar) | • Troca ou plástica valvar + revascularização miocárdica quando indicada                                                       |
| Clipagem percutânea da valva mitral | • Pode ser considerada após avaliação do <i>Heart Team</i> , principalmente em pacientes com FEVE $\geq 20\%$ e DSVE $< 70$ mm |

DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## Quadro 21 – Insuficiência mitral secundária: Recomendações na insuficiência mitral secundária importante<sup>1,2,53,57-72</sup>

| Intervenção                         | Condição clínica                                                                     | SBC   | AHA   | ESC                                                  |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------------------------------------------------------|
| Troca ou Plástica da valva mitral   | <b>Isquêmica</b>                                                                     |       |       |                                                      |
|                                     | • Sintomático (CF $\geq$ III)                                                        | IIb B | IIb B | IIb C                                                |
|                                     | • Revascularização associada                                                         | IIa B | IIa B | I C<br>(FEVE $> 30\%$ )<br>IIa C<br>(FEVE $< 30\%$ ) |
|                                     | <b>Dilatada</b>                                                                      |       |       |                                                      |
|                                     | • Sintomático (CF $\geq$ III)                                                        | IIb B | IIb B | IIb C                                                |
| Clipagem percutânea da valva mitral | <b>Isquêmica</b>                                                                     |       |       |                                                      |
|                                     | • Sintomas refratários (CF $\geq$ III), com alto risco ou contraindicação à cirurgia | IIa B | -     | IIb C<br>(FE $< 30\%$ )                              |
|                                     | <b>Dilatada</b>                                                                      |       |       |                                                      |
|                                     | • Sintomas refratários (CF $\geq$ III) com alto risco ou contraindicação à cirurgia  | IIa B | -     | IIb C<br>(FE $< 30\%$ )                              |

AHA: American Heart Association; CF: classe funcional; ESC: European Society of Cardiology; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

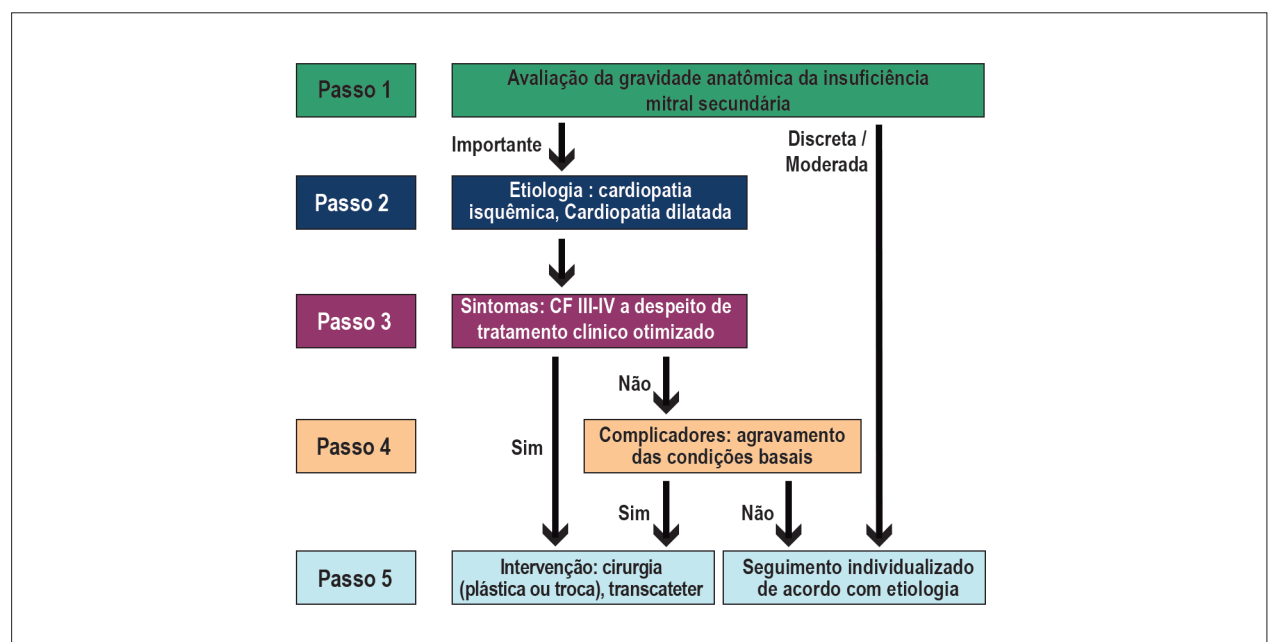


Figura 4 – Algoritmo para tomada de decisão na insuficiência mitral secundária. CF: classe funcional.

## Atualização

intervenção é a definição da gravidade anatômica da valvopatia (Quadro 22). Até o presente momento, apenas pacientes com EAo anatomicamente importante têm benefício de intervenção. A EAo importante é definida ecocardiograficamente com área valvar aórtica (AVA)  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  e/ou AVA indexada  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  na presença de gradiente médio VE/aorta  $\geq 40 \text{ mmHg}$  ou velocidade máxima do jato aórtico  $\geq 4,0 \text{ m/s}$ . Pacientes com EAo baixo-fluxo e baixo-gradiente (AVA  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  e gradiente médio VE/aorta  $< 40 \text{ mmHg}$ ) quando confirmada a gravidade anatômica, também podem ter indicação de intervenção. No caso daqueles com EAo baixo-fluxo e baixo-gradiente e FEVE preservada, é necessária a realização de escore de cálcio valvar que, se elevado (maior que 1300 AU para mulheres e maior que 2000 AU para homens), confirma EAo importante.<sup>74-82</sup> Já naqueles com EAo baixo-fluxo e baixo-gradiente e FEVE reduzida, deve ser realizado ecocardiograma com estresse com dobutamina. Se houver reserva contrátil e a AVA mantiver reduzida, definimos EAo importante.<sup>83-86</sup> Se não houver

reserva contrátil, também deve ser realizada a avaliação com escore de cálcio valvar para definição da gravidade anatômica.<sup>74-78,87</sup> Tais pacientes sem reserva contrátil também têm benefício com a realização de intervenção cirúrgica ou transcater.

O segundo passo é a avaliação da etiologia (Quadro 23).<sup>88,89</sup> Nos países desenvolvidos, existe maior prevalência de etiologia degenerativa/calcifica nos idosos, enquanto em países subdesenvolvidos, as etiologias reumática e bicúspide predominam em pacientes jovens. No Brasil, devido a sua pirâmide etária transicional, típica de países em desenvolvimento, encontramos um pico bimodal de prevalência de EAo, ou seja, encontramos pacientes de todas as etiologias nas diferentes faixas etárias. A importância da definição da etiologia da EAo também se traduz na escolha do tratamento (Passo 5). Pacientes com EAo reumática usualmente são jovens e não foram contemplados nos estudos de implante transcater de bioprótese aórtica (TAVI), do inglês

**Quadro 22 – Passo 1: Diagnóstico de estenose aórtica importante<sup>74-87</sup>**

|                                                    | Característica de estenose aórtica importante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame físico                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulso <i>Parvus et Tardus</i></li> <li>• Sopro sistólico ejetivo com pico telessistólico</li> <li>• Hipofonese de B2</li> <li>• Hipofonese de B1</li> <li>• Fenômeno de <i>Gallavardin</i></li> <li>• Desdobramento paradoxal de B2 ou B2 única</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Eletrocardiograma                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrecarga de câmaras esquerdas</li> <li>• Alteração de repolarização ventricular (padrão <i>Strain</i>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Radiografia de tórax                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice cardiotorácico pode ser normal</li> <li>• Sinais de congestão pulmonar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ecocardiograma                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVA <math>\leq 1,0 \text{ cm}^2</math></li> <li>• AVA indexada <math>\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math></li> <li>• Gradiente VE/Aorta <math>\geq 40 \text{ mmHg}</math></li> <li>• Velocidade máxima do jato aórtico <math>\geq 4,0 \text{ m/s}</math></li> <li>• Razão das velocidades de fluxo entre a via de saída do VE e valva aórtica <math>&lt; 0,25</math></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ecocardiograma sob estresse com dobutamina         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicado para avaliação de gravidade anatômica em pacientes com EAo de baixo fluxo, baixo gradiente com FEVE reduzida, definida como: AVA <math>\leq 1,0 \text{ cm}^2</math> com FEVE <math>&lt; 50\%</math> e gradiente médio VE/Aorta <math>&lt; 40 \text{ mmHg}^*</math></li> <li>• Na presença de reserva contrátil (aumento <math>\geq 20\%</math> do volume sistólico ejetado e/ou aumento <math>&gt; 10 \text{ mmHg}</math> no gradiente médio VE/Aorta), pacientes com redução ou manutenção da AVA no pico do estresse possuem EAo importante (se aceita aumento da AVA de até <math>0,2 \text{ cm}^2</math> como critério de manutenção da AVA). Pacientes com aumento da AVA <math>\geq 0,3 \text{ cm}^2</math> são definidos como portadores de EAo moderada (EAo pseudo-importante)</li> <li>• Na ausência da reserva contrátil, devemos corroborar a gravidade anatômica com o escore de cálcio valvar pela tomografia de tórax</li> </ul>                                                                 |
| Tomografia computadorizada de tórax multidetectora | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escore de cálcio valvar aórtico acima de 1.300 AU para mulheres e 2000 AU para homens reforça possibilidade de valvopatia importante</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Estudo hemodinâmico                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gradiente VE/Aorta (pico) <math>\geq 50 \text{ mmHg}</math></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Situação especial                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EAo de baixo fluxo, baixo gradiente com FEVE preservada ("paradoxal"), definida como: AVA <math>\leq 1,0 \text{ cm}^2</math> com FEVE <math>&gt; 50\%</math> e gradiente médio VE/Aorta <math>&lt; 40 \text{ mmHg}^*</math>. Nestes casos devemos ter os seguintes parâmetros para definição da EAo importante: <ul style="list-style-type: none"> <li>- AVA indexada <math>\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math></li> <li>- Escore de cálcio valvar aórtico elevado</li> <li>- Pressão arterial sistólica <math>\leq 140 \text{ mmHg}</math></li> <li>- Volume ejetado indexado <math>&lt; 35 \text{ mL}/\text{m}^2</math></li> </ul> </li> <li>• Paciente com todos os parâmetros acima, porém com volume ejetado indexado normal (<math>&gt; 35 \text{ mL}/\text{m}^2</math>) são definidos com EAo normofluxo baixo-gradiente. Tal entidade foi recentemente descrita, as evidências são escassas e tais pacientes aparentam ter benefício com a intervenção valvar quando sintomáticos<sup>88,89</sup></li> </ul> |

\* Nos casos de EAo com baixo-fluxo, baixo-gradiente e FEVE preservada ou reduzida, devemos atentar para possíveis erros de aferição das medidas ecocardiográficas. AVA: área valvar aórtica; EAo: estenose aórtica; FEVE: fração de ejeção do VE; VE: ventrículo esquerdo.

**Quadro 23 – Passo 2: avaliação da etiologia na estenose aórtica importante<sup>88,89</sup>**

|                              | Características etiológicas                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aterosclerótica/degenerativa | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Associação com senilidade</li> <li>• Prevalência: 3 a 5% da população &gt; 75 anos</li> <li>• Relacionada à calcificação valvar aórtica</li> <li>• Presença de fatores de risco relacionados à aterosclerose</li> </ul> |
| Reumática                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fusão comissural</li> <li>• Acometimento mitroaórtico</li> <li>• Faixa etária mais jovem</li> <li>• Associada a variados graus de insuficiência aórtica</li> </ul>                                                      |
| Bicúspide                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência: 2% da população</li> <li>• Associação com aortopatia (70% dos casos)</li> <li>• Orientação látero-lateral da fenda comissural: preditor evolutivo de estenose aórtica</li> </ul>                           |

*transcatheter aortic valve implantation*). A grande maioria dos pacientes estudados apresentava etiologia degenerativa. Entretanto, já existem evidências da factibilidade do procedimento em pacientes com válvula aórtica bicúspide.<sup>90</sup>

O terceiro passo trata-se da avaliação de sintomas atribuíveis à valvopatia (Quadro 24). Pacientes com EAo importante e dispneia, angina ou síncope têm indicação inequívoca de intervenção.

No caso de ausência de sintomas, devemos avaliar a presença de complicadores para indicar intervenção (Quadro 25).<sup>91-95</sup> Atualmente, os complicadores contemplados nas diretrizes são:

- Ecocardiograma: disfunção de VE (FEVE < 50%) e/ou marcadores de mau prognóstico (AVA < 0,7 cm<sup>2</sup>, velocidade máxima do jato aórtico > 5,0 m/s, gradiente médio VE/Aorta > 60 mmHg).<sup>96</sup>

- Teste ergométrico: ausência de reserva inotrópica no teste ergométrico e/ou baixa capacidade funcional, hipotensão arterial durante esforço (queda de 20 mmHg na pressão arterial sistólica) e/ou presença de sintomas em baixas cargas.<sup>97,98</sup>

O quinto e último passo é a escolha da intervenção (Quadros 26, 27 e Figura 5, 6 e 7). A TAVI transfemoral é preferível em relação aos outros acessos torácicos (transaórtico e transapical) por ser menos invasiva e com menor taxa de complicações. Assim, tais acessos são recomendados apenas quando há contra-indicação técnica para a realização do acesso femoral.

Todas as diretrizes atuais são categóricas na indicação preferencial da TAVI em detrimento da cirurgia para pacientes inoperáveis, frágeis e/ou de alto risco cirúrgico (avaliado pelos escores STS e EuroSCORE II).<sup>99-113</sup> Entretanto, após a publicação de tais diretrizes, 4 trabalhos comparando a TAVI com a cirurgia em pacientes de baixo risco cirúrgico foram publicados. A metanálise de tais estudos demonstrou redução de mortalidade em 1 ano a favor da TAVI transfemoral. Tais resultados sugerem que a TAVI transfemoral deva ser o tratamento preferencial em tais pacientes. Entretanto, um ponto de relevância é a média etária de 75,4 anos. Dessa maneira, em pacientes de baixo risco, e estendendo para o risco intermediário, devemos evitar o procedimento em pacientes com menos de 70 anos

de idade até que dados robustos de durabilidade das próteses sejam publicados.<sup>100,114-120</sup>

Outro aspecto relevante e unânime nas diretrizes brasileiras e internacionais é a necessidade de avaliação de cada caso por um *Heart Team*. Outros aspectos como factibilidade técnica, riscos e benefícios de cada procedimento, escolha do paciente, experiência local e disponibilidade dos procedimentos também devem ser levados em consideração para a escolha da técnica.

Alguns grupos de pacientes devem ser monitorizados frequentemente devido o risco de evolução da valvopatia para um quadro que necessite de intervenção (Quadro 28). Tais grupos são:

- EAo importante assintomático e sem complicadores: até o presente momento, apresentam indicação cirurgia valvar apenas se submetidos a outros procedimentos cardiovasculares invasivos (revascularização coronária, aorta ascendente ou outra válvula). Trabalhos avaliando o benefício de intervenção precoce neste grupo de pacientes estão em andamento.

- EAo moderada, definida como AVA entre 1,0-1,5 cm<sup>2</sup> e gradiente médio VE/Aorta 25-39 mmHg: apresentam indicação cirurgia valvar apenas se submetidos a outros procedimentos cardiovasculares invasivos (revascularização coronária, aorta ascendente ou outra válvula).

- EAo discreta, definida como AVA > 1,5 cm<sup>2</sup> e gradiente médio VE/Aorta < 25 mmHg: indicação apenas de acompanhamento clínico/ecocardiográfico.

## 9. Insuficiência Aórtica Crônica

A abordagem clínica escalonada através de cinco passos (Figura 8), marco das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias, também é recomendada para o manejo da insuficiência aórtica (IAo) crônica. O primeiro passo para o manejo apropriado dos portadores de IAo consiste na caracterização de sua gravidade anatômica, sobretudo a identificação dos portadores de lesões anatomicamente importantes. O Quadro 29 apresenta os principais achados de exame clínico e de métodos complementares para definição de IAo importante.<sup>133,134</sup> De maneira geral, o ecocardiograma transtorácico ainda representa a principal ferramenta para diagnóstico e gradação da gravidade

# Atualização

## Quadro 24 – Passo 3: Avaliação de sintomas na estenose aórtica importante

|          | Sintomas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispneia | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunção diastólica: hipertrofia ventricular esquerda → redução de complacência → deslocamento da curva pressão/volume ventricular para cima e para a esquerda → elevação das pressões de enchimento → hipertensão venocapilar pulmonar</li> <li>Disfunção sistólica: ocorre na adaptação ventricular inadequada (<i>afterload mismatch</i>) e baixo fluxo/baixo gradiente</li> <li>Pacientes com sintomatologia duvidosa (pseudo-assintomático) podem ser submetidos ao teste ergométrico ou ergoespirométrico para avaliação da dispneia ao esforço</li> </ul> |
| Angina   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Desbalanço da oferta/consumo de oxigênio no miocárdio hipertrófico</li> <li>Redução do gradiente de perfusão miocárdico (pressão diastólica final elevada)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Síncope  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Resulta da incapacidade de incrementos de débito cardíaco em situações de redução expressiva da resistência periférica total</li> <li>Pode decorrer do uso de vasodilatadores (agentes deflagradores comuns)</li> <li>50% dos casos estão associados a reflexo cardioinibitório</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## Quadro 25 – Passo 4: Avaliação de complicadores na estenose aórtica importante<sup>91-98</sup>

|                                     | Complicadores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ecocardiograma                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunção de ventrículo esquerdo: FEVE &lt; 50%</li> <li>Marcadores de mau prognóstico: AVA &lt; 0,7 cm<sup>2</sup>, velocidade máxima do jato aórtico &gt; 5,0 m/s, gradiente médio VE/Aorta &gt; 60 mmHg</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Teste ergométrico/ergoespirométrico | <ul style="list-style-type: none"> <li>Capacidade funcional limitada</li> <li>Resposta pressórica inadequada: ascensão da pressão arterial sistólica menor do que 20 mmHg ou pressão arterial sistólica com queda maior que 10 mmHg</li> <li>Arritmias: taquicardia ventricular ou mais que 4 extrassístoles ventriculares sucessivas</li> <li>Infradesnívelamento de segmento ST ≥ 2 mm horizontal ou descendente</li> <li>Contraindicado em pacientes sintomáticos e/ou com disfunção ventricular esquerda</li> </ul> |

AVA: área valvar aórtica; FEVE: fração de ejeção do VE; VE: ventrículo esquerdo.

## Quadro 26 – Passo 5: tipo de intervenção na estenose aórtica importante<sup>90,99-132</sup>

| Tipo                                                | Considerações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cirurgia de troca valvar aórtica*                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primeira escolha para pacientes com menos de 70 anos e sem contraindicação ou risco cirúrgico elevado*</li> <li>Pode ser indicada em pacientes com risco intermediário ou idosos com baixo risco a depender da decisão do <i>Heart Team</i> e da disponibilidade do procedimento transcaterter</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Implante de bioprótese aórtica transcaterter - TAVI | <ul style="list-style-type: none"> <li>É necessária avaliação do <i>Heart Team</i> institucional</li> <li>Via transfemoral é a preferencial</li> <li>Primeira escolha em pacientes com risco cirúrgico proibitivo, contraindicações à cirurgia convencional, fragilidade ou risco intermediário</li> <li>Ampliada indicação para pacientes de baixo risco cirúrgico (STS &lt; 4%, EuroSCORE II &lt; 4% ou EuroSCORE logístico &lt; 10%)*</li> <li>Acesso transfemoral aparente ser melhor que a cirurgia para esses pacientes</li> <li>Existe uma carência de dados sobre TAVI em pacientes &lt; 70 anos e sobre a durabilidade da prótese</li> <li>Assim, pacientes com baixo risco, idade &lt; 70 anos e sem outras indicações específicas para TAVI, tal procedimento deve ser evitado</li> <li>A angiotomografia de aorta é o exame de escolha para avaliação do acesso a ser utilizado, do tamanho da válvula, tipo de válvula, factibilidade do procedimento e predição de possíveis complicações.</li> <li>Contraindicada para pacientes com expectativa de vida estimada menor que 12 meses</li> </ul> |
| Valvoplastia aórtica por cateter-balão              | <ul style="list-style-type: none"> <li>"Ponte terapêutica" para procedimentos definitivos (cirurgia ou TAVI) em pacientes com instabilidade hemodinâmica ou sintomas avançados</li> <li>Palição nos casos com contraindicações definitivas à cirurgia convencional e TAVI.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

\*As diretrizes europeias e norte-americanas atuais são categóricas na indicação preferencial da TAVI em detrimento da cirurgia para pacientes inoperáveis, frágeis e/ou de alto risco cirúrgico (avaliados pelos escores STS e EuroSCORE II). Entretanto, após a publicação de tais diretrizes, 4 trabalhos comparando a TAVI com a cirurgia em pacientes de baixo risco cirúrgico foram publicados. A metanálise de tais estudos demonstrou redução de mortalidade em 1 ano a favor da TAVI transfemoral. Tais resultados sugerem que a TAVI transfemoral deva ser o tratamento preferencial nestes pacientes. Entretanto, um ponto de relevância é a média etária de 75,4 anos e a carência de estudos sobre a durabilidade a longo prazo de tais próteses. Dessa maneira, em pacientes de baixo risco, e estendendo para o risco intermediário, devemos evitar o procedimento em pacientes com menos de 70 anos de idade até que dados robustos de durabilidade das próteses sejam publicados. STS: Society of Thoracic Surgeons; TAVI: implante transcaterter de bioprótese aórtica.

**Quadro 27 – Estenose aórtica: Recomendações**<sup>1,2,90,99-132</sup>

| Intervenção                                    | Condição clínica                                                                                                                                                    | SBC   | AHA   | ESC                                                                                          |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tratamento cirúrgico convencional ou TAVI*     | • Sintomas (CF $\geq 2$ , síncope e angina)                                                                                                                         | I A   | I A   | I B                                                                                          |
|                                                | • Assintomático, com complicadores:<br>FEVE < 50%                                                                                                                   | I B   | I B   | I C                                                                                          |
|                                                | Teste ergométrico +                                                                                                                                                 | Ila B | Ila B | I C                                                                                          |
|                                                | • Assintomático com valvopatia crítica:<br>AVA < 0,7 cm <sup>2</sup><br>Velocidade máxima do jato > 5,0 m/s<br>Gradiente médio VE/Aorta > 60 mmHg                   | Ila C | Ila B | Ila C<br>(BNP elevado para idade;<br>PSAP > 60 mmHg;<br>velocidade máxima do jato > 5,5 m/s) |
|                                                | <b>Situações especiais</b>                                                                                                                                          |       |       |                                                                                              |
|                                                | • EAo importante de baixo-fluxo/baixo-gradiente com FEVE reduzida:<br>- Com reserva contrátil                                                                       | Ila B | Ila B | I C                                                                                          |
|                                                | - Sem reserva contrátil + escore de cálcio elevado                                                                                                                  | Ila C | -     | Ila C                                                                                        |
|                                                | • EAo importante paradoxal sintomático                                                                                                                              | Ila C | Ila C | Ila C                                                                                        |
|                                                | • Inoperável, risco proibitivo e/ou fragilidade<br>- TAVI                                                                                                           | I A   | I A   | I B                                                                                          |
|                                                | - Cirurgia                                                                                                                                                          | Ila A | -     | -                                                                                            |
| Escolha da intervenção entre cirurgia e TAVI** | • Alto risco cirúrgico<br>- TAVI                                                                                                                                    | I A   | I A   | I B                                                                                          |
|                                                | - Cirurgia                                                                                                                                                          | Ila A | I A   | -                                                                                            |
|                                                | • Risco cirúrgico intermediário<br>- TAVI                                                                                                                           | I A   | Ila B | I B                                                                                          |
|                                                | - Cirurgia                                                                                                                                                          | Ila A | I B   | I B                                                                                          |
|                                                | • Baixo risco > 70 anos<br>- TAVI                                                                                                                                   | I A   | -     | -                                                                                            |
|                                                | - Cirurgia                                                                                                                                                          | I A   | I B   | I B                                                                                          |
|                                                | • Baixo risco < 70 anos<br>- TAVI                                                                                                                                   | Ila C | -     | -                                                                                            |
|                                                | - Cirurgia                                                                                                                                                          | I A   | I B   | I B                                                                                          |
| Valvoplastia aórtica por cateter-balão*        | • Sintomático com instabilidade hemodinâmica importante, impossibilidade momentânea de intervenção definitiva (TAVI ou cirurgia convencional) — “ponte terapêutica” | Ila C | Ila C | Ila C                                                                                        |
|                                                | • Tratamento paliativo em pacientes sintomáticos e com contraindicações à cirurgia convencional e/ou TAVI.                                                          | Ila C | -     | -                                                                                            |

\* Pré-requisito obrigatório: avaliação por Heart Team institucional, contemplando risco cirúrgico, grau de fragilidade, condições anatômicas e comorbidades.

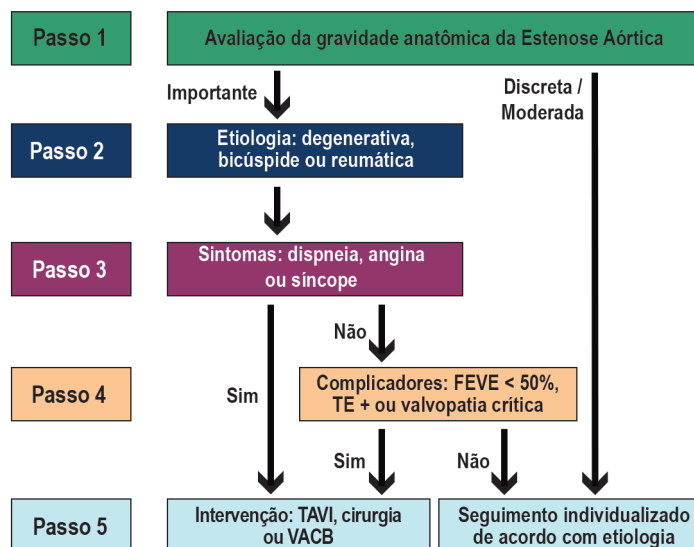
\*\* Outros aspectos como factibilidade técnica, riscos e benefícios de cada procedimento, escolha do paciente, experiência local e disponibilidade dos procedimentos também devem ser levados em consideração para a escolha da técnica. As diretrizes americanas e europeias foram publicadas antes dos trabalhos de TAVI no contexto de baixo risco cirúrgico. Devemos levar tais dados em consideração na comparação das evidências das 3 diretrizes (SBC, AHA e ESC). AHA: American Heart Association; AVA: área valvar aórtica; CF: classe funcional; EAo: estenose aórtica; ESC: European Society of Cardiology; FEVE: fração de ejeção do VE; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; TAVI: implante transcaterter de bioprótese aórtica; VE: ventrículo esquerdo.

da IAo. A ecocardiografia tridimensional tem sido cada vez mais incorporada na avaliação complementar, especialmente nos casos de limitação na análise bidimensional (jatos excêntricos, determinação anatômica como em valvopatia bicuspidé). Além disso, recentemente, destaca-se o surgimento de estudos com a aplicação de ressonância magnética de coração na avaliação

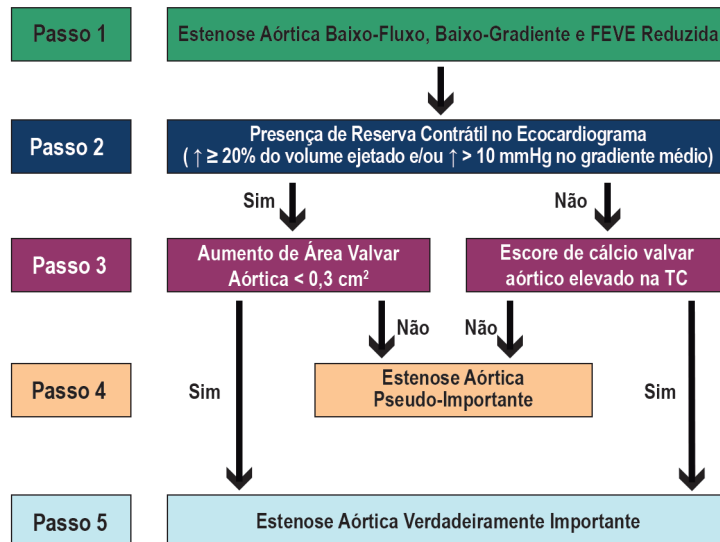
da IAo, com possibilidade de aquisição de novos marcadores diagnósticos e prognósticos como a fração regurgitante e estimativa do volume diastólico final do ventrículo esquerdo.<sup>134</sup>

No segundo passo (Quadro 30), há que se verificar a etiologia responsável pela IAo. Do ponto de vista etiopatogênico, a IAo crônica relaciona-se a alterações anatômicas relacionadas

## Atualização



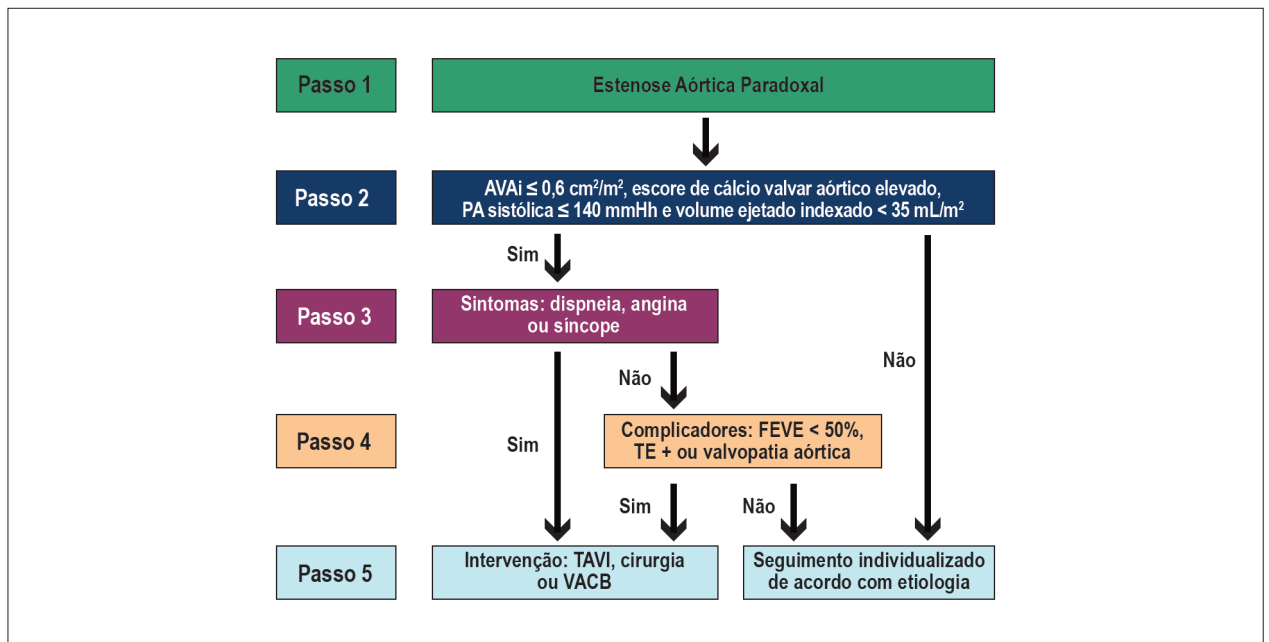
**Figura 5** – Algoritmo para tomada de decisão na estenose aórtica. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TE: teste ergométrico; TAVI: implante de bioprótese aórtica transcater (da sigla em inglês, transcater aortic valve implantation); VACB: valvoplastia aórtica cateter-balão.



**Figura 6** – Algoritmo para confirmação da gravidade anatômica na estenose aórtica baixo-fluxo, baixo-gradiente com fração de ejeção reduzida. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TC: tomografia computadorizada.

aos folhetos das semilunares e/ou patologias do ânulo valvar aórtico. Dentre as causas condicionadas por disfunção dos folhetos valvares destacam-se a sequele reumática (ainda uma das principais etiologias no Brasil), endocardite infecciosa (EI), degenerativa, malformações congênitas como a valvopatia bicúspide e degeneração mixomatosa. Quanto às alterações

relacionadas ao anel valvar aórtico, destacamos a dissecação de aorta ascendente, dilatações aneurismáticas (provocadas principalmente por hipertensão arterial sistêmica e doenças do colágeno como Marfan e Ehlers-Danlos), espondiloartropatias soronegativas (espondilite anquilosante, doença de Reiter), aortite sífilítica e arterite de Takayasu.<sup>135,136</sup>



**Figura 7** – Algoritmo para tomada de decisão na estenose aórtica paradoxal. AVAI: área valvar aórtica indexada; PA: pressão arterial; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TE: teste ergométrico; TAVI: implante de bioprótese aórtica transcatheter (da sigla em inglês, transcatheter aortic valve implantation); VACB: valvoplastia aórtica cateter-balão.

**Quadro 28** – Estenose aórtica: Acompanhamento individualizado<sup>1,2</sup>

| Estenose aórtica                                                       | Acompanhamento                                                                                                                                                       | SBC             | AHA              | ESC             |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Importante assintomático e sem complicadores                           | • Reavaliação clínica e ecocardiográfica                                                                                                                             | A cada 6 meses  | A cada 0,5-1 ano | A cada 6 meses  |
|                                                                        | • Intervenção concomitante em pacientes que serão submetidos a outro procedimento cirúrgico cardíaco (revascularização coronária, aorta ascendente ou outra válvula) | I C             | I B              | I C             |
| Moderada (AVA entre 1,0-1,5 cm² e gradiente médio VE/Aorta 25-39 mmHg) | • Reavaliação clínica e ecocardiográfica                                                                                                                             | A cada ano      | A cada 1-2 anos  | A cada ano      |
|                                                                        | • Intervenção concomitante em pacientes que serão submetidos a outro procedimento cirúrgico cardíaco (revascularização coronária, aorta ascendente ou outra válvula) | Ila C           | Ila C            | Ila C           |
| Discreta (AVA > 1,5 cm² e gradiente médio VE/Aorta < 25 mmHg)          | • Reavaliação clínica e ecocardiográfica                                                                                                                             | A cada 2-3 anos | A cada 3-5 anos  | A cada 2-3 anos |

AHA: American Heart Association; AVA: área valvar aórtica; ESC: European Society of Cardiology; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; VE: ventrículo esquerdo.

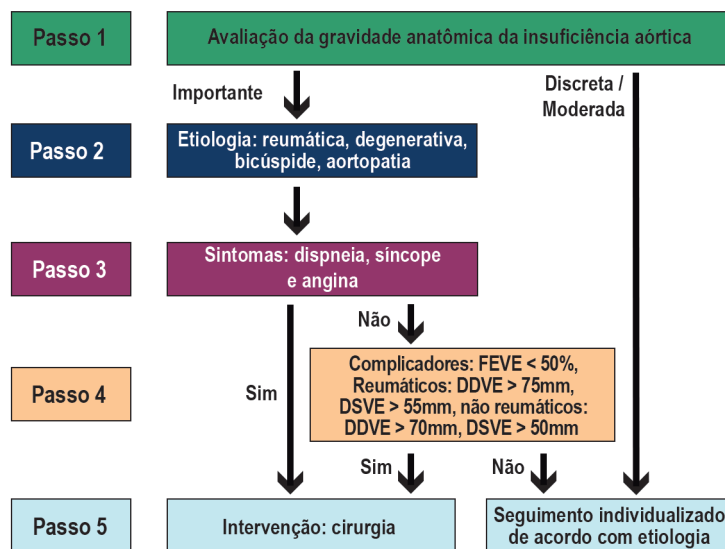
O terceiro passo (Quadro 31) caracteriza-se pela avaliação de sintomas relacionados à IAo. A identificação dos sintomas pode ser tarefa difícil na rotina assistencial, sobretudo em pacientes idosos que comumente recorrem à prática de autolimitação. Nestes casos, a incorporação de testes funcionais provocativos, como a ergoespiometria, pode auxiliar na identificação destes “assintomáticos” autolimitados. Tendo em vista a elevada morbimortalidade relacionada à instalação de sintomas, sua identificação condiciona o referenciamento do paciente para a intervenção cirúrgica.

No quarto passo (Quadro 32), destaca-se a avaliação de complicadores relacionados à IAo. Este estágio tem especial

relevância nos pacientes assintomáticos. O principal complicador da IAo consiste na perda de função sistólica do VE, relacionada ao estresse sistólico e dilatação ventricular. Chaliki et al, em estudo retrospectivo, verificaram reduzida sobrevida em portadores de IAo com FEVE inferior a 50%. As taxas de mortalidade pós-operatória também foram influenciadas pela função ventricular (14% para pacientes com FEVE inferior a 35%, 6,7% para FEVE entre 35 a 50% e 3,7% para pacientes com FEVE superior a 50%,  $p = 0,02$ ).<sup>137</sup>

O remodelamento ventricular ainda representa uma ambivalência clínica: de um lado o aumento dos diâmetros ventriculares funciona como um mecanismo adaptativo à

# Atualização



**Figura 8** – Algoritmo para tomada de decisão na insuficiência aórtica crônica. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## Quadro 29 – Passo 1: Diagnóstico de insuficiência aórtica importante<sup>133,134</sup>

|                          | Característica de Insuficiência Aórtica importante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame físico             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sopro diastólico aspirativo decrescente com B2 hipofonética</li> <li>Sopro mesossistólico de hiperfluxo</li> <li>Sopro de Austin-Flint (jato da insuficiência aórtica não permite a abertura valvar mitral, gerando sopro diastólico em ruflar)</li> <li>Pulso em martelo d'água ou Corrigan: ascenso rápido e alta amplitude</li> <li>Divergência entre pressão sistólica e diastólica</li> <li>Sinais clínicos de aumento de pressão de pulso: sinal de Musset, sinal de Becker, dança das artérias, sinal de Muller, sinal de Quincke, sinal de Rosenbach, sinal de Gerhard, sinal de Traube, sinal de Duroziez, sinal de Mayne e sinal de Hill</li> </ul> |
| Eletrocardiograma        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sinais de sobrecarga de câmaras esquerdas</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Radiografia de tórax     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da silhueta cardíaca à custa de dilatação do VE</li> <li>Sinais de dilatação ou ectasia da aorta</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ecocardiograma           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliação da etiologia da doença valvar, diâmetro da aorta ascendente, diâmetros ventriculares, função ventricular.</li> <li>Quantificação da regurgitação:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Vena contracta &gt; 0,6 cm</li> <li>Largura do jato &gt; 0,65 cm</li> <li>Área do jato ≥ 60%</li> <li>Fração regurgitante ≥ 50%</li> <li>Volume regurgitante ≥ 60 mL/batimento</li> <li>ERO ≥ 0,30cm<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                      |
| Estudo hemodinâmico      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Necessário nos casos de dissociação clínico-ecocardiográfica (elevação da pressão diastólica final do VE, regurgitação aórtica durante a aortografia)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ressonância Magnética    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliação da aorta</li> <li>Avaliação de função ventricular em casos limítrofes</li> <li>Avaliação da função valvar nos casos de dissociação clínicoecocardiográfica</li> <li>Novos preditores: Fração regurgitante e volume diastólico final do ventrículo esquerda</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Angiotomografia de aorta | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliação da aorta</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

ERO: área efetiva do orifício regurgitante; VE: ventrículo esquerdo.

**Quadro 30 – Passo 2: Avaliação da etiologia na insuficiência aórtica importante**<sup>135,136</sup>

| Características etiológicas                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reumática                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alta prevalência no Brasil</li> <li>Geralmente associada à lesão mitral</li> <li>Frequente em adultos jovens</li> </ul>                                                                                                                                                                                    |
| Aterosclerótica                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente associada à EAO</li> <li>Frequente na população idosa</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                |
| Bicúspide                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Associada a alterações da aorta (40% dos casos - aneurisma, dissecção, coarctação)</li> <li>Frequente em adultos jovens</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| Doenças relacionadas à alteração da geometria da raiz da aorta | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensão arterial sistêmica, dissecção da aorta ascendente, síndrome de Marfan, espondilite anquilosante, aortite sífilítica, osteogênese imperfeita, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Reiter, estenose subaórtica e defeito do septo interventricular com prolapso da cúspide aórtica</li> </ul> |
| Outras                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Endocardite infecciosa, degeneração mixomatosa, lesões traumáticas, artrite reumatoide</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |

EAO: estenose aórtica.

**Quadro 31 – Passo 3: Avaliação de sintomas na insuficiência aórtica importante**

| Sintomas |                                                                                                                                                                                                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispneia | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorre por aumento da pressão diastólica final secundária à sobrecarga de volume sanguíneo no VE, e consequente congestão venocapilar pulmonar.</li> </ul>     |
| Angina   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorre pela redução da reserva miocárdica. Pode ocorrer angina noturna pelo aumento da regurgitação valvar decorrente da bradicardia durante o sono</li> </ul> |
| Síncope  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Baixo débito cardíaco efetivo</li> </ul>                                                                                                                       |

VE: ventrículo esquerdo.

**Quadro 32 – Passo 4: Avaliação de complicadores**<sup>134,137, 137-139,141</sup>

| Complicadores         |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ecocardiograma        | <ul style="list-style-type: none"> <li>FEVE &lt; 50%</li> <li>DDVE &gt; 70 mm (não reumático) e &gt; 75 mm (reumático)</li> <li>DSVE &gt; 50 mm (não reumático) e &gt; 55 mm (reumático)</li> <li>DSVE indexado &gt; 25 mm/m<sup>2</sup></li> </ul> |
| Ressonância Magnética | <ul style="list-style-type: none"> <li>Presença de fibrose miocárdica (realce tardio)</li> <li>Fração regurgitante &gt; 33%</li> <li>Volume diastólico final do VE &gt; 246 mL</li> </ul>                                                           |
| Angiotomografia       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valva Bicúspide com indicação de intervenção + Raiz da Aorta &gt; 45 mm</li> </ul>                                                                                                                           |

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

sobrecarga volumétrica; por outro lado, o remodelamento ventricular pode determinar pior prognóstico, sobretudo em populações não reumáticas. Em estudo nacional conduzido com 75 pacientes assintomáticos com IAo importante de etiologia reumática, a estratégia de indicar tratamento cirúrgico baseada no surgimento de sintomas mesmo em pacientes com diâmetro diastólico do VE (DDVE) maior que 75mm e DSVE maior que 55mm com função de VE normal foi eficaz em promover a melhora da qualidade de vida e regressão da dilatação, com taxa de sobrevida de 90,6% em dez anos.<sup>138</sup> Por outro lado, estudos prospectivos com populações com maior predomínio de IAo não reumática verificaram que valores de DSVE acima de 50 mm associaram-se com desfechos clínicos compostos (morte, sintomas e/ou disfunção ventricular) de até 19%/ano. Mais recentemente, há evidências de que a indexação destes diâmetros pela superfície corpórea seja mais apropriada,

sobretudo para mulheres. Um estudo com 246 pacientes com IAo assintomáticos verificou que valores de DSVE indexado iguais ou superiores a 25 mm/m<sup>2</sup> associaram-se a desfechos negativos (mortalidade, sintomas e disfunção ventricular).<sup>139</sup> Mais recentemente, estudos avaliaram o papel do peptídeo natriurético cerebral (BNP: sigla do inglês *Brain Natriuretic Peptide*) na IAo. Valores de corte de 130 pg/mL para BNP e 602 pg/mL para o NT-pro-BNP associaram-se com desfechos clínicos adversos. A combinação destes valores de BNP com parâmetros ecocardiográficos pode melhorar a capacidade de estratificação dos pacientes assintomáticos. Elevações persistentes de BNP durante o seguimento clínico também foram relacionadas a eventos clínicos adversos.<sup>140</sup>

Parâmetros ecocardiográficos funcionais como o estresse longitudinal também são preditores evolutivos na IAo

## Atualização

assintomática, influenciando inclusive os resultados pós-operatórios. A limitação para utilização clínica do estresse longitudinal na IAo consiste na divergência para os pontos de corte a serem utilizados.

Outro complicador relacionado à IAo consiste na fibrose miocárdica pelo realce tardio. A ressonância magnética de coração com realce tardio é o principal método de imagem capaz para sua quantificação. Estudos demonstram que a presença de fibrose miocárdica influencia o período pós-operatório, associando-se à persistência de sintomas, falência de recuperação da função ventricular e maior mortalidade.<sup>141</sup> Ainda relativo à ressonância magnética, novos estudos demonstram que fração regurgitante acima de 33% e volume diastólico final do VE acima de 246 ml foram associados a menor sobrevida livre de cirurgia. Estes novos parâmetros podem melhorar a estratificação dos pacientes assintomáticos, assegurando indicações cirúrgicas mais precisas.<sup>134</sup>

Por fim, no quinto passo, definimos a necessidade de intervenção na IAo (Quadros 33 e 34). O tratamento cirúrgico com troca valvar aórtica consiste ainda na principal terapia intervencionista na IAo.<sup>142,143</sup> As taxas de mortalidade cirúrgica variam de 1% (procedimento de troca valvar isolada) até 7% (procedimentos combinados). O aparecimento de sintomas, redução da função sistólica e remodelamento excessivo do VE geram pior prognóstico e, portanto, são os principais deflagradores do tratamento cirúrgico. Como exposto anteriormente, novos complicadores relacionados à fibrose

miocárdica, remodelamento ventricular e comportamento de biomarcadores podem representar potenciais deflagradores de intervenção. O acompanhamento clínico dos pacientes sem indicação de intervenção está descrito no Quadro 35.

## 10. Estenose Tricúspide

A estenose tricúspide (ET) é uma valvopatia rara, habitualmente associada à IT. O ecocardiograma mantém-se como principal ferramenta para definição da gravidade anatômica (Quadro 36).<sup>144</sup>

Sua etiologia mais comum é a doença reumática, e neste caso geralmente ocorre concomitantemente ao comprometimento da valva mitral e/ou da valva aórtica. Ocorre espessamento e retração das cúspides, com acometimento comissural. Outras possíveis causas de ET são ainda mais raras, e estão descritas no Quadro 37.<sup>145-147</sup>

Tanto os sintomas quanto as alterações do exame físico restringem-se habitualmente aos pacientes com ET anatomicamente importante. O sintoma mais comumente encontrado é a fadiga, que pode estar associada a sintomas de insuficiência cardíaca de câmaras direitas (Quadro 38).

Quando os pacientes forem portadores de ET importante, mas ainda não tiverem sintomas secundários à valvopatia, deve ser avaliado se apresentam ou não complicadores (Quadro 39).

**Quadro 33 – Passo 5: Intervenção na insuficiência aórtica importante**<sup>142,143</sup>

| Tipo de intervenção     | Considerações                                                                                                                                                 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cirurgia (troca valvar) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de escolha</li> <li>• Troca valvar combinado com correção da aorta ascendente, quando indicada</li> </ul> |
| TAVI                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Requer estudos que validem sua indicação</li> </ul>                                                                  |

TAVI: implante transcater de bioprótese aórtica.

**Quadro 34 – Insuficiência aórtica: Recomendações**<sup>1,2,142,143</sup>

| Intervenção                        | Condição clínica                                                                                             | SBC                                                                                            | AHA                                                                           | ESC                                                                           |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | • Sintomas                                                                                                   | IB                                                                                             | IB                                                                            | IB                                                                            |
|                                    | • FEVE < 50%                                                                                                 | IB                                                                                             | IB                                                                            | IB                                                                            |
| Cirurgia de troca valvar           |                                                                                                              | IIa B<br>Reumático<br>DDVE > 75 mm ou DSVE > 55 mm                                             | IIa C<br>DDVE > 70 mm ou DSVE > 50 mm ou DSVE indexado > 25 mm/m <sup>2</sup> | IIa B<br>DDVE > 70 mm ou DSVE > 50 mm ou DSVE indexado > 25 mm/m <sup>2</sup> |
|                                    | • Diâmetros ventriculares                                                                                    | IIa B<br>Não reumático<br>DDVE > 70 mm ou DSVE > 50 mm ou DSVE indexado > 25 mm/m <sup>2</sup> |                                                                               |                                                                               |
| Implante valvar transcater – TAVI* | • Sintomáticos com expectativa de vida > 1 ano com contraindicações/risco proibitivo à cirurgia convencional | IIb C*                                                                                         | -                                                                             | -                                                                             |

\* Considerar discussão junto ao Heart Team. AHA: American Heart Association; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; ESC: European Society of Cardiology; FEVE: fração de ejeção do VE; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; TAVI: implante transcater de bioprótese aórtica.

**Quadro 35 – Insuficiência aórtica: Acompanhamento individualizado<sup>1,2</sup>**

| Insuficiência aórtica                                                                                                                                                 | Acompanhamento                                                                                                                                                       | SBC                | AHA                | ESC                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Importante assintomático e sem complicadores                                                                                                                          | • Reavaliação clínica e ecocardiográfica                                                                                                                             | A cada 0,5 a 1 ano | A cada 0,5 a 1 ano | A cada 3 a 6 meses |
|                                                                                                                                                                       | • Intervenção concomitante em pacientes que serão submetidos a outro procedimento cirúrgico cardíaco (revascularização coronária, aorta ascendente ou outra válvula) | I C                | I C                | I C                |
| Moderada<br>(Vena contracta 0,3-0,6 cm, Largura do jato 0,25-0,64, Fração regurgitante 30-49%, Volume regurgitante 30-59mL/batimento, ERO 0,10-0,29 cm <sup>2</sup> ) | • Reavaliação clínica e ecocardiográfica                                                                                                                             | A cada 1-2 anos    | A cada 1-2 anos    | A cada 1-2 anos    |
|                                                                                                                                                                       | • Intervenção concomitante em pacientes que serão submetidos a outro procedimento cirúrgico cardíaco (revascularização coronária, aorta ascendente ou outra válvula) | Ila C              | Ila C              | -                  |
| Discreta<br>(Vena contracta < 0,3 cm, Largura do jato < 0,25, Fração regurgitante < 30%, Volume regurgitante < 30 ml/batimento, ERO < 0,10 cm <sup>2</sup> )          | • Reavaliação clínica e ecocardiográfica                                                                                                                             | A cada 3-5 anos    | A cada 3-5 anos    | A cada 1-2 anos    |

AHA: American Heart Association; ERO: área efetiva do orifício regurgitante; ESC: European Society of Cardiology; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

**Quadro 36 – Passo 1: Diagnóstico de estenose tricúspide importante<sup>144</sup>**

|                       | Características de Estenose Tricúspide importante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame físico          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estalido de abertura precoce</li> <li>• B1 hiperfonética</li> <li>• Sopro diastólico em ruflar, com reforço pré-sistólico se paciente em ritmo sinusal em borda esternal esquerda que aumenta com a inspiração.</li> <li>• Sinais de congestão sistêmica: hepatomegalia, ascite, edema de membros inferiores, estase jugular, sinal de Kussmaul</li> </ul> |
| Eletrocardiograma     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrecarga de AD</li> <li>• FA</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Radiografia de tórax  | • Aumento de AD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ecocardiograma        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Área valvar tricúspide <math>\leq 1,0 \text{ cm}^2</math></li> <li>• Gradiente diastólico médio AD/ventrículo direito <math>\geq 5 \text{ mmHg}</math></li> <li>• Aumento isolado de AD</li> <li>• PHT tricúspide <math>\geq 190 \text{ ms}</math></li> </ul>                                                                                              |
| Estudo hemodinâmico   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos de dissociação clinicoecocardiográfica</li> <li>• Gradiente diastólico AD/ventrículo direito <math>\geq 5 \text{ mmHg}</math></li> </ul>                                                                                                                                                                                                             |
| Ressonância Magnética | • Casos de dissociação clinicoecocardiográfica ou qualidade limitada da imagem ecocardiográfica                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

AD: átrio direito; FA: fibrilação atrial; PHT: pressure half time.

**Quadro 37 – Passo 2: Avaliação da etiologia na estenose tricúspide importante<sup>145-147</sup>**

|           | Características etiológicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reumática | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Causa mais prevalente</li> <li>• Associação com outras valvopatias</li> <li>• Espessamento com retração das cúspides</li> <li>• Acometimento comissural</li> <li>• Frequente em adultos jovens</li> </ul>                                                                                                |
| Outras    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocardite infecciosa</li> <li>• Lúpus eritematoso sistêmico</li> <li>• Síndrome carcinóide</li> <li>• Deformidades congênitas</li> <li>• Mixoma atrial</li> <li>• Lesão actínica (pós-radioterapia)</li> <li>• Doença de depósito: amiloidose, doença de Fabry</li> <li>• Doença de Whipple</li> </ul> |

## Atualização

**Quadro 38 – Passo 3: Avaliação de sintomas na estenose tricúspide importante**

| Sintomas |                                                                            |
|----------|----------------------------------------------------------------------------|
| Fadiga   | • Principal sintoma                                                        |
|          | • Associada a dor e edema de membros inferiores                            |
|          | • Ausência de dispneia                                                     |
|          | • Pode estar associada a palpitações, ascite, sinais de disfunção hepática |

**Quadro 39 – Passo 4: Avaliação de complicadores na estenose tricúspide importante**

| Complicadores       |                                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eletrocardiograma   | • FA                                                                                     |
| Congestão sistêmica | • Avaliação de comprometimento hepático (elevação de enzimas, alteração do coagulograma) |

FA: fibrilação atrial.

A presença de sintomas ou dos complicadores descritos acarreta na indicação de intervenção sobre a valvopatia. Apesar da raridade dos casos e da escassez da literatura, a valvoplastia tricúspide por cateter-balão (VCTB) ainda é o tratamento de escolha (Quadros 40, 41 e Figura 9).<sup>148</sup>

## 11. Insuficiência Tricúspide

Pacientes com insuficiência tricúspide (IT) discreta habitualmente não requerem qualquer tipo de abordagem direcionada à valva tricúspide. Os pacientes com IT moderada a importante são aqueles que exigirão um acompanhamento específico, em particular relacionado ao esclarecimento da etiologia da valvopatia e das repercussões a ela associadas (Quadro 42).<sup>149</sup>

A IT é habitualmente funcional, secundária a condições clínicas que levam à dilatação do anel valvar tricúspide, principalmente envolvendo as câmaras cardíacas esquerdas (doenças valvares ou cardiomiopatias) e/ou HP. Os casos de IT primária em geral estão relacionados à doença reumática, podendo ainda estar associados a intervenções médicas (biópsias endomiocárdicas de repetição, presença de eletrodos de marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável) ou ocorrer em consequência de EI ou outras causas mais raras (Quadro 43).<sup>150</sup>

Nos pacientes com IT importante, conforme aumenta o período de tempo em que o paciente mantém disfunção valvar significativa, poderão surgir sintomas que terão impacto significativo para a tomada de decisão sobre o melhor tratamento a ser instituído (Quadro 44).

Por outro lado, mesmo naqueles pacientes que não apresentarem sintomas pode haver evolução com remodelamento do ventrículo direito, que poderá justificar intervenção sobre a valva. Assim, os pacientes com dilatação ou disfunção (exceto importante) do ventrículo direito serão considerados como portadores de fator complicador (Quadro 45).

Novos dados têm elucidado a importância prognóstica da IT. Um estudo recentemente publicado encontrou uma prevalência de IT moderada a importante de 0,55% na população, sendo 72% dos casos secundários à presença de valvopatia esquerda (49,5%) ou HP (23%). Neste

estudo, apenas 8% dos casos ocorreram de forma isolada. Os pacientes com IT isolada moderada a importante apresentaram maior taxa de mortalidade (risco relativo 1,68, com IC 95% 1,04 a 2,6,  $p = 0,03$ ), confirmando dados que haviam sido publicados pelo mesmo grupo já em 2014.<sup>151</sup> Esta maior mortalidade foi também demonstrada em uma metanálise recente, na qual foram incluídos 70 estudos, tendo sido encontrado quase o dobro de mortalidade nos pacientes portadores de IT moderada ou importante (risco relativo 1,95, IC 95% 1,75 a 2,17). Esta maior taxa de óbito foi mantida nas análises mesmo após serem feitos ajustes pela presença ou não de disfunção do ventrículo direito, de HP, de FA, de IM ou de disfunção de VE.<sup>152</sup>

O tratamento intervencionista de escolha, quando indicado, será a plástica da valva tricúspide, com utilização de anel protético capaz de diminuir o diâmetro do anel tricuspídeo, melhorar a coaptação dos folhetos valvares e corrigir a regurgitação. A troca valvar fica reservada aos pacientes sem condição anatômica para que seja realizada plástica com resultado satisfatório. Cabe observar que a abordagem cirúrgica isolada sobre a valva tricúspide segue sendo pouco indicada atualmente, e apresenta o maior risco cirúrgico entre as cirurgias valvares, com taxas de mortalidade cirúrgica que variam de 8,8% a 9,7%. Além disso, apesar dos estudos que demonstram aumento da taxa de mortalidade em pacientes com IT moderada a importante, ainda não há dados demonstrando melhora de sobrevida com o tratamento cirúrgico. Assim, a indicação cirúrgica ainda tem como principal objetivo, nesta população, a melhora dos sintomas e a prevenção de disfunção importante do ventrículo direito.<sup>153-155</sup>

Paralelamente à cirurgia, tem crescido o número de estudos voltados ao tratamento intervencionista percutâneo da IT. Diversos dispositivos foram desenvolvidos, com estratégias que se baseiam na diminuição do anel valvar tricuspídeo, ou na melhora da coaptação entre os folhetos, ou ainda nos implantes valvares transcater. Novos dados estarão disponíveis no futuro, e poderão dar maior suporte ao *Heart Team* para a indicação do implante destes dispositivos em pacientes com IT (Quadros 46, 47 e Figura 10).<sup>149,156-158</sup>

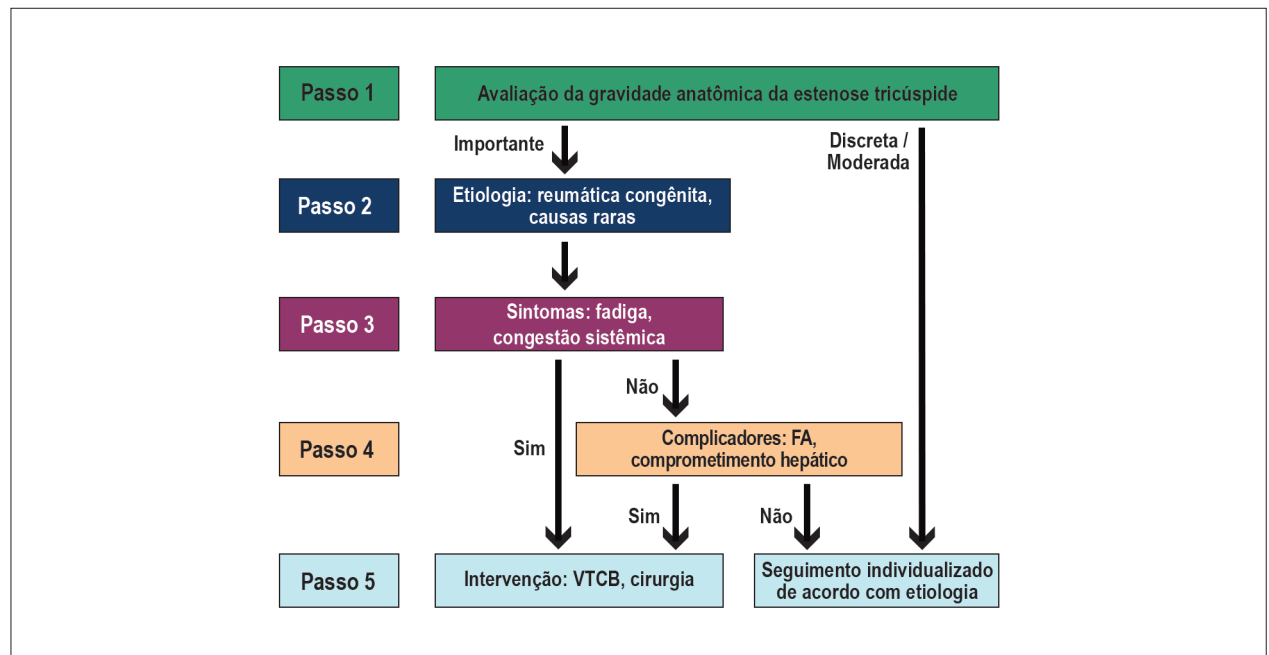
**Quadro 40 – Passo 5: Tipo de intervenção na estenose tricúspide importante<sup>148</sup>**

| Tipo                              | Considerações                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valvoplastia tricúspide por balão | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de escolha</li> <li>• Possível fazer em pacientes com refluxo tricúspideo moderado.</li> <li>• Contraindicado se presença de trombo refratário à anticoagulação e/ou vegetação</li> </ul>    |
| Troca da valva tricúspide         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opção em caso de impossibilidade de valvoplastia por balão.</li> <li>• Preferência por prótese biológica</li> <li>• Preferível se associada à cirurgia para tratamento da valvopatia mitral.</li> </ul> |

**Quadro 41 – Estenose tricúspide: Recomendações<sup>1,2,148</sup>**

| Intervenção                                            | Condição clínica                                            | SBC   | AHA   | ESC |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------|-------|-----|
| Valvoplastia tricúspide por cateter-balão              | • ET importante isolada sintomática sem contraindicações    | Ila C | IIb C | -   |
|                                                        | • VMCB concomitante                                         | I C   | I C   | -   |
|                                                        | • VTCB com IT importante                                    | III   | -     | -   |
| Troca da valva tricúspide ou plástica (comissurotomia) | • ET importante sintomática com contraindicação a VTCB      | I C   | I C   | I C |
|                                                        | • ET importante isolada sintomática                         | Ila C | I C   | I C |
|                                                        | • Preferência por prótese biológica em caso de troca valvar | I C   | -     | -   |

AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; ET: estenose tricúspide; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; VTCB: valvoplastia tricúspide por cateter-balão.



**Figura 9 – Algoritmo para tomada de decisão na estenose tricúspide.** FA: fibrilação atrial; VTCB: valvoplastia tricúspide por cateter-balão.

# Atualização

## Quadro 42 – Passo 1: Diagnóstico de insuficiência tricúspide importante<sup>149</sup>

| Características de Insuficiência Tricúspide Importante |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame físico                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Turgência jugular patológica</li> <li>• B2 hiperfonética (hipertensão arterial pulmonar)</li> <li>• Sopro sistólico regurgitativo em borda esternal esquerda com sinal de Rivero-Carvalho</li> <li>• Hepatomegalia</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
| Eletrocardiograma                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrecarga de câmaras direitas</li> <li>• FA</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Radiografia de tórax                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais de aumento de câmaras direitas</li> <li>• Congestão pulmonar se lesão concomitante do lado esquerdo</li> <li>• Retificação/abaulamento de tronco pulmonar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ecocardiograma                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ERO <math>\geq 0,40\text{cm}^2</math></li> <li>• Fluxo reverso nas veias hepáticas</li> <li>• Volume regurgitante <math>&gt; 45\text{ ml/batimento}</math></li> <li>• Volume regurgitante denso, triangular e pico precoce no Doppler contínuo.</li> <li>• Vena contracta <math>\geq 0,7\text{ cm}</math></li> <li>• Diâmetro do anel <math>\geq 40\text{mm}</math></li> <li>• Falha de coaptação das cúspides</li> </ul> |
| Estudo hemodinâmico                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em caso de dissociação clínicoecocardiográfica</li> <li>• Mensurar PSAP em casos de falha de coaptação das cúspides</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ressonância Magnética                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em caso de dissociação clínicoecocardiográfica ou qualidade limitada da imagem ecocardiográfica</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

FA: fibrilação atrial; ERO: área efetiva do orifício regurgitante; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

## Quadro 43 – Passo 2: Avaliação da etiologia na insuficiência tricúspide importante<sup>150</sup>

| Características etiológicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primária                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acometimento reumático</li> <li>• Prolapso e degeneração mixomatosa</li> <li>• Lesão actínica por radiação (pós-radioterapia)</li> <li>• Trauma torácico fechado</li> <li>• Endocardite Infecciosa</li> <li>• Biopsia endomiocárdica de repetição</li> <li>• Síndrome carcinoide</li> <li>• Congênita (Ebstein)</li> <li>• Eletrodos de marcapasso ou desfibrilador</li> </ul>                             |
| Secundária                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatação do ânulo tricúspide (<math>&gt; 40\text{ mm}</math> ou <math>&gt; 21\text{ mm/m}^2</math>)</li> <li>• Doença valvar do lado esquerdo do coração</li> <li>• FA de longa duração</li> <li>• HP primária</li> <li>• Miocardiopatia de ventrículo direito (isquêmica, displasia arritmogênica, miocárdio não compactado, cardiomiopatia hipertrófica)</li> <li>• Pericardite constrictiva</li> </ul> |
| Causas raras                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doenças reumatológicas</li> <li>• Drogas (metisergida/anorexígenos)</li> <li>• Doença de Fabry</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

FA: fibrilação atrial; HP: hipertensão pulmonar.

## Quadro 44 – Passo 3: Avaliação de sintomas na insuficiência tricúspide importante

| Sintomas                |                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispneia (NYHA II – IV) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na IT secundária decorre da doença do lado esquerdo do coração (congestão venocapilar pulmonar, hipertensão arterial pulmonar).</li> <li>• Dispneia aos esforços e paroxística noturna</li> </ul> |
| Fadiga                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Principal sintoma</li> <li>• Associada a dor e edema de membros inferiores</li> <li>• Mais comum na insuficiência cardíaca direita</li> </ul>                                                     |

IT: insuficiência tricúspide; NYHA: New York Heart Association.

**Quadro 45 – Passo 4: Avaliação de complicadores na insuficiência tricúspide importante**

| Complicadores                 |                                                                         |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Ecocardiograma                | • IT primária: dilatação ou disfunção progressiva de ventrículo direito |
| IT: insuficiência tricúspide. |                                                                         |

**Quadro 46 – Passo 5: Tipo de intervenção na insuficiência tricúspide importante<sup>149,151-158</sup>**

| Tipo                                   | Considerações                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plástica tricúspide com anel protético | • Tratamento de escolha                                                                                                                                                                                                                    |
|                                        | • Indicações:<br>- Abordagem cirúrgica de outra valvopatia na presença de: anel tricúspideo $\geq 40$ mm e/ou IT moderada a importante<br>- IT isolada, refratária ao tratamento clínico, sem contraindicações e de baixo risco cirúrgico. |
|                                        | • Contraindicações: disfunção sistólica do ventrículo direito importante                                                                                                                                                                   |
| Troca valvar cirúrgica                 | • Quando plástica contraindicada<br>• Preferência por prótese biológica.                                                                                                                                                                   |
| Implante valvar transcaterter          | • Sintomas refratários ao tratamento clínico, com contraindicação ou alto risco a tratamento cirúrgico (em estudo)                                                                                                                         |
| IT: insuficiência tricúspide.          |                                                                                                                                                                                                                                            |

**Quadro 47 – Insuficiência tricúspide: Recomendações<sup>1,2,149,151-158</sup>**

| Intervenção                              | Condição clínica                                                                                                  | SBC    | AHA   | ESC   |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|
| Plástica tricúspide com anel protético   | • Abordagem de outra valvopatia e IT importante                                                                   | I C    | I C   | I C   |
|                                          | • Abordagem de outra valvopatia e anel tricúspide $\geq 40$ mm                                                    | IIa C  | IIa B | IIa C |
|                                          | • Abordagem de outra valvopatia, IT importante e sinais de disfunção de ventrículo direito                        | IIa C  | IIa B | IIa C |
|                                          | • Abordagem de outra valvopatia, IT moderada a importante e/ou anel $\geq 40$ mm com PSAP $\geq 70$ mmHg          | IIa C  | IIb C | IIa C |
|                                          | • IT importante isolada refratária ao tratamento clínico                                                          | IIa C  | IIa C | IIa C |
|                                          | • IT importante primária assintomática isolada com dilatação ou perda de função progressiva de ventrículo direito | IIb C  | IIb C | IIa C |
| Troca valvar cirúrgica                   | • IT com indicação de abordagem sem possibilidade de plástica                                                     | I C    | I C   | I C   |
|                                          | • Preferência para prótese biológica                                                                              | I B    | -     | -     |
| Implante valvar tricúspide transcaterter | • Refratária ao tratamento clínico, com contraindicação ou alto risco a tratamento cirúrgico (em estudo)          | IIb C* | -     | -     |

\* Considerar discussão junto ao Heart Team. AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; IT: insuficiência tricúspide; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

## 12. Disfunção de Prótese Valvar

Após cirurgia de troca valvar, os seguimentos clínico e ecocardiográfico periódicos devem ser realizados para a detecção precoce de disfunção de prótese, assim como para a identificação de sintomas e complicadores anatômicos e funcionais secundários a essa disfunção.

O principal exame para suspeita e diagnóstico da disfunção de prótese é o ecocardiograma transtorácico. Entretanto, ecocardiograma transesofágico e a angiotomografia de aorta com sincronizada ao ECG ganham espaço principalmente na avaliação de trombose de bioprótese (Quadros 48 e 49).<sup>159</sup>

O sintoma mais frequentemente encontrado é a dispneia, decorrente da congestão venocapilar pulmonar consequente a disfunção valvar (Quadro 50).

A avaliação de complicadores na disfunção de prótese é complexa pois em muitos casos o paciente já apresenta HP, dilatação ou disfunção ventricular decorrente da valvopatia prévia. Dessa maneira, a progressão de tais alterações deve ser notada e levada em consideração para indicação de intervenção (Quadro 51).

Novos procedimentos, como tratamento percutâneo de regurgitação paravalvar e valve-in-valve já são realidade e estão incluídos nas novas Diretrizes (Quadros 52 e 53).<sup>159-162</sup>

## 13. Doença Multivalvar

Considera-se doença multivalvar o acometimento primário de duas ou mais valvas. Portanto, são excluídas dessa classificação valvopatias secundárias a uma valvopatia

## Atualização

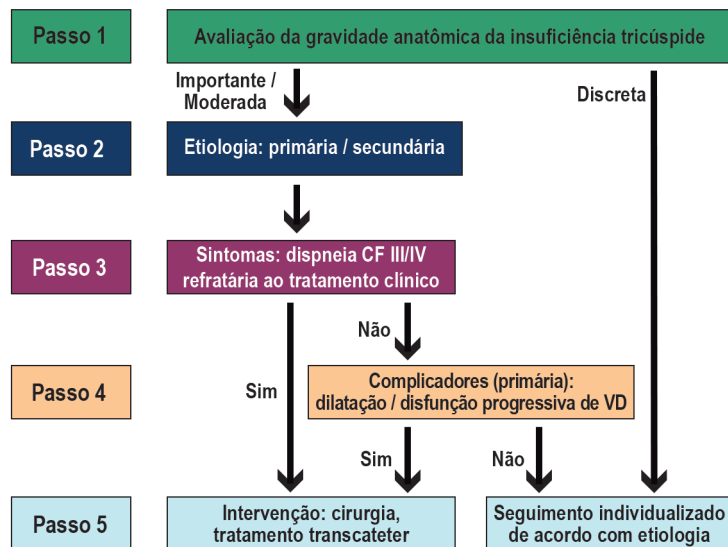


Figura 10 – Algoritmo para tomada de decisão na insuficiência tricúspide. VD: ventrículo direito.

### Quadro 48 – Passo 1: Diagnóstico de disfunção de prótese valvar importante

| Características da Disfunção de Prótese Valvar Importante |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame físico                                              | • Sinais clínicos conforme o tipo da disfunção de prótese predominante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Eletrocardiograma                                         | • Alterações condizentes com o tipo de disfunção de prótese predominante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Radiografia de tórax                                      | • Alterações condizentes com a disfunção de prótese predominante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ecocardiograma transtorácico                              | • Avaliação do tipo de disfunção valvar e confirmar gravidade da disfunção <ul style="list-style-type: none"> <li>- espessamento de folhetos</li> <li>- calcificação e mobilidade de folhetos</li> <li>- redução da AOE</li> <li>- gradiente transvalvar</li> <li>- regurgitação valvar</li> </ul> • Avaliar disfunção ventricular sistólica           • Avaliação evolutiva dos diâmetros das câmaras cardíacas |
| Ecocardiograma transesofágico                             | • Janela inadequada para ecocardiograma transtorácico           • Regurgitação paravalvar importante com anatomia favorável para tratamento percutâneo           • Indicado quando necessária melhor avaliação anatômica                                                                                                                                                                                         |
| Estudo hemodinâmico com manometria                        | • Necessário nos casos de dissociação clinicocardiográfica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Angiotomografia de aorta sincronizada ao ECG              | • Avaliação da aorta           • Avaliação de trombose de bioprótese e TAVI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

AOE: área efetiva do orifício; ECG: eletrocardiograma; TAVI: implante transcater de bioprótese aórtica.

primária, como é o caso da IT funcional, consequente à doença mitral, assim como a IM secundária ao remodelamento ventricular esquerdo consequente à valvopatia aórtica (Quadro 54).<sup>163-165</sup>

No Brasil, a doença multivalvar é resultado do acometimento reumático na maioria das vezes, porém há um aumento progressivo de doença mitroaórtica degenerativa calcífica (Quadro 55).<sup>159</sup>

Os sintomas geralmente estão associados à valvopatia de maior gravidade anatômica e, nos casos em que ambas são

importantes, a valvopatia mais proximal costuma prevalecer (Quadro 56).

Os complicadores, quando presentes, decorrem da valvopatia com maior gravidade anatômica (Quadro 57).

O tratamento padrão da doença mitroaórtica com sintomas e/ou complicadores é o tratamento cirúrgico, no entanto, as estratégias transcater podem ser indicadas em casos selecionados, principalmente em pacientes com alto risco presumido para cirurgia convencional (Quadros 58 e 59).<sup>163-165</sup>

## Quadro 49 – Passo 2: Avaliação da etiologia da disfunção de prótese valvar importante<sup>159</sup>

| Características etiológicas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estenose de prótese         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prótese mecânica:</b><br/>trombose<br/>pannus</li> <li>• <b>Prótese biológica:</b><br/>degeneração de folhetos<br/>calcificação de folhetos<br/>mismatch prótese-paciente (AOE indexada <math>\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math>)</li> </ul> |
| Regurgitação de prótese     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Central:</b><br/>degeneração de folheto (ruptura, perfuração)<br/>calcificação de folheto</li> <li>• <b>Paravalvar:</b><br/>endocardite infecciosa<br/>degeneração do anel</li> </ul>                                                              |

AOE: área efetiva do orifício.

## Quadro 50 – Passo 3: Avaliação de sintomas da disfunção de prótese valvar importante

| Sintomas                   |                                                                                                                                                 |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispneia<br>(NYHA II – IV) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fisiopatologia conforme disfunção predominante, determinando congestão venocapilar pulmonar</li> </ul> |

NYHA: New York Heart Association.

## Quadro 51 – Passo 4: Avaliação de complicadores da disfunção de prótese valvar importante

| Complicadores     |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ecocardiograma    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressão de disfunção ventricular sistólica</li> <li>• Progressão de remodelamento de VE (caso diâmetros iniciais já elevados)</li> <li>• HP</li> <li>• Calcificação importante de bioprótese</li> </ul> |
| Anemia hemolítica | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocorre em casos de regurgitação importante de prótese valvar, sobretudo se paravalvar</li> </ul>                                                                                                           |

HP: hipertensão pulmonar; VE: ventrículo esquerdo.

## Quadro 52 – Passo 5: Tipo de intervenção da disfunção de prótese valvar importante<sup>159-162</sup>

| Tipo                                          | Considerações                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cirurgia (retroca valvar)                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de escolha</li> <li>• Indicações: disfunção importante de prótese valvar, com sintomas e/ou anemia hemolítica grave</li> </ul>                                                                                                            |
| Intervenção por cateter - Valve-in-valve      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunção de bioprótese mitral ou aórtica, em pacientes sintomáticos e com alto risco para cirurgia ou inoperáveis (após avaliação do Heart Team)</li> </ul>                                                                                         |
| Oclusão percutânea de regurgitação paravalvar | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em casos de regurgitação paravalvar importante, associada à anemia hemolítica ou sintomas de insuficiência cardíaca (CF III/IV), em pacientes com alto risco para cirurgia e com anatomia favorável ao procedimento, em centro capacitado</li> </ul> |

CF: classe funcional.

## 14. Avaliação da Doença Arterial Coronariana

Pacientes com indicação de cirurgia valvar devem ser submetidos à avaliação de doença arterial coronariana com cineangiocoronariografia se: idade maior que 40 anos, suspeita de doença arterial coronariana (fatores de risco para aterosclerose [diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, dentre outros], eventos prévios, angina), disfunção ventricular esquerda ou para avaliação de etiologia na IM secundária.<sup>166-168</sup> A avaliação poderá ser

com angiotomografia de coronária nos casos de pacientes com baixa ou intermediária probabilidade de doença arterial coronária. Se a angiotomografia demonstrar lesões significativas ou duvidosas, o paciente deverá ser submetido à cineangiocoronariografia (Quadro 60).<sup>169-171</sup>

## 15. Anticoagulação

Os dois complicadores de maior impacto na história natural da doença valvar são as alterações hemodinâmicas e

# Atualização

**Quadro 53 – Disfunção de prótese valvar: Recomendações**<sup>1,2,159-162</sup>

| Intervenção                                   | Condição clínica                                                                                                                                    | SBC   | AHA    | ESC   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|-------|
| Retroca valvar cirúrgica                      | • Disfunção importante de prótese valvar, com sintomas                                                                                              | I B   | I B    | I C   |
|                                               | • Anemia hemolítica                                                                                                                                 | IB    | I B    | I C   |
|                                               | • Disfunção importante de prótese valvar, assintomático, com baixo risco para cirurgia                                                              | Ila C | Ila C* | Ila C |
| Oclusão percutânea de regurgitação paravalvar | • Hemólise ou sintomas, com anatomia favorável e alto risco para cirurgia, após avaliação do <i>Heart Team</i> .                                    | Ila B | Ila B  | -     |
| Valve-in-valve                                | • Disfunção importante de bioprótese, em pacientes sintomáticos, com alto risco para cirurgia ou inoperáveis, após avaliação do <i>Heart Team</i> . | Ila B | Ila B  | Ila C |

\* Bioprótese aórtica com regurgitação. AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

**Quadro 54 – Passo 1: Diagnóstico de doença multivalvar importante**<sup>163-165</sup>

| Características de Doença Multivalvar Importante |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame físico                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sopros distintamente caracterizados como mitral e aórtico - insuficiência, estenose ou dupla lesão.</li> <li>• Excluir possibilidade de sopro causado por interferência hemodinâmica (ex.: sopro de Austin-Flint)</li> <li>• Excluir possibilidade de valvopatias secundárias a uma valvopatia primária (ex.: IT secundária à doença mitral).</li> <li>• Exame físico especialmente importante para definir a predominância de uma das valvopatias</li> </ul> |
| Eletrocardiograma                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrecarga de câmaras esquerdas, dependendo da valvopatia predominante</li> <li>• FA em valvopatias mitrais importantes</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Radiografia de tórax                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice cardiotorácico aumentado, especialmente em associação de valvopatias regurgitantes</li> <li>• Sinais de congestão pulmonar</li> <li>• Sinais de sobrecarga do ventrículo direito em lesão mitral estenótica associada</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ecocardiograma                                   | • Os achados ecocardiográficos variam de acordo com as valvopatias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Estudo hemodinâmico                              | • Indicado na dissociação clinicocardiográfica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

FA: fibrilação atrial; IT: insuficiência tricúspide; VE: ventrículo esquerdo.

**Quadro 55 – Passo 2: Avaliação da etiologia da doença multivalvar importante**<sup>159,163-165</sup>

| Características etiológicas      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Febre reumática                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 95% dos casos</li> <li>• Típico de pacientes jovens</li> <li>• Frequente evolução extemporânea.</li> <li>• Sintomas entre os 20 e 40 anos</li> <li>• Fusão comissural, espessamento de cúspides, frequente dupla disfunção - fisiopatologia complexa</li> <li>• Comprometimento do aparelho subvalvar</li> </ul> |
| Endocardite Infecçiosa           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiência valvar por destruição do aparelho mitral e/ou aórtico</li> <li>• Infecção metastática aorticomitral</li> </ul>                                                                                                                                                                                          |
| Calcificação do aparelho valvar  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes idosos ou muito idosos</li> <li>• Associação com valvopatia aórtica aterosclerótica</li> <li>• Calcificação do anel valvar mitral com calcificação caseosa</li> <li>• Ausência de fusão comissural</li> <li>• Relação com calcificação aórtica e coronariana</li> </ul>                                     |
| Síndrome de Marfan/Ehlers-Danlos | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiências valvares mitral e aórtica</li> <li>• Pesquisar acometimento de aorta ascendente</li> </ul>                                                                                                                                                                                                             |

o tromboembolismo. O acidente vascular cerebral é o evento tromboembólico de maior significância clínica, acometendo até 20% dos indivíduos com FA associada à doença valvar. Está recomendada a aplicação do escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC para decisão quanto à anticoagulação, exceto nos pacientes portadores de EM reumática e naqueles com prótese mecânica. Os critérios para anticoagulação são os mesmos

em portadores de FA paroxística, persistente ou permanente. As principais indicações de anticoagulação estão descritas no Quadro 61.

Atualmente a anticoagulação oral como forma de prevenir eventos tromboembólicos nos portadores de doença valvar ainda é feita predominantemente com antagonistas da vitamina K (sigla em inglês VKA – *vitamin K antagonist*),

## Quadro 56 – Passo 3: Avaliação de sintomas da doença multivalvar importante

|                            | Sintomas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispneia<br>(NYHA II – IV) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Principal sintoma</li> <li>Inicialmente com eventos que aumentam a pressão venocapilar pulmonar</li> <li>Pode ser acompanhada por palpitações, hemoptise, disfonia, disfagia, tosse</li> <li>Insuficiência cardíaca direita associada em portadores de hipertensão pulmonar</li> </ul> |
| Dor precordial             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Especialmente com associação de valvopatia aórtica regurgitante ou estenótica</li> <li>Pode ser causada por HP</li> </ul>                                                                                                                                                              |
| Baixo débito/síncope       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Presente especialmente na associação EAo + IM</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               |

EAo: estenose aórtica; HP: hipertensão pulmonar; IM: insuficiência mitral.

## Quadro 57 – Passo 4: Avaliação de complicadores da doença multivalvar importante

|                                     | Complicadores                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hipertensão pulmonar                | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSAP <math>\geq</math> 50 mmHg em repouso</li> <li>Mais presente quando há estenose mitral associada</li> <li>Sintomas de insuficiência cardíaca direita</li> <li>Relação com aumento do risco cirúrgico</li> </ul> |
| Fibrilação atrial de início recente | <ul style="list-style-type: none"> <li>Relação com remodelamento do AE</li> </ul>                                                                                                                                                                          |
| Aumento de diâmetros ventriculares  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar diâmetros a depender do tipo de lesão valvar</li> </ul>                                                                                                                                                  |

AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

## Quadro 58 – Passo 5: Tipo de intervenção da doença multivalvar importante<sup>163-165</sup>

| Tipo                                                      | Considerações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valvoplastia mitral por cateter-balão                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Casos de EM importante com anatomia favorável e valvopatia aórtica moderada</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    |
| Tratamento cirúrgico (comissurotomia/ troca valvar)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cirurgia conservadora da valva mitral quando há predomínio de estenose</li> <li>Evitar plástica valvar aórtica - frequente recorrência da valvopatia e sintomas, mesmo com bom resultado imediato</li> <li>Abordagem da valvopatia anatomicamente moderada concomitante a intervenção da valvopatia importante</li> </ul> |
| Tratamento transcater - Valve-in-Valve                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunção de bioprótese mitral e aórtica, em pacientes sintomáticos e com alto risco para cirurgia ou inoperáveis (após avaliação do Heart Team)</li> </ul>                                                                                                                                                               |
| Tratamento transcater - TAVI e clipagem percutânea mitral | <ul style="list-style-type: none"> <li>EAo importante e IM primária importante, em pacientes sintomáticos ou com complicadores, com alto risco para cirurgia ou inoperáveis (após avaliação do Heart Team)</li> </ul>                                                                                                                                            |

EAo: estenose aórtica; EM: estenose mitral; IM: insuficiência mitral; TAVI: implante transcater de bioprótese aórtica.

## Quadro 59 – Doença multivalvar: Recomendações<sup>1,2,163-165</sup>

| Intervenção                                                | Condição clínica                                                                                                                                                                           | SBC   | AHA | ESC |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|-----|
| Valvoplastia mitral por cateter-balão                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>EM: estenose mitral importante sintomática com anatomia favorável e lesão aórtica moderada</li> </ul>                                               | IA    | -   | -   |
| Tratamento cirúrgico/troca valvar                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Doença multivalvar sintomática</li> </ul>                                                                                                           | IB    | IB  | IB  |
|                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Doença multivalvar com complicadores</li> </ul>                                                                                                     | Ila C | -   | -   |
|                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Abordagem de lesão valvar moderada concomitante ao tratamento de valvopatia importante ou outra cirurgia cardíaca ou de aorta ascendente</li> </ul> | IC    | IC  | IC  |
| Tratamento transcater - Valve-in-Valve                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunção de prótese biológica mitral e aórtica com sintomas e alto risco cirúrgico</li> </ul>                                                      | Ilb C | -   | -   |
|                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunção de prótese biológica mitral e aórtica com complicadores e alto risco cirúrgico</li> </ul>                                                 | Ilb C | -   | -   |
| Tratamento transcater - TAVI e clipagem percutânea mitral® | <ul style="list-style-type: none"> <li>EAo importante e IM primária importante com sintomas e alto risco cirúrgico</li> </ul>                                                              | Ilb C | -   | -   |
|                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>EAo importante e IM primária importante com complicadores e alto risco cirúrgico</li> </ul>                                                         | Ilb C | -   | -   |

AHA: American Heart Association; EAo: estenose aórtica; ESC: European Society of Cardiology; IM: insuficiência mitral; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; TAVI: implante transcater de bioprótese aórtica.

# Atualização

**Quadro 60 – Intervenção na doença arterial coronária concomitante à intervenção Valvar: Recomendações**<sup>1,2,166-171</sup>

| Intervenção                           | Condição clínica                                                                              | SBC  | AHA  | ESC  |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|
| Revascularização miocárdica cirúrgica | Indicação de intervenção valvar cirúrgica e lesão coronária $\geq 70\%$                       | I C  | Ia C | I C  |
| Angioplastia coronária                | Indicação de intervenção valvar transcater e lesão coronária $\geq 70\%$ em segmento proximal | Ia C | Ia C | Ia C |

AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; IM: insuficiência mitral; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

**Quadro 61 – Indicações de anticoagulação oral**<sup>1,2, 172-183</sup>

| Condição clínica                                                             | Medicação                                                                    | SBC   | AHA              | ESC              |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------|------------------|
| <b>Valva nativa</b>                                                          |                                                                              |       |                  |                  |
| • EM com FA e/ou trombo atrial esquerdo*                                     | Varfarina                                                                    | I B   | I B              | I B              |
|                                                                              | DOACs                                                                        | III C | III C            | III C            |
|                                                                              | AAS                                                                          | IIb B | -                | -                |
| • Demais valvopatias com FA                                                  | Varfarina                                                                    | I B   | I C              | I B              |
|                                                                              | DOACs                                                                        | Ia C  | Ia C             | Ia B             |
|                                                                              | AAS                                                                          | IIb B | -                | -                |
| • Evento embólico prévio sem FA                                              | Varfarina                                                                    | I B   | I B              | -                |
|                                                                              | DOACs                                                                        | III C | -                | -                |
|                                                                              | AAS                                                                          | IIb C | -                | -                |
| <b>Prótese biológica</b>                                                     |                                                                              |       |                  |                  |
| • FA                                                                         | Varfarina                                                                    | I B   | I B              | I C              |
|                                                                              | DOACs                                                                        | IIb B | -                | -                |
|                                                                              | AAS                                                                          | IIb C | -                | -                |
| • Ritmo sinusal – prótese mitral (primeiros 3-6 meses)                       | Varfarina                                                                    | IIb   | Ia B             | Ia C             |
|                                                                              | DOACs                                                                        | III C | -                | -                |
|                                                                              | AAS                                                                          | IIb   | -                | -                |
| • Ritmo sinusal – prótese aórtica (primeiros 3-6 meses)                      | Varfarina                                                                    | IIb B | Ia B             | IIb C            |
|                                                                              | DOACs                                                                        | III C | -                | -                |
|                                                                              | AAS                                                                          | IIb B | -                | Ia C             |
| <b>TAVI</b>                                                                  |                                                                              |       |                  |                  |
| • FA                                                                         | Varfarina                                                                    | I B   | -                | -                |
|                                                                              | DOACs                                                                        | IIb C | -                | -                |
|                                                                              | AAS + clopidogrel                                                            | III B | -                | -                |
|                                                                              | AAS                                                                          | III C | -                | -                |
| • Ritmo sinusal                                                              | Varfarina                                                                    | III B | IIb B<br>3 meses | IIb C<br>3 meses |
|                                                                              | DOACs                                                                        | III B | -                | -                |
|                                                                              | AAS ou clopidogrel indefinidamente                                           | Ia B  | -                | IIb C            |
|                                                                              | AAS + clopidogrel 3-6 meses                                                  | IIb B | IIb C            | Ia C             |
| • Ritmo sinusal + angioplastia com stent (doença arterial coronária crônica) | AAS + clopidogrel até 12 meses conforme tipo de stent                        | Ia C  | IIb              | -                |
| • FA + angioplastia com stent (doença arterial coronária crônica)            | DOAC + clopidogrel                                                           | Ia C  | -                | -                |
|                                                                              | Varfarina + AAS + clopidogrel 1m, seguido de varfarina + clopidogrel até 12m | IIb C | -                | -                |
| <b>Prótese mecânica</b>                                                      |                                                                              |       |                  |                  |
|                                                                              | Varfarina                                                                    | I B   | I A              | I B              |
|                                                                              | DOACs                                                                        | III B | III B            | III B            |
|                                                                              | Varfarina + AAS rotineiramente                                               | III C | Ia B             | -                |
|                                                                              | Varfarina + AAS após evento tromboembólico com INR terapêutico               | Ia B  | -                | Ia C             |

\* Considerar anticoagulação com varfarina nos indivíduos com EM com episódios de taquicardia atrial sustentada ou aumento de AE ( $\geq 50$  mm de diâmetro anteroposterior ou  $\geq 50$  ml/m<sup>2</sup> de volume de AE) e contraste espontâneo. AAS: ácido acetilsalicílico; AHA: American Heart Association; DOACs: anticoagulantes orais diretos; ESC: European Society of Cardiology; EM: estenose mitral; FA: fibrilação atrial; IM: insuficiência mitral; INR: razão normalizada internacional; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; TAVI: implante transcater de bioprótese aórtica.

sendo a varfarina o atual representante desta classe no Brasil. É uma estratégia segura iniciar a varfarina na dose de 5mg/dia para indivíduos abaixo dos 65 anos e 2,5 mg/dia acima dos 65 anos. O tempo de protrombina deverá ser dosado no 3º dia para avaliação de hiper-responsividade à medicação e novamente no 5º dia, data a partir da qual a dose passa a ser ajustada. Nesta fase os exames devem ser feitos com intervalo de até 5 dias, até que se atinja nível terapêutico. A razão normalizada internacional (INR) deverá ficar entre 2,0 e 3,0, exceto para os portadores de prótese mecânica em posição mitral, prótese mecânica aórtica associada à FA, estados de hipercoagulabilidade e eventos cardioembólicos na vigência de INR entre 2,0 e 3,0. Nestes casos, o alvo passa a ser 2,5 a 3,5. O controle da INR habitualmente é realizado mensalmente, sendo razoável o controle a cada dois meses em pacientes com doses estáveis de longa data e que não foram expostos a novos fatores que interajam com a varfarina (Quadro 62). No caso de INR fora do alvo, deve ser coletado novo exame mais precocemente, em 1 a 2 semanas. O ajuste de dose deve ser em média 10-15% da dose semanal e devem ser investigados os fatores que ocasionaram a oscilação da INR. O monitoramento do tempo de protrombina com dispositivos *point-of-care* fornece informações rápidas e confiáveis, porém sua disponibilidade ainda é limitada pelo alto custo do aparelho e tiras.

Sabe-se que quanto maior o tempo no alvo terapêutico (sigla em inglês TTR – *time in therapeutic range*), menor o risco de eventos tromboembólicos e de sangramento. Em um estudo com 119 pacientes com doença valvar mitral e FA, 78,2% dos indivíduos apresentavam INR <2,0 no momento do evento

tromboembólico. Para valores de INR <1,7 a probabilidade destes dobrou e para valores abaixo de 1,5, triplicou. As dificuldades no manejo dos VKAs decorrem da grande variabilidade de dose individual, interação com alimentos e medicações, além da necessidade de monitorização frequente. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar o consumo de álcool e manter equilíbrio na dieta, especialmente em relação aos alimentos ricos em vitamina K, como verduras e legumes verdes. Estes alimentos não devem ser excluídos da rotina alimentar.

Nos últimos anos, o papel dos anticoagulantes orais diretos (sigla em inglês DOACs – *direct oral anticoagulants*) tem se tornado progressivamente maior. A dosagem das medicações disponíveis no Brasil encontra-se no Quadro 63. Múltiplos ensaios clínicos envolvendo portadores de valvopatias estão em andamento. A maior parte das informações atuais são provenientes de análises de subgrupos dos principais estudos com os DOACs, além de estudos de coorte retrospectiva.

Nos portadores de próteses mecânicas, ensaios pré-clínicos envolvendo animais sugeriram que o uso de DOACs poderia ser tão seguro e eficaz quanto a varfarina. No entanto, o estudo clínico RE-ALIGN (*Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves*) que comparou dabigatrana versus varfarina foi interrompido precocemente devido a maior ocorrência do desfecho combinado acidente vascular cerebral, acidente isquêmico transitório, embolia sistêmica, infarto do miocárdio e morte (9% versus 5%; hazard ratio 1,94, IC 95% 0,64-5,86) e de sangramento (27% versus 12%, p < 0,05) no primeiro grupo. O estudo envolveu 252 pacientes e utilizou dabigatrana nas dosagens de 150, 220 e 300mg administrados

**Quadro 62 – Ajuste de dose da varfarina**

| Valor de INR | Ajuste de dose                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤ 1,5        | Aumentar 15% na dose semanal                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1,51 – 1,99  | Aumentar 10% na dose semanal                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2 – 3*       | Manter dose                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3,01 – 4,0   | Reduzir 15% na dose semanal                                                                                                                                                                                                                                               |
| 4,01 – 4,99  | Suspender 1 dose e reduzir 10% na dose semanal                                                                                                                                                                                                                            |
| 5,0 – 8,99   | Suspender a varfarina até INR 2-3 e reiniciar com 15% menos da dose semanal                                                                                                                                                                                               |
| ≥ 9,00       | Internação hospitalar, suspender a varfarina em média por 4 dias, prescrever vitamina K na dose de 1 a 2,5 mg por via oral a ser repetida em 24-48 horas se não houver redução para INR <5,0 e reiniciar a anticoagulação após INR próximo aos valores-alvo (abaixo de 4) |

\* Considerar manutenção da dose semanal da varfarina se INR até 3,5; desde que a medicação não tenha sido iniciada recentemente e realizar nova dosagem em 1-2 semanas. No caso de alvo terapêutico de INR entre 2,5 a 3,5 o ajuste de dose deverá ser realizado para valores 0,5 maiores, exceto se INR ≥ 9,0. INR: razão normalizada internacional.

**Quadro 63 – Dose dos anticoagulantes orais diretos para profilaxia de eventos tromboembólicos na fibrilação atrial<sup>177-180</sup>**

| Anticoagulante | Dose habitual | Ajuste de dose                                                                                                          | Contraindicações                                                              |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Dabigatrana    | 150 mg 2x/dia | ≥ 80 anos e/ou alto risco de sangramento: 110 mg 2x/dia                                                                 | Clearance de creatinina < 30 mL/min, uso concomitante de cetoconazol          |
| Rivaroxabana   | 20 mg 1x/dia  | 15mg 1x/dia se Clearance de creatinina < 50 mg/dL                                                                       | Clearance de creatinina < 15 mL/min, doença hepática associada à coagulopatia |
| Apixabana      | 5 mg 2x/dia   | 2,5 mg 2x/dia em pacientes com pelo menos 2 de: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg ou creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL | Clearance de creatinina < 15mL/min, doença hepática associada à coagulopatia  |
| Edoxabana      | 60 mg 1x/dia  | 30mg 1x/dia                                                                                                             | Clearance de creatinina > 95 mL/min ou < 15 mL/min                            |

## Atualização

a cada 12 horas de acordo com o clearance de creatinina, tendo sido a dose ajustada para nível sérico acima de 50 ng/mL. Sendo assim, não indicamos o uso de DOACs nos portadores de prótese mecânica.<sup>176</sup>

Embora os grandes ensaios clínicos que validaram o uso dos DOACs na FA tenham excluído indivíduos com EM importante e próteses valvares mecânicas, estes estudos incluíram indivíduos com outras valvopatias. No estudo ARISTOTLE (*Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*) 26,4% dos participantes apresentavam valvopatia moderada ou importante, no RE-LY (*Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*) 21,8%, no ROCKET AF (*Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*) 14,1% e, por fim, no ENGAGE AF (*Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*) 13%. As subanálises destes estudos sugeriram eficácia dos DOACs em comparação à varfarina nos indivíduos com FA e doença valvar, excluídas as próteses mecânicas e EM importante. O ARISTOTLE e o ENGAGE-AF contemplaram indivíduos com biopróteses.<sup>177-180</sup>

Apesar dos resultados negativos nos indivíduos portadores de próteses valvares mecânicas, a dabigatrana mostrou-se eficaz em prevenir a formação de trombos intracardíacos em indivíduos com prótese biológica aórtica e/ou mitral no estudo unicêntrico brasileiro DAWA (*Dabigatran Versus Warfarin After Bioprosthesis Valve Replacement for the Management of Atrial Fibrillation Postoperatively*).<sup>175</sup>

Uma coorte sul coreana com 2230 pacientes avaliou indivíduos com FA e EM de diferentes etiologias e gravidades anatômicas comparando o uso *off-label* dos DOACs em relação à varfarina. Os eventos isquêmicos ocorreram em 2,22%/ano no grupo DOAC versus 4,19%/ano no grupo varfarina (*hazard ratio* 0,28; IC 95% 0,18-0,45) e os sangramentos intracranianos em 0,49% no grupo DOAC versus 0,93% no grupo varfarina (*hazard ratio* 0,53; IC 95% 0,22-1,26). Este estudo reforça a hipótese da eficácia dos DOACs na EM. Deve-se ter atenção para o fato de que o tempo de INR em faixa terapêutica (*TTR – time in therapeutic range*) não foi avaliado nesta coorte.<sup>181</sup> Em um estudo observacional multicêntrico, os pacientes coreanos tinham apenas 31% de valores de INR no alvo terapêutico.

O primeiro regime antitrombótico que se adotou para os indivíduos submetidos ao TAVI em ritmo sinusal foi a dupla antiagregação com AAS e clopidogrel por 6 meses, extrapolando-se a experiência com stents e tendo em vista o período esperado para que ocorra endotelização da prótese. Uma metanálise de três ensaios clínicos pequenos recentes mostrou que a antiagregação com AAS ou clopidogrel isoladamente não mostrou aumento de mortalidade em 30 dias frente à dupla antiagregação (*odds ratio* 5,2 versus 3,2%,  $p = 0,447$ ), bem como de eventos isquêmicos (3,8 versus 3,8%,  $p = 0,999$ ), além de ter ocorrido maior chance de sangramento no grupo dupla antiagregação (*odds ratio* 2,24; IC 95% 1,12-4,46;  $p = 0,022$ ).<sup>173</sup>

Há evidências através de ecocardiograma transesofágico e angiotomografia computadorizada da ocorrência de espessamento de folhetos após a TAVI em até 13% dos pacientes, o que pode corresponder a formação de trombos

e tem se associado ao aumento na incidência de acidentes isquêmicos transitórios e acidente vascular cerebral.<sup>174</sup> Coortes observacionais nas quais os indivíduos receberam VKA ou DOACs indicaram que o uso destas medicações poderia ser seguro na prevenção de eventos. Entretanto, foi publicado recentemente o estudo multicêntrico GALILEO (*Global Study Comparing a Rivaroxaban-based Antithrombotic Strategy to an Antiplatelet-based Strategy After Transcatheter Aortic Valve Replacement to Optimize Clinical Outcomes*) que envolveu 1644 pacientes sem indicação de dupla antiagregação ou anticoagulação prévios e comparou o uso de rivaroxabana 10 mg/dia (associada a AAS 75-100 mg/dia nos primeiros 3 meses) versus AAS 75-100 mg (associada a clopidogrel 75mg/dia nos primeiros 3 meses). O estudo foi interrompido precocemente devido a maior ocorrência de eventos trombóticos no grupo rivaroxabana (9,8 e 7,2 por 100 pessoas-ano; *hazard ratio* 1,35, IC 95% 1,01-1,81;  $p = 0,04$ ), bem como sangramentos (4,3 e 2,8 por 100 pessoas-ano; *hazard ratio* 1,5, IC 95% 0,95-2,37;  $p = 0,08$ ) e mortes (5,8 e 3,4 por 100 pessoas-ano; *hazard ratio* 1,69, IC 95% 1,13-2,53).<sup>172</sup>

### 15.1. Procedimentos Cirúrgicos

Nos procedimentos cirúrgicos com baixo risco de sangramento e possibilidade de hemostasia, como na cirurgia de catarata, glaucoma, dermatológicas pequenas, cirurgias odontológicas gengival, raspagem periodontal e extração de até 3 dentes simultaneamente sugere-se a manutenção da anticoagulação oral. No caso da varfarina, a INR deverá estar em faixa terapêutica, tendo sido dosado nas 24 a 48 horas que precedem o procedimento. No caso dos DOACs, idealmente o procedimento não deverá ser feito nas horas subsequentes ao uso destes medicamentos para evitar seu pico de ação.

Diante de procedimentos que impliquem em maior risco de sangramento devido ao porte cirúrgico ou dificuldade de hemostasia, está indicada a ponte com heparina nos indivíduos em uso de VKA. Fazem parte destes a cineangiografias coronárias, endoscopia ou colonoscopia com polipectomia, postectomia, vasectomia, biópsias de órgãos internos e cirurgias de maior porte. Neste caso, a varfarina deverá ser suspensa nos 5 dias que precedem o procedimento, devendo a heparina ser iniciada 3 dias antes do mesmo. No caso da heparina de baixo peso molecular, a última dose deverá ser administrada 24 horas antes do procedimento e a heparina não fracionada deverá ser suspensa 4 a 6 horas antes. A heparina em geral é reintroduzida 12 horas após, desde que a hemostasia tenha sido adequada. A varfarina, em geral, é reiniciada no dia subsequente. Deverá ser coletado INR em 5 dias e a heparina suspensa assim que for atingido o alvo terapêutico. Nas cirurgias de emergência, idealmente deverá ser administrado o complexo protrombínico 50 UI/kg intravenoso.

O rápido início da ação dos DOACs (2-4 horas) e a meia vida curta dispensam a necessidade do uso da ponte de heparina. Para procedimento eletivo de baixo risco de sangramento, recomenda-se a suspensão 24 horas antes da cirurgia, e nos casos de elevado risco de sangramento ou sítio de difícil hemostasia 48 horas antes. Na cirurgia emergencial,

recomenda-se o uso do antídoto idarucizumab nos indivíduos em uso de dabigatrana na dose total de 5 g endovenosa (duas alíquotas de 2,5 g). Ainda não está disponível no Brasil o andexanet alfa (Andexa), antídoto dos inibidores do fator Xa.

## 16. Trombose de Prótese Valvar

A trombose de prótese valvar é evento incomum, sendo mais frequente em próteses mecânicas, principalmente em posição mitral, este evento cursa com alta morbimortalidade. Pode ser assintomática ou se manifestar com síndrome de insuficiência cardíaca, baixo débito e até mesmo a morte. O diagnóstico é suspeito usualmente se dão através do ecocardiograma transtorácico, podendo ser confirmado pelo método transesofágico (Quadros 64, 65 e 66).

O principal complicador da trombose é o tamanho do trombo devido ao risco de embolia e obstrução valvar (Quadro 67).

As recomendações das diretrizes internacionais são heterogêneas em relação ao tratamento e há carência

de estudos randomizados nesta área (Quadros 68 e 69). Na trombose de prótese sem repercussão hemodinâmica significativa (CF I e II) e sem obstrução de fluxo valvar nos exames complementares, é indicada anticoagulação oral e monitorização ambulatorial com imagem. No caso de trombo grande (especialmente maior do que 8mm) e/ou móvel, portanto, com elevado risco de embolização, está indicada internação hospitalar para anticoagulação venosa. Não havendo resolução do trombo em exames de imagem realizados a cada 5 a 7 dias, pode ser considerada fibrinólise e/ou cirurgia.<sup>184,185</sup>

Nos casos em que há comprometimento hemodinâmico mais significativo (CF III e IV), habitualmente são indicadas administração de terapia fibrinolítica ou cirurgia valvar. Recentemente, há tendência de priorização da fibrinólise frente à cirurgia, com base em dados de metanálise de 48 estudos. Na decisão sobre estas últimas duas estratégias, é recomendada discussão em *Heart Team*, devendo ser pesados riscos da fibrinólise (procedimento de primeira escolha) e da cirurgia individualmente. Favorecem a fibrinólise: alto risco

**Quadro 64 – Passo 1: Diagnóstico de trombose de prótese valvar**

| Características da Trombose de Prótese |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Avaliação clínica                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas e sinais sugestivos de insuficiência cardíaca aguda/exacerbada (dispneia, dor torácica, baixo débito/síncope)</li> <li>Sopro compatível com valvopatia estenótica</li> <li>Abafamento do clique metálico</li> <li>Possibilidade de anticoagulação não eficaz (INR fora da faixa terapêutica)</li> </ul> |
| Eletrocardiograma                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Compatível com a doença de base que motivou a cirurgia valvar.</li> <li>Raramente com alteração aguda</li> </ul>                                                                                                                                                                                                 |
| Radiografia de tórax                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Compatível com a doença de base que motivou a cirurgia valvar</li> <li>Raramente com alteração aguda na silhueta cardíaca</li> <li>Pode ter congestão pulmonar</li> </ul>                                                                                                                                        |
| Ecocardiograma                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame fundamental para diagnóstico.</li> <li>Idealmente transesofágico.</li> <li>Documentação de trombo aderido à prótese, identificação do local e tamanho da trombose</li> </ul>                                                                                                                               |
| Estudo hemodinâmico (fluoroscopia)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mobilidade inadequada de um ou mais folhetos da prótese mecânica</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                      |

INR: razão normalizada internacional.

**Quadro 65 – Passo 2: Avaliação da etiologia da trombose de prótese valvar**

| Características etiológicas |                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticoagulação ineficaz     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupção da anticoagulação</li> <li>Interação medicamentosa/comportamental</li> <li>INR abaixo do alvo terapêutico</li> </ul> |

INR: razão normalizada internacional.

**Quadro 66 – Passo 3: Avaliação de sintomas da trombose de prótese valvar**

| Sintomas             |                                                                                                                                                      |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispneia             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Principal sintoma</li> <li>Distinguir entre discreta piora CF I e sintomas mais nítidos (CF II-IV)</li> </ul> |
| Dor Precordial       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Possibilidade de embolia de coronária</li> </ul>                                                              |
| Baixo débito/Síncope | <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicativo de obstrução importante</li> </ul>                                                                 |

CF: classe funcional.

## Atualização

**Quadro 67 – Passo 4: Avaliação de complicadores da trombose de prótese valvar**

|                                                  | Complicadores                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alto risco de embolização associada à trombólise | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombo &gt; 8 mm</li> <li>• Trombo móvel (pedunculado)</li> </ul>                                                                                                                                                               |
| Hipertensão pulmonar                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSAP <math>\geq</math> 50 mmHg em repouso</li> <li>• Mais frequente nos casos de EM associada</li> <li>• Clinicamente – sintomas de insuficiência cardíaca direita</li> <li>• Relação com aumento do risco cirúrgico</li> </ul> |
| FA de início recente                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relação com remodelamento importante do AE</li> </ul>                                                                                                                                                                           |

AE: átrio esquerdo; EM: estenose mitral; FA: fibrilação atrial; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

**Quadro 68 – Passo 5: Tipo de intervenção da trombose de prótese valvar<sup>184,185</sup>**

| Tipo            | Considerações                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trombólise      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia prioritária</li> <li>• rTPA 10 mg em bolus seguido por 90 mg em 2 horas OU Estreptoquinase 500.000 UI em 20 minutos, seguido de 1.500.000 UI em 10 horas</li> </ul> |
| Cirurgia valvar | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reservada para casos com alto risco de complicações hemorrágicas ou embólicas associadas à trombólise</li> </ul>                                                            |

rTPA: recombinant tissue plasminogen activator.

**Quadro 69 – Trombose de prótese: Recomendações<sup>1,2,184,185</sup>**

| Intervenção     | Condição clínica                                                                                                                 | SBC   | AHA   | ESC                  |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|----------------------|
| Trombólise      | • Trombose valvar em câmara direita                                                                                              | Ila B | Ila B | -                    |
|                 | • Trombo pequeno (< 0,8 cm <sup>2</sup> ), NYHA I-III, câmaras esquerdas se persistência do trombo após heparinização endovenosa | Ila B | Ila B | -                    |
|                 | • NYHA IV, câmaras esquerdas                                                                                                     | IB    | I B   | I C                  |
| Cirurgia valvar | • Trombo móvel ou grande (> 0,8 cm <sup>2</sup> ), câmaras esquerdas                                                             | Ila C | Ila C | Ila C (trombo >10mm) |

NYHA: New York Heart Association.

cirúrgico, baixo risco de sangramento, acometimento de valvas direitas, primeiro episódio de trombose valvar, trombo menor do que 1cm<sup>2</sup>. Havendo instabilidade hemodinâmica, o tratamento de escolha é a cirurgia, podendo ser considerada a fibrinólise em indivíduos de elevado risco cirúrgico. Os fatores que favorecem o procedimento cirúrgico são: contraindicação à fibrinólise, alto risco de sangramento, baixo risco cirúrgico, suspeita de *pannus* associado à trombose e necessidade de outros procedimentos cirúrgicos cardíacos concomitantes (ex: revascularização do miocárdio).<sup>184,185</sup>

## 17. Profilaxia da Febre Reumática

A FR, e consequente a Cardiopatia Reumática Crônica, permanece como a mais importante causa de valvopatia adquirida no Brasil. A Doença Reumática é das que acarretam maiores custos para o Sistema Único de Saúde e para a comunidade em geral, pois acomete indivíduos muito jovens e frequentemente determina múltiplas internações hospitalares e cirurgias. Permanece como a principal causa de valvopatia adquirida em nosso meio. Diminuir esta incidência permanece objetivo importantíssimo, considerado

que esta, das doenças cardiológicas, é com certeza a mais facilmente prevenível.

### 17.1. Profilaxia Primária da Febre Reumática

Para diminuir a incidência de FR, a medida de maior impacto é a profilaxia primária, impedindo que os indivíduos suscetíveis venham a contrair a doença (Quadros 70 e 71). Recentemente encontramos dificuldades sérias para realizar a profilaxia primária: o suprimento de Penicilina G benzatina está errático, com frequentes desabastecimentos da medicação. Além disso, restrições a locais de aplicação da medicação por preocupações com reações alérgicas e falta de familiaridade de profissionais de saúde primária com a aplicação intramuscular fazem com que seja cada vez mais difícil a realização da profilaxia primária por via intramuscular. Este fato irá certamente contribuir para o aumento da incidência da doença nos próximos anos.

Terapias por via oral não devem ser usadas rotineiramente, pois em geral é necessário o uso de 10 dias de terapêutica para a completa erradicação dos estreptococos da orofaringe. Por isso há um risco muito grande da não aderência ao

**Quadro 70 – Regimes terapêuticos indicados para a faringoamigdalite estreptocócica – profilaxia primária da febre reumática<sup>186-193</sup>**

| Medicação                                    | Dose                                                                           | Via de administração / Duração | Comentários                                                                                 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Penicilinas e derivados</b>               |                                                                                |                                |                                                                                             |
| Benzilpenicilina G benzatina                 | 600.000 UI até 25 kg,<br>1.200.000 UI acima de 25 kg                           | Intramuscular<br>Dose única    | Medicação de escolha: dose única, alta eficácia e baixo custo                               |
| Amoxicilina                                  | 50 mg/kg para crianças e 1,5g diárias para adultos, divididos em 2 a 3 tomadas | Via Oral<br>10 dias            | Baixa aderência ao tratamento completo                                                      |
| Fenoximetilpenicilina                        | 250 mg 2 a 3x ao dia até 25 kg,<br>500 mg 3x ao dia > 25 kg                    | Via Oral<br>10 dias            | Baixa aderência ao tratamento completo                                                      |
| <b>Para pacientes alérgicos à penicilina</b> |                                                                                |                                |                                                                                             |
| Clindamicina                                 | 20 mg/kg dividido 3x ao dia, adultos: 300 a 600 mg 3x ao dia                   | Via Oral<br>10 dias            | Frequente intolerância gastrointestinal                                                     |
| Azitromicina                                 | 12 mg/kg em dose única diária. Para adultos, 500 mg 1x ao dia                  | Via Oral<br>5 dias             | Única antibioticoterapia por via oral que pode erradicar o estreptococo em menos de 10 dias |
| Claritromicina                               | 15 mg/kg 2x ao dia ou para adultos, 250 mg 2x ao dia                           | Via Oral<br>10 dias            |                                                                                             |

IM: insuficiência mitral.

**Quadro 71 – Recomendações para profilaxia primária da febre reumática<sup>186-193</sup>**

#### Classe I

- Benzilpenicilina G benzatina para pacientes com amigdalite estreptocócica
- Benzilpenicilina G benzatina para pacientes com suspeita de amigdalite estreptocócica, mesmo sem confirmação diagnóstica
- Antibioticoterapia por via oral para pacientes com amigdalite estreptocócica naqueles pacientes alérgicos à penicilina

#### Classe IIa

- Uso de antibióticos por via oral para tratamento de faringoamigdalite estreptocócica em pacientes não alérgicos à penicilina
- Realização de testes rápidos para a detecção de estreptococos em orofaringe para decisão sobre tratamento com penicilina.

#### Classe III

- Realização de cultura de orofaringe em pacientes com suspeita de amigdalite para decisão sobre tratamento com penicilina.

tratamento completo, fazendo com que o paciente tenha risco de desenvolver surto reumático. Tratamentos com base em 5 dias de Azitromicina foram propostos, mas ainda não possuem estudo clínico validando seu uso em faringoamigdalites.<sup>186-193</sup>

## 17.2. Profilaxia Secundária da Febre Reumática

Para pacientes que já tem o diagnóstico de FR, é indicada a profilaxia secundária para a prevenção de novos surtos de FR (Quadros 72 e 73). A droga de escolha é a Benzilpenicilina G benzatina, nas mesmas doses de 600.000 UI para crianças com até 27 kg e 1.200.000 UI acima deste peso, com intervalo máximo de três semanas. Aplicações mensais de Penicilina Benzatina não proporcionarem proteção adequada aos portadores de doença reumática em países com alta endemicidade da doença como o nosso.<sup>194-198</sup> Para pacientes com alergia a penicilina está indicada a Sulfadiazina, na dose de 1 g/dia, sendo necessário o controle de possíveis quadros leucopênicos.

A alternativa frente ao desabastecimento recente de Penicilina G benzatina é a sulfadiazina, que frequentemente

está disponível para doenças reumatológicas no sistema público de saúde, listada nos regimes de medicação de alto custo. Devemos lembrar também que apenas a Penicilina G Benzatina e a Sulfadiazina possuem estudos controlados com eficácia comprovada para a profilaxia secundária da FR.<sup>199-200</sup>

## 17.3. Os Critérios de Suspensão das Profilaxias (Quadro 74)

- Pacientes sem acometimento cardíaco, apenas com manifestação articular ou coréia “pura” – suspender aos 18 anos ou 5 anos após o surto reumático;
- Pacientes com cardite durante o surto agudo que não apresentam sequelas tardias ou apresentam sequelas muito discretas – suspender aos 25 anos ou dez anos após o último surto reumático;
- Pacientes nos quais é retirada a profilaxia e os sintomas retornam deverão ter profilaxia mantida por mais 5 anos.
- Pacientes com acometimento cardíaco, mesmo discreto, deverão ter profilaxia prolongada, de preferência por toda a vida, e quando isso não for possível até a quarta década. Devemos

## Atualização

**Quadro 72 – Profilaxia secundária para a febre reumática: Medicamentos recomendados e posologia<sup>194-200</sup>**

| Medicação                                    | Dose e periodicidade                                                            | Recorrência/Notas                                                                                                             |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Benzilpenicilina G benzatina                 | < 25 kg – 600.000UI<br>> 25 kg – 1.200.000 UI                                   | Recorrência de 0,3% ao ano                                                                                                    |
|                                              | 15/15 dias nos dois primeiros anos do surto<br>21/21 dias nos anos subsequentes | Medicação de escolha                                                                                                          |
| Fenoximetilpenicilina                        | 250 mg por boca 2x ao dia                                                       | Recorrência de 5% ao ano – não deve ser usada como alternativa à penicilina G benzatina                                       |
| Para pacientes alérgicos à penicilina        | Sulfadiazina                                                                    | < 25 kg – 500 mg ao dia<br>> 25 kg – 1g ao dia                                                                                |
|                                              |                                                                                 | Recorrência de 1,3% ao ano<br>Pode ser usado até concluída dessensibilização à penicilina                                     |
| Para alérgicos à Penicilina e à sulfadiazina | Eritromicina                                                                    | 250 mg 2x ao dia                                                                                                              |
|                                              |                                                                                 | Regime de profilaxia empírico, não foi objeto de estudos em profilaxia secundária da FR – só deve ser usado excepcionalmente. |

FR: febre reumática.

**Quadro 73 – Recomendações para a profilaxia secundária da febre reumática<sup>194-200</sup>**

### Classe I

- Benzilpenicilina G benzatina para profilaxia secundária de FR, de 15/15 dias nos dois primeiros anos após o surto e de 21/21 dias nos anos subsequentes.
- Uso de Benzilpenicilina G benzatina até os 18 anos, ou 5 anos após o último surto em pacientes com FR sem cardite.
- Uso de Benzilpenicilina G benzatina até os 25 anos, ou 10 anos após o último surto em pacientes com FR com cardite, mas sem sequelas cardíacas ou sequelas leves, desde que não sejam lesões estenóticas.
- Uso de até os 40 anos e em pacientes com FR com cardite e com sequelas graves ou cirurgia cardíaca para correção da valvopatia.
- Uso de Benzilpenicilina G benzatina após os 40 anos em pacientes com exposição ocupacional a estreptococos.
- Sulfadiazina para antibioticoprofilaxia da FR em pacientes alérgicos à penicilina

### Classe IIa

- Uso de antibioticoprofilaxia via oral para pacientes com FR em pacientes não alérgicos à penicilina

### Classe IIb

- Uso de eritromicina para antibioticoprofilaxia para pacientes com FR em pacientes alérgicos à penicilina e às sulfas

### Classe III

- Suspensão da antibioticoprofilaxia para FR após a realização de cirurgia cardíaca com implante de prótese (s) valvar (es), mesmo com demais valvas sem lesão aparente.

FR: febre reumática.

**Quadro 74 – Duração da profilaxia secundária para febre reumática**

| Categoria                                                                                                          | Duração                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| FR sem cardite: quadros puros de artrite ou coréia                                                                 | Até os 18 anos ou 5 anos após o último surto de FR, o que for mais longo |
| FR com cardite, mas sem sequelas ou com sequelas valvares muito leves (exceto lesões estenóticas, mesmo que leves) | Até os 25 anos ou 10 anos após o último surto                            |
| FR com cardite e sequelas graves. Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca                                         | Até os 40 anos no mínimo. Por toda a vida se exposição ocupacional.      |

FR: febre reumática.

quando da suspensão da medicação sempre pesquisar sobre contato ocupacional com fontes de estreptococos.

## 18. Profilaxia de Endocardite Infecciosa nas Valvopatias

A EI é complicação grave das valvopatias, sendo frequentemente fatal. Desta forma, havendo a possibilidade de fazer profilaxia para tal entidade, a mesma deveria ser aplicada. Com este intuito, foram utilizados vários

esquemas antibióticos, porém com pouca evidência em estudos controlados, principalmente pela dificuldade em se realizar estudo controlado de grande porte com medicações já em domínio público.

Os estreptococos fazem parte da flora normal da orofaringe e trato gastrointestinal e causam pelo menos 50% das EI adquiridas na comunidade em nosso meio. Demonstrou-se bacteremia pelos estreptococos do grupo viridans em até 61% dos pacientes, após extração dentária e cirurgia periodontal (36% a 88%). E estudos

experimentais em animais mostraram que a profilaxia antibiótica era capaz de evitar EI por estreptococos viridans e enterococos.<sup>201,202</sup>

Mais recentemente tem se notado que há bacteremias espontâneas, de origem especialmente dentária e gengival, em situações do dia-a-dia. Assim, atividades prosaicas rotineiras, como escovação de dentes (0 a 50%), uso de fio dental (20% a 68%), uso de palito de dentes e mesmo mastigação de refeição (7% a 51%), são associadas à bacteremia. Desse modo, a carga de bacteremia espontânea, não determinada por intervenção odontológica, seria maior do que a determinada por tratamentos dentários. Um estudo teórico da bacteremia cumulativa, durante cerca de um ano, calculou que a bacteremia do dia-a-dia é seis vezes maior do que a bacteremia causada por uma extração dentária isolada. Considerando que a indicação de profilaxia dentária recomenda duas visitas por ano ao dentista, percebe-se um impacto das atividades do dia-a-dia na geração de bacteremias muito maior do que a própria intervenção dentária. Trabalhos epidemiológicos recentes não mostram relação entre tratamento dentário duas semanas antes e episódios de EI.<sup>203-208</sup>

Por este motivo, mais importante que a profilaxia antes de procedimentos dentários é a manutenção de ótima saúde bucal em valvopatas. Aqueles com boa saúde bucal tem menor possibilidade de bacteremia em atividades cotidianas. Assim devemos focar mais na prevenção não farmacológica que na profilaxia farmacológica. Faz parte da profilaxia não farmacológica da EI reforçar em todas as consultas a necessidade de se manter uma ótima saúde bucal e aumentar a frequência das consultas odontológicas, de duas (recomendação para a população em geral) para quatro vezes ao ano. Devemos ressaltar que muitas das afecções odontológicas que mais causam EI são oligossintomáticas, como a gengivite e lesões periapicais endodônticas.<sup>209</sup>

Para pacientes submetidos a intervenções dentárias, existe crescente evidência de que a profilaxia antibiótica previne apenas um número muito pequeno de casos. Entretanto há evidências recentes que abolir totalmente a profilaxia antibiótica pode levar ao aumento da incidência da EI. O Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE – sigla em inglês), instituição britânica, propôs que não seja realizada profilaxia para EI em nenhuma ocasião.<sup>210</sup> Como consequência observou-se uma diminuição da prescrição da profilaxia antibiótica antes de tratamentos dentários seguindo de um aumento do número de casos de EI.<sup>211</sup> Assim temos evidência empírica que abolir o completamente a profilaxia antibiótica pode levar a um aumento dos casos de EI. Desta maneira preconizamos a manutenção da profilaxia antibiótica antes de procedimentos dentários, gastrointestinais e geniturinários.

Todo paciente com valvopatia moderada a importante, seja de etiologia reumática, degenerativa, ou portador de prótese valvar deve realizar profilaxia não farmacológica e farmacológica para EI, visto que todos pacientes com EI apresentam alta morbimortalidade.

### 18.1. Profilaxia Não Farmacológica da Endocardite Infecçiosa

A profilaxia não farmacológica da EI pode ser mais eficaz que a farmacológica por atuar na prevenção primária de fontes comprovadas de bacteremia (Quadro 75). Destacamos como medidas prioritárias para o valvopata manutenção de ótima

saúde bucal, evitar procedimentos de arte corporal invasiva, como o implante de *piercings* e tatuagens.

Com relação à arte corporal (procedimentos como tatuagens e *piercings*) a mesma deve ser contraindicada. O *piercing* leva à formação de um trajeto que precisa ser epitelizado, e até este processo ser completo é fonte de contínua bacteremia, sendo abundantes na literatura relatos de endocardite, inclusive com desfecho fatal, relacionado a implantes de *piercings*. É importante que os pacientes sejam informados dos riscos do procedimento, assim como os médicos devem sempre abordar esse assunto quando atendem pacientes que tem ou que pretendem ter arte corporal.<sup>212</sup>

### 18.2. Profilaxia da Endocardite Infecçiosa para Procedimentos Dentários (Quadros 76, 77 e 78)

O antibiótico deve ser ministrado, uma hora antes do procedimento. O regime usado deve impedir a bacteremia por estreptococos viridans sempre que for manipulado tecido da gengiva ou da região periapical do dente. O antibiótico de escolha, se não houver alergia, é a amoxicilina, por sua absorção adequada e pela suscetibilidade do agente infeccioso. No entanto, têm sido descritas resistências de várias cepas desse micro-organismo a esse antibiótico. Para pacientes alérgicos a penicilina utiliza-se clindamicina, azitromicina ou claritromicina.

### 18.3. Profilaxia da Endocardite Infecçiosa para Procedimentos no Trato Respiratório

Pacientes a serem submetidos à incisão ou biópsia da mucosa do trato respiratório, como cirurgias otorrinolaringológicas, devem receber esquema antibiótico semelhantes ao utilizados para afecções da boca.

### 18.4. Profilaxia da Endocardite Infecçiosa para Procedimentos nos Tratos Geniturinário e Gastrointestinal

Os enterococos fazem parte da flora normal do trato gastrointestinal e podem causar EI. Assim, considerando a falta de adequada evidência científica, as diretrizes americanas e europeias passaram a não mais indicar profilaxia antibiótica antes de intervenções nestas localizações.<sup>213,214</sup> No entanto, considerando a gravidade de uma eventual ocorrência de EI decorrente destas fontes, foi optado, no atual documento, por considerar a profilaxia para pacientes com risco elevado para EI grave e que serão submetidos a procedimentos geniturinários ou gastrointestinais associados a lesão de mucosa (Quadro 79).<sup>215</sup> Na presença de infecções instaladas nos tratos geniturinário e gastrointestinal, o tratamento deve incluir antibióticos que ajam contra o enterococo.

## 19. Gravidez, Planejamento Familiar e Contracepção

### 19.1. Aconselhamento Prévio à Gravidez

A estratificação do risco das doenças valvares para o planejamento de gravidez deve ser fundamentada no diagnóstico anatômico da lesão valvar que classifica a gestação em riscos alto, intermediário e aceitável (Quadro 80).

# Atualização

**Quadro 75 – Profilaxia não farmacológica da endocardite infecciosa**

| Recomendação                                                                                               | Grau de recomendação | Nível de evidência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
| Reforço da necessidade de manter boa saúde bucal e hábitos adequados de higiene durante consultas médicas. | I                    | C                  |
| Consultas odontológicas trimestrais                                                                        | I                    | C                  |
| Tatuagem                                                                                                   | III                  | C                  |
| Piercings em pele                                                                                          | III                  | C                  |
| Piercings língua e mucosas                                                                                 | III                  | C                  |

**Quadro 76 – Indicações de profilaxia para procedimentos dentários**

|                                                                                                               |                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Com alta probabilidade de bacteremia significativa                                                            | Sem alta probabilidade de bacteremia significativa     |
|                                                                                                               | Anestesia local em tecido não infectado                |
|                                                                                                               | Radiografia odontológica                               |
| Procedimentos que envolvem a manipulação de tecido gengival, região periodontal ou perfuração da mucosa oral. | Colocação ou remoção de aparelhos ortodônticos         |
|                                                                                                               | Ajuste de aparelhos ortodônticos                       |
|                                                                                                               | Colocação de peças em aparelhos ortodônticos           |
|                                                                                                               | Queda natural de dente-de-leite                        |
|                                                                                                               | Sangramento oriundo de trauma da mucosa oral ou lábios |

**Quadro 77 – Profilaxia antibiótica de endocardite em valvopatias**

| Indicação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Recomendação | Nível de evidência |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|
| Pacientes com valvopatia moderada e importante, assim como portadores de prótese valvar, e que serão submetidos a procedimentos odontológicos de alta probabilidade de bacteremia significativa.                                                                                                                                                                    | I            | C                  |
| Pacientes com risco elevado para endocardite infecciosa grave* e que serão submetidos a procedimentos geniturinários ou gastrointestinais associados à lesão de mucosa.                                                                                                                                                                                             | IIa          | C                  |
| Pacientes com risco elevado para endocardite infecciosa grave* e que serão submetidos a procedimentos esofágicos ou do trato respiratório associado à lesão de mucosa.                                                                                                                                                                                              | IIa          | C                  |
| Pacientes com PVM sem regurgitação, pacientes após cirurgia de revascularização miocárdica ou após colocação de stents, com sopros cardíacos inocentes, portadores de marcapasso ou desfibrilador, com doença de Kawasaki ou FR sem disfunção valvar, que serão submetidos a procedimentos odontológicos, do trato respiratório, geniturinário ou gastrointestinal. | III          | C                  |
| Pacientes submetidos a procedimentos que não envolvam risco de bacteremia.                                                                                                                                                                                                                                                                                          | III          | C                  |

\* Risco elevado para EI grave: prótese valvar cardíaca, EI prévia, cardiopatia congênita não reparada ou corrigida parcialmente ou corrigida com material protético, transplantado cardíaco com valvopatia. FR: febre reumática; PVM: prolapso da valva mitral.

**Quadro 78 – Esquemas de profilaxia para endocardite infecciosa antes de procedimentos dentários**

| Via de administração                                            | Medicação                      | Dose única 1 hora antes do procedimento |        |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                                                 |                                | Criança                                 | Adulto |
| Oral                                                            | Amoxicilina                    | 50 mg/kg                                | 2 g    |
| Oral (alergia à penicilina)                                     | Clindamicina                   | 20 mg/kg                                | 600 mg |
|                                                                 | Azitromicina ou claritromicina | 15 mg/kg                                | 500 mg |
| Parenteral (endovenoso ou intramuscular)                        | Ampicilina                     | 50 mg/kg                                | 2 g    |
|                                                                 | Cefazolina ou ceftriaxone      | 50 mg/kg                                | 1 g    |
| Parenteral (endovenoso ou intramuscular) (alergia à penicilina) | Clindamicina                   | 20 mg/kg                                | 600 mg |

IM: insuficiência mitral.

**Quadro 79 – Profilaxia antibiótica parenteral para procedimentos do trato gastrointestinal e geniturinário**

| Via de administração                           | Medicação     | Dose única 1 hora antes do procedimento |        |
|------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|--------|
|                                                |               | Criança                                 | Adulto |
| Parenteral (endovenoso)                        | Ampicilina +  | 50 mg/kg                                | 2 g    |
|                                                | Gentamicina   | 1,5 mg/kg                               |        |
| Parenteral (endovenoso) - alergia à penicilina | Vancomicina + | 20 mg/kg                                | 1 g    |
|                                                | Gentamicina   | 1,5 mg/kg                               |        |

**Quadro 80 – Classificação dos riscos das doenças valvares para gravidez**

| Risco Alto                               | Risco intermediário                              | Risco aceitável                 |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
| EM importante                            | Prótese biológica com disfunção moderada         | Doença valvar discreta          |
| EAO importante                           |                                                  |                                 |
| Prótese biológica estenótica/calcificada | Estenose valvar pulmonar                         | Prótese biológica sem disfunção |
| Prótese mecânica com disfunção           |                                                  |                                 |
|                                          | Prótese mecânica mitral > Prótese mecânica aorta | Sem fatores complicadores       |

EAO: estenose aórtica; EM: estenose mitral.

A concomitância de fatores complicadores deve ser considerada como agravante do prognóstico materno e fetal, (Quadro 81).<sup>216</sup>

No planejamento de gravidez, considera-se que a intervenção percutânea ou cirúrgica deva ser indicada em pacientes com doença valvar importante, mesmo em pacientes assintomáticas, porque CF I/II não assegura boa evolução materna, em lesões obstrutivas graves. (Quadro 82).<sup>217</sup>

Em contrapartida, as lesões de regurgitação apresentam melhor prognóstico quando a fração FEVE é preservada e os raros casos que complicam são aqueles que já apresentavam indicação cirúrgica prévia a gestação.

Durante a gestação, o princípio básico para a prevenção e tratamento das complicações é priorizar as medidas gerais e selecionar fármacos não teratogênicos com doses ajustadas à idade gestacional. O Quadro 83 apresenta os fármacos e doses diárias mais frequentemente utilizados no controle das complicações da doença valvar durante a gestação.<sup>218</sup>

Medidas intervencionistas em doenças valvares durante a gestação são reservadas para os casos refratários ao tratamento clínico. Os procedimentos percutâneos devem ser preferidos à cirurgia e as propostas de tratamento devem ser discutidas pelo *Heart Team*, compartilhada com a equipe obstétrica. A valvoplastia por cateter balão na EAO tem sido indicada quando a etiologia é congênita ou na tentativa de resgate da vida materna em casos extremos de gravidade. Em contrapartida a VMCB é segura com resultados equivalentes aos da cirurgia, contudo requer critérios clássicos de indicação tais como a ausência de trombo em AE, IM no máximo de grau discreto e escore ecocardiográfico de Wilkins-Block  $\leq 8$ .

## 19.2. Próteses Valvares

Do ponto de vista hemodinâmico, tanto as próteses mecânicas como as biológicas melhoram a capacidade funcional e proporcionam semelhante evolução clínica

durante a gravidez, contudo a prótese biológica parece ser mais vantajosa porque não requer anticoagulação (Quadro 84). A durabilidade limitada com possibilidade de reoperação em curto prazo, inclusive durante a gravidez, são as maiores restrições no implante de próteses biológicas em mulheres jovens.

A conduta perante a disfunção de prótese durante a gravidez deve sempre priorizar a vida materna e as propostas devem ser discutidas com *Heart Team*, e compartilhadas com a equipe obstétrica (Quadro 85).

O esquema da anticoagulação para pacientes portadoras de prótese mecânica é ainda controverso.<sup>218,219</sup> Até o momento não há uma orientação uniforme e aceita amplamente. Fatores a serem considerados incluem: preferência da paciente, *expertise* do médico assistente, recursos no atendimento e disponibilidade de controle adequado da coagulação.

As recomendações para a prevenção de tromboembolismo em próteses mecânicas pretendem atender aos requisitos ideais de um posicionamento baseadas na documentação da literatura, na vivência dos autores e que seja efetiva para a realidade dos diversos Serviços. Entende-se que a dinâmica da anticoagulação permanente para portadoras de próteses mecânicas seja multidisciplinar e fragmentada em cinco momentos: preconcepção, cada trimestre, parto e puerpério, apresentada no Quadro 86 e Figura 11. O rigoroso controle da anticoagulação e doses dos anticoagulantes devem ser ajustados de acordo com as metas convencionais.

**Momento 1 - Orientação quanto ao diagnóstico precoce da gravidez:** Esclarecimento sobre a obrigatoriedade em manter a anticoagulação, a disponibilidade dos anticoagulantes e os seus riscos em todas as etapas da gestação, parto e puerpério. A orientação inclui a informação sobre a importância do diagnóstico precoce da gravidez em reduzir a ocorrência da embriopatia, que ocorre entre 6ª e 9ª semana de gestação. Nesta consulta é fornecido um pedido de exame para a

# Atualização

## Quadro 81 – Condições agravantes do prognóstico da gravidez em portadoras de doença valvar<sup>216</sup>

- Fatores complicadores: FA, HP, disfunção ventricular, eventos prévios (insuficiência cardíaca, tromboembolismo, endocardite infecciosa)
- Lesões obstrutivas à esquerda de grau moderado à importante
- Doenças de aorta associada com diâmetros aumentados de aorta ascendente
  - Síndrome de Marfan (Diâmetro de aorta > 40 mm)
  - Valva aórtica bicúspide (Diâmetro de aorta > 45 mm)
- NYHA CF III/IV
- Doença valvar com indicação de intervenção cirúrgica ou percutânea
- Necessidade do uso de anticoagulantes (transitória ou permanente)

CF: classe funcional; FA: fibrilação atrial; HP: hipertensão pulmonar; NYHA: New York Heart Association.

## Quadro 82 – Recomendações para conduta em doença valvar nativa no planejamento familiar e durante a gestação<sup>217</sup>

| Doença valvar                                             | Planejamento Familiar<br>Intervenção                                                                                                                                                                           | Gestação                                                                                                                          |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           |                                                                                                                                                                                                                | Risco Materno                                                                                                                     | Risco fetal                                                                                       | Intervenção                                                                                                                                                                                                                         |
| Estenose mitral importante<br>AVM < 1,5 cm <sup>2</sup>   | Considerar VMCB ou cirurgia:                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                   | Prematuridade                                                                                     | Betabloqueador                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                           | CF III/IV<br>ou<br>CF I/II + PSAP > 50 mmHg<br>ou<br>FA início recente                                                                                                                                         | Risco aumentado:<br><br>CF III/IV e/ou FA                                                                                         | Restrição de crescimento intrauterino<br><br>Perda fetal<br><br>Aumentado em CF III/IV            | Diurético<br><br>Anticoagulação se FA<br><br>Se refratária CF materna III/IV<br>considerar VMCB ou cirurgia                                                                                                                         |
| Estenose aórtica<br>importante<br>AVA ≤ 1 cm <sup>2</sup> | Considerar valvoplastia cateter-<br>balão ou cirurgia:                                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |                                                                                                   | Repouso                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                           | Sintomática<br>ou<br>Assintomática +<br>Teste ergométrico alterado<br>ou<br>FEVE < 50%<br>ou<br>AVA < 0,7 cm <sup>2</sup><br>gradiente médio > 60 mmHg<br>ou<br>Valva bicúspide + diâmetro de<br>aorta > 45 mm | Risco aumentado<br><br>IC<br>Arritmia<br>Síncope<br>Morte súbita<br>Dissecção Ao                                                  | Complicações<br><br>Prematuridade<br><br>Restrição de crescimento intrauterino<br><br>Perda fetal | Uso de diuréticos é controverso<br><br>Considerar betabloqueador ou<br>bloqueador do canal de cálcio +<br>Anticoagulação se FA<br><br>Considerar valvoplastia cateter-<br>balão ou cirurgia se insuficiência<br>cardíaca ou síncope |
| Insuficiência mitral<br>importante                        | Considerar cirurgia (plástica/<br>prótese):<br>CF ≥ II<br>ou<br>Assintomática + FEVE ≤ 60%<br>+ PSAP ≥ 50 mmHg<br>+ DSVE ≥ 40 mm                                                                               | Insuficiência cardíaca<br>FA<br><br>Risco aumentado se<br>FEVE < 35%                                                              | Baixo risco                                                                                       | Diurético, vasodilatador<br>Digoxina, Betabloqueador<br><br>Considerar cirurgia ou<br>clipagem percutânea mitral® se<br>insuficiência cardíaca refratária                                                                           |
| Insuficiência Aórtica<br>importante                       | Considerar cirurgia:<br>Sintomática CF ≥ II<br>ou<br>Fatores complicadores<br>FEVE < 50%<br>DDVE > 70 mm (75 se reumática)<br>DSVE > 50 mm (55 se reumática)                                                   | Baixo risco se<br>assintomática e FEVE<br>normal<br><br>Risco de<br>Insuficiência cardíaca<br>e/ou FA se CF > II ou<br>FEVE < 35% | Baixo risco                                                                                       | Diurético, vasodilatador, Digoxina<br><br>Considerar cirurgia se<br>insuficiência cardíaca refratária<br><br>Considerar intervenção em aorta<br>proximal:<br>Valva bicúspide isolada com<br>diâmetro de aorta > 45 mm               |

AVA: área valvar aórtica; AVM: área valvar mitral; CF: classe funcional; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do VE; IC: insuficiência cardíaca; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VMCB: valvoplastia mitral por cateter-balão.

**Quadro 83 – Recomendações Gerais e farmacológicas durante a gestação<sup>218</sup>**

- Restrição de atividades físicas e dieta hipossódica (4 g/dia)
- Profilaxia da doença reumática deve ser mantida (exceto a sulfadiazina)
- Se indicado tratamento farmacológico, considerar:
  - Diurético : Furosemida (< 80 mg/dia)
  - Betabloqueador: Propranolol (< 80 mg/dia) ou Succinato de Metoprolol (< 100 mg/dia), carvedilol < 50 mg
  - Bloqueador dos canais de cálcio não dihidropiridínicos: Verapamil (< 240 mg/dia)
  - Vasodilatador: Hidralazina (< 100 mg/dia)
  - Digital: digoxina (0,25 mg/dia)

**Quadro 84 – Prótese valvar com função normal e riscos para a gestação**

| Prótese biológica com FEVE normal |             | Prótese mecânica com FEVE normal                       |                                                                                   |
|-----------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Risco materno                     | Risco fetal | Risco materno                                          | Resultados fetais                                                                 |
| Risco baixo                       | Risco baixo | Risco intermediário<br>Requer anticoagulação           | Alto risco                                                                        |
| Não requer anticoagulação         |             | Embolia sistêmica<br>Trombose de prótese<br>Hemorragia | Embriopatia varfarínica<br>Perdas fetais<br>Prematuridade<br>Hemorragia perinatal |

FEVE: fração de ejeção do VE.

**Quadro 85 – Conduta em próteses com disfunção durante a gestação**

| Prótese biológica                                                                                                                                                                                                                                         |                                                      | Prótese mecânica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Risco materno                                                                                                                                                                                                                                             | Risco fetal                                          | Risco materno                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Risco fetal                  |
| Disfunção com predomínio de insuficiência, CF I/II e FEVE normal<br>Considerar medidas farmacológicas                                                                                                                                                     | Risco baixo                                          | Disfunção com insuficiência "paravalvar" leve a moderada, sem hemólise significativa ou insuficiência cardíaca grave<br>Considerar medidas farmacológicas para insuficiência cardíaca e anemia<br><br>IM severa ou hemólise significativa<br>Considerar intervenção<br><br>Insuficiência cardíaca e/ou hemólise sintomáticas<br>Considerar fechamento percutâneo do "leak" paravalvar ou cirurgia (alto risco de recidiva) | Alto risco fetal se cirurgia |
| Disfunção com predomínio de estenose valvar com calcificação (mitral, aórtica ou tricúspide)<br><br>Riscos de insuficiência cardíaca grave, choque, morte súbita<br><br>Sempre considerar Implante percutâneo ou transapical (valve-in-valve) ou cirurgia | Alto risco fetal<br><br>Perda fetal<br>Prematuridade | Trombose prótese mecânica<br>Considerar intervenção de emergência (trombólise ou cirurgia)<br><br>Estenose de prótese mecânica por crescimento endotelial intravalvar- <i>Pannus</i> ou <i>mismatch</i><br>Necessidade de intervenção é rara<br>Se necessário, considerar cirurgia                                                                                                                                         | Alto risco fetal se cirurgia |

CF: classe funcional; FEVE: fração de ejeção do VE; IM: insuficiência mitral.

dosagem de gonadotrofina coriônica beta (βHCG) que deve ser realizado à primeira dúvida de atraso menstrual.

Momento 2 - *Primeiro trimestre*: confirmado o diagnóstico da gravidez (βHCG e ultrassonografia obstétrica), deve ser realizado a substituição da varfarina pela heparina que permite uma conciliação entre o benefício da prevenção de trombose materna e o malefício da embriopatia. Em pacientes que chegam na 1ª visita médica com idade gestacional além da 6ª semana, a varfarina não deve ser suspensa. O casal deve

ser informado da possibilidade da embriopatia e que os riscos da substituição pela heparina, neste momento, não são mais justificados.

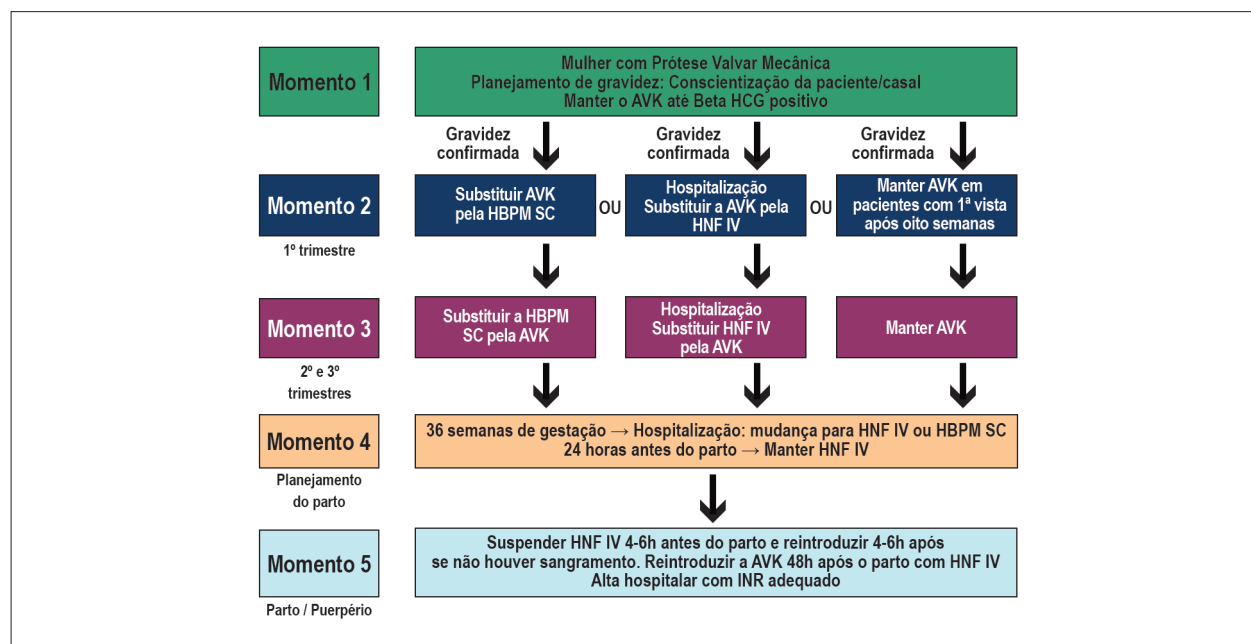
Momento 3 - *Segundo trimestre*: retorno ao anticoagulante oral. O retorno para a varfarina ajusta-se à suposição de abreviar o uso da heparina e do menor risco da embriopatia. A proposta é manter as doses de varfarina de acordo com as metas de anteriores à gestação, com controle da INR semanal ou quinzenal. A reintrodução da varfarina deve obedecer a

# Atualização

**Quadro 86 – Controles da anticoagulação em prótese mecânica durante a gravidez**

| Idade gestacional (semanas) | Anticoagulante                                                                                                                                                                                              | Controle                                                                                   |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Entre 6ª e 12ª              | Heparina de baixo peso molecular 1,0 mg/kg subcutânea 12/12 horas ou<br>Heparina não fracionada endovenosa 18 UI/kg/hora em bomba de infusão (< 30.000 UI)                                                  | Anti-Xa: 0,8-1,2 U/ml/<br>TTPa 1,5 vez a 2,0 vezes do valor controle                       |
| 12ª até a 36ª               | Varfarina na dose de acordo com INR                                                                                                                                                                         | Aórtica INR entre 2,5 e 3,0<br>Mitral INR 3,0 e 3,5                                        |
| Após 36ª até o parto        | Heparina de baixo peso molecular 1,0 mg/kg subcutânea 12/12 horas ou<br>Heparina não fracionada endovenosa 18 UI/kg/hora em bomba de infusão (< 30.000 UI)                                                  | Anti-Xa: 0,8-1,2 U/ml<br>TTPa 1,5 vez a 2,0 vezes do valor controle                        |
| Puerpério                   | Heparina de baixo peso molecular 1,0 mg/kg subcutânea 12/12 horas<br>Heparina não fracionada endovenosa 18 UI/kg/hora em bomba de infusão (< 30.000 UI)<br>Varfarina alcançar INR alvo para alta hospitalar | Anti-Xa: 0,8-1,2 U/ml<br>TTPa 1,5 vez a 2,0 vezes do valor controle<br>INR entre 2,0 e 2,5 |

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; INR: razão normalizada internacional.



**Figura 11 – Algoritmo com recomendações para anticoagulação em portadoras de próteses mecânicas para gravidez, parto e puerpério.** AVK: antagonista da vitamina K, HCG: gonadotrofina coriônica, HBPM SC: heparina de baixo peso molecular subcutânea; HNF IV: heparina não fracionada intravenosa.

dinâmica da transição, ou seja, simultânea à heparina de baixo peso molecular subcutânea ou à heparina não fracionada endovenosa até o alcance da meta da INR.

**Momento 4 - terceiro trimestre:** considerar a hospitalização, redirecionar para a anticoagulação parenteral e planejar o parto. A hospitalização deve ser programada com 36 semanas de gestação para o uso de heparina de baixo peso molecular subcutânea ou heparina não fracionada endovenosa.

**Momento 5 - puerpério:** reintrodução da anticoagulação oral e alta hospitalar. Decorrido 6 horas do parto e em ausência de complicação materna, a heparina não fracionada endovenosa ou heparina de baixo peso molecular subcutânea em doses terapêuticas devem ser reintroduzidas. A varfarina deve ser prescrita 48 horas após o parto, obedecendo a dinâmica de transição em conjunto com a heparina até o valor de 2,0 da INR, quando é dada a alta hospitalar.

## 19.3. Parto e Puerpério

A programação do parto deve ser multidisciplinar a partir da 34ª semana de gestação. Considera-se o parto vaginal mais vantajoso porque está associado a menor perda sanguínea e menores riscos trombótico e infeccioso. As técnicas anestésicas sequenciais, com bloqueio do neuroeixo, apresentam vantagens hemodinâmicas porque permitem a forma gradual do bloqueio simpático. Os casos de indicação materna de cesárea geralmente requerem anestesia geral (Quadro 87).

## 19.4. Contracepção

A seleção dos métodos de contracepção para mulheres com doenças valvares exige a parceria multidisciplinar – ginecologista e cardiologista – para busca da segurança, eficácia, tolerância e fácil acesso. Nesse sentido, a orientação para a

#### Quadro 87 – Recomendações para via de parto e anestesia em portadoras de doença valvar

- Parto vaginal e anestesia peridural/raquidiana são preferenciais para doença valvar de risco baixo e intermediário
- Parto cesárea deve ser considerado
  - Doença Valvar de Alto Risco (lesões obstrutivas graves)
  - Doenças de aorta torácica ascendente
  - Parto na vigência de anticoagulação
  - História de dissecação de aorta
- Profilaxia antibiótica na ocasião do parto não é mais rotina. Contudo, pode ser considerada em próteses valvares ou história de endocardite infecciosa:
  - Ampicilina 2,0 g endovenoso + Gentamicina 1,5 mg/kg/dia IM uma hora antes do parto
- Sem restrições à amamentação

prescrição deve se apoiar nos Critérios de Elegibilidade dos Contraceptivos que classifica os anticoncepcionais em quatro categorias de risco e no índice de Pearl que calcula a eficácia do método considerando o número de gravidez em 100 mulheres no primeiro ano do uso do método.<sup>220,221</sup> Para pacientes portadoras de doença valvar a tendência atual é se indicar os métodos que contenham

progesterona isolada ou os combinados de progesterona com estrógeno natural na forma injetável/mensal, porque são seguros, eficazes e de fácil acesso (Quadro 88). Embora os dispositivos intrauterinos estejam classificados na categoria 2 eles não têm sido indicados em portadoras de doenças valvares mesmo que não complicada, pelo presumível risco inerente de EI.

#### Quadro 88 – Critérios médicos de elegibilidade (modificado)\* e índice de eficácia para o uso de contraceptivo em portadoras de doença valvar<sup>220,221</sup>

| Contraceptivos disponíveis | AHCO | Injetável mensal | Pílula de progesterona | Injetável de progesterona | Implante de progesterona | DIU de cobre | DIU com levonorgestrel |
|----------------------------|------|------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|------------------------|
| Doença valvar              |      |                  |                        |                           |                          |              |                        |
| Não complicada             | 2    | 1                | 1                      | 1                         | 1                        | 3/4          | 3/4                    |
| Fatores complicadores      | 4    | 4                | 1                      | 1                         | 1                        | 4            | 4                      |
| Eficácia                   | 8    | 3                | 3                      | 3                         | 0,05                     | 0,8          | 0,1                    |

\* Fatores complicador: Eficácia (Índice de Pearl) calculada em número de gravidez em 100 mulheres com uso habitual do método. Critérios de Elegibilidade: categoria 1- não há restrição quanto ao uso do método; categoria 2- vantagens de usar o método geralmente superam os riscos teóricos ou comprovados; categoria 3- os riscos teóricos ou comprovados geralmente superam as vantagens de usar o método e categoria 4- condição que representa um risco de saúde inaceitável se o método contraceptivo for usado. AHCO: anticoncepcional hormonal combinado oral; DIU: dispositivo intrauterino.

## Referências

- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
- AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.
- O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2—isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):S23-S42.
- Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3—valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):S43-S62.
- Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(1):180-7.
- Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. Euroscore II. *Eur J Cardio Thorac Surg*. 2012;41(4):734-45.
- Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardio Thorac Surg*. 2014;46(3):400-8.
- Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013;34(1):22-9.
- Lee DH, Buth KJ, Martin B-J, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010;121(8):973-8.
- Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Jüni P, Carrel T, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):489-96.
- Puls M, Sobisiak B, Bleckmann A, Jacobshagen C, Danner BC, Huenlich M, et al. Impact of frailty on short-and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: risk assessment by Katz Index of activities of daily living. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;10(5):609-19.
- Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):689-700.

# Atualização

13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-M57.
14. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10(1\_Part\_1):20-30.
15. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease—current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387(10025):1324-34.
16. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(3):162-72.
17. Banovic M, Da Costa M. Degenerative mitral stenosis: from pathophysiology to challenging interventional treatment. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(1):10-35.
18. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43.
19. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
20. Meneguz-Moreno RA, Costa JR, Gomes NL, Braga SL, Ramos AI, Meneghelo Z, et al. Very long term follow-up after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2018;11(19):1945-52.
21. Mitrev L, Desai N, Awad A, Sabir S, editors. *Interventional Echocardiography of the MV: what the interventionalist wants to know*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;23(1):37-47.
22. Ghadimi N, Kaveh S, Shabaninejad H, Lijassi A, Mehr AZ, Hosseiniard H. Comparative efficacy of ivabradine versus beta-blockers in patients with mitral stenosis in sinus rhythm: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):22-9.
23. Guerrero M, Dvir D, Himbert D, Urena M, Eleid M, Wang DD, et al. Transcatheter mitral valve replacement in native mitral valve disease with severe mitral annular calcification: results from the first multicenter global registry. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2016;9(13):1361-71.
24. Guerrero M, Urena M, Himbert D, Wang DD, Eleid M, Kodali S, et al. 1-year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1841-53.
25. Sud K, Agarwal S, Parashar A, Raza MQ, Patel K, Min D, et al. Degenerative mitral stenosis: unmet need for percutaneous interventions. *Circulation*. 2016;133(16):1594-604.
26. Shah PM. Echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994;7(3 Pt 1):286-93.
27. Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A, et al. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(11):1078-88.
28. Thavendiranathan P, Phelan D, Collier P, Thomas JD, Flamm SD, Marwick TH. Quantitative assessment of mitral regurgitation: how best to do it. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2012;5(11):1161-75.
29. Cawley PJ, Hamilton-Craig C, Owens DS, Krieger EV, Strugnell WE, Mitsumori L, et al. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):48-57.
30. Cavalcante JL, Kusnuse K, Obuchowski NA, Jellis C, Griffin BP, Flamm SD, et al. Prognostic impact of ischemic mitral regurgitation severity and myocardial infarct quantification by cardiovascular magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; Dec 18 pii: S1936-878X(19)31026-5.
31. Uretsky S, Argulian E, Narula J, Wolff SD. Use of cardiac magnetic resonance imaging in assessing mitral regurgitation: current evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(5):547-63.
32. Uretsky S, Argulian E, Supariwala A, Marcolli L, Koulgiannis K, Aldaia L, et al. A comparative assessment of echocardiographic parameters for determining primary mitral regurgitation severity using magnetic resonance imaging as a reference standard. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(9):992-9.
33. Krivokapich J, Child JS, Dadourian BJ, Perloff JK. Reassessment of echocardiographic criteria for diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1988;61(1):131-5.
34. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferré M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1989;320(16):1031-6.
35. Boudoulas H, Kolibash AJ Jr, Baker P, King BD, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J*. 1989;118(4):796-818.
36. Avierinos J-F, Gersh BJ, Melton III LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002;106(11):1355-61.
37. Grigioni F, Benfari G, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, Avierinos J-F, Bursi F, et al. Long-term implications of atrial fibrillation in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):264-74.
38. Grigioni F, Avierinos J-F, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):84-92.
39. Rosa VEE, Fernandes JRC, Lopes ASdSA, Accorsi TAD, Tarasoutchi F. Recommendation of early surgery in primary mitral regurgitation: pros and cons. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(2):173-5.
40. Moss RR, Humphries KH, Gao M, Thompson CR, Abel JG, Fradet G, et al. Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis. *Circulation*. 2003;108(10\_suppl\_1):II-90-II-7.
41. Flameng W, Herijgers P, Bogaerts K. Recurrence of mitral valve regurgitation after mitral valve repair in degenerative valve disease. *Circulation*. 2003;107(12):1609-13.
42. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Orszulak TA, Schaff HV, Bailey KR, et al. Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. *Circulation*. 1997;96(6):1819-25.
43. Thourani VH, Weintraub WS, Guyton RA, Jones EL, Williams WH, Elkabbi S, et al. Outcomes and long-term survival for patients undergoing mitral valve repair versus replacement: effect of age and concomitant coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2003;108(3):298-304.
44. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation: a multivariate analysis. *Circulation*. 1995;91(4):1022-8.
45. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, Orszulak TA, Khandheria BK, Seward JB, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1129-36.
46. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Christie D, Rakowski H. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(5):1242-9.
47. Chauvaud S, Fuzellier J-F, Berrebi A, Deloche A, Fabiani JN, Carpentier A. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001;104(Suppl\_1):I-12-I-5.
48. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, Sundt III TM, Daly RC, Mullany CJ, et al. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(3):819-26.
49. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1994;90(2):830-7.

50. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2006;113(18):2238-44.
51. Kang DH, Kim JH, Rim JH, Kim MJ, Yun SC, Song M, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;119(6):797-804.
52. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):686-94.
53. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103(13):1759-64.
54. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Maisano F, Margonato A. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(2):207-21.
55. Le Tourneau T, Richardson M, Juthier F, Modine T, Fayad G, Polge AS, et al. Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart*. 2010;96(16):1311-7.
56. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1231-48.
57. Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, Ye X, Zakow P, Sussman M, et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(6):1107-24.
58. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(6):1125-41.
59. Kim YH, Czer LS, Soukiasian HJ, De Robertis M, Magliato KE, Blanche C, et al. Ischemic mitral regurgitation: revascularization alone versus revascularization and mitral valve repair. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(6):1895-901.
60. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;2001;122(4):674-81.
61. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395-406.
62. Lodhi MU, Usman MS, Siddiqi TJ, Khan MS, Khan MAA, Khan SU, et al. Percutaneous Mitral Valve Repair versus Optimal Medical Therapy in Patients with Functional Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Interv Cardiol*. 2019 Apr 21;2019:27531-46.
63. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18.
64. Kamperidis V, van Wijngaarden SE, van Rosendaal PJ, Kong WKF, Regeer MV, van der Kleij F, et al. Mitral valve repair for secondary mitral regurgitation in non-ischaemic dilated cardiomyopathy is associated with left ventricular reverse remodelling and increase of forward flow. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(2):208-15.
65. AATS Ischemic Mitral Regurgitation Consensus., Kron I, LaPar D, Acker M, Adams D, Ailawadi G, et al. 2016 Update to The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(5):e97-e114.
66. Tatum JM, Bowdish ME, Mack WJ, Quinn AM, Cohen RG, Hackmann AE, et al. Outcomes after mitral valve repair. A single-center 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):822-30.
67. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1619-27.
68. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-306.
69. Daimon M, Shiota T, Gillinov AM, Hayase M, Ruel M, Cohn WE, et al. Percutaneous mitral valve repair for chronic ischemic mitral regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiographic study in an ovine model. *Circulation*. 2005;111(17):2183-9.
70. Obadia J-F, Armoiry X, Iung B, Lefevre T, Mewton N, Messika-Zeitoun D, et al. The MITRA-FR study: design and rationale of a randomised study of percutaneous mitral valve repair compared with optimal medical management alone for severe secondary mitral regurgitation. *EuroIntervention*. 2015;10(11):1354-60.
71. Naoum C, Blanke P, Cavalcante JL, Leipsic J. Cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of mitral and tricuspid valve disease: implications for transcatheter interventions. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005331.
72. Alkhouli M, Wolfe S, Alqahtani F, Aljohani S, Mills J, Gnegy S, et al. The feasibility of transcatheter edge-to-edge repair in the management of acute severe ischemic mitral regurgitation. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2017;10(5):529-31.
73. Rosa VEE, Lopes ASDSA, Accorsi TAD, Lemos PA. Is heart team fundamental to aortic stenosis transcatheter treatment? *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(5):e55.
74. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1202-13.
75. Cowell S, Newby D, Burton J, White A, Northridge D, Boon N, et al. Aortic valve calcification on computed tomography predicts the severity of aortic stenosis. *Clin Radiol*. 2003;58(9):712-6.
76. Messika-Zeitoun D, Aubry M-C, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2004;110(3):356-62.
77. Kaden JJ, Freyer S, Weisser G, Willingstorfer W, Bilbal A, Pfleger S, et al. Correlation of degree of aortic valve stenosis by Doppler echocardiogram to quantity of calcium in the valve by electron beam tomography. *Am J Cardiol*. 2002;90(5):554-7.
78. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel M-A. Why and how to measure aortic valve calcification in patients with aortic stenosis. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1835-48.
79. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010;31(3):281-9.
80. Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis*. 2008;17(1):81-8.
81. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123(8):887-95.
82. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart*. 2010;96(18):1463-8.
83. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37(34):2645-57.
84. Dumesnil JG, Pibarot P. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis in patients with normal ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(5):524-30.

# Atualização

85. Rosa VEE, Accorsi TAD, Fernandes JRC, Lopes ASdSA, Sampaio RO, Tarasoutchi F. Low-flow aortic stenosis and reduced ejection fraction: new insights. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1):82-5.
86. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol.* 1995;75(2):191-4.
87. Cueff C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart.* 2011;97(9):721-6.
88. Zusman O, Pressman GS, Banai S, Finkelstein A, Topilsky Y. Intervention versus observation in symptomatic patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2018;11(9):1225-32.
89. Carter Storch R, Møller JE, Christensen NL, Irmukhadenov A, Rasmussen LM, Pecini R, et al. Postoperative reverse remodeling and symptomatic improvement in normal-flow low-gradient aortic stenosis after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(12):e006580.
90. Takagi H, Hari Y, Kawai N, Kuno T, Ando T, Group A. Meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation for bicuspid versus tricuspid aortic valves. *J Cardiol.* 2019;74(1):40-8.
91. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343(9):611-7.
92. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95(9):2262-70.
93. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005;111(24):3290-5.
94. Rahimtoola SH. Valvular heart disease: a perspective on the asymptomatic patient with severe valvular aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2008;29(14):1783-90.
95. Dal Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(16):1279-92.
96. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction: prognostic indicators. *Circulation.* 1997;95(10):2395-400.
97. Amato M, Moffa P. Prognosis of asymptomatic aortic valve stenosis evaluated with exercise test. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(4):251-5.
98. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2005;26(13):1309-13.
99. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-31.
100. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20.
101. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Outcomes in the randomized CoreValve US pivotal high risk trial in patients with a Society of Thoracic Surgeons risk score of 7% or less. *JAMA Cardiol.* 2016;1(8):945-9.
102. Reardon MJ, Adams DH, Coselli JS, Deeb GM, Kleiman NS, Chetcuti S, et al. Self-expanding transcatheter aortic valve replacement using alternative access sites in symptomatic patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2869-76. e7.
103. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1972-81.
104. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(2):113-21.
105. Souza ALS, Salgado CG, Mourilhe-Rocha R, Mesquita ET, Lima LCLC, Mattos ND, et al. Transcatheter aortic valve implantation and morbidity and mortality-related factors: a 5-year experience in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(6):519-27.
106. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the TOPAS-TAVI registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(12):1297-308.
107. Tchetché D, Dumonteil N, Sauguet A, Descoutures F, Luz A, Garcia O, et al. Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population. *EuroIntervention.* 2010;5(6):659-65.
108. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I-240-I-5.
109. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
110. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98.
111. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J.* 2011;32(2):198-204.
112. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ertori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011;123(3):299-308.
113. Webb JC, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007;116(7):755-63.
114. Blackman DJ, Saraf S, McCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, et al. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):537-45.
115. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):546-53.
116. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation.* 2019;139(4):2714-23.
117. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1706-15.
118. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-705.
119. Serruys PW, Modolo R, Reardon M, Miyazaki Y, Windecker S, Popma J, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention.* 2018;14(8):877-83.

120. Siontis GC, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3143-53.
121. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation*. 1990;82(1):124-39.
122. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):747-56.
123. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):82-90.
124. Thourani VH, Ailawadi G, Szeto WY, Dewey TM, Guyton RA, Mack MJ, et al. Outcomes of surgical aortic valve replacement in high-risk patients: a multiinstitutional study. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(1):49-56.
125. Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2002;105(15):1746-50.
126. Carabello BA. Timing of valve replacement in aortic stenosis: moving closer to perfection. *Circulation*. 1997;95(9):2241-3.
127. Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ, Baribeau YR, Leavitt BJ, DiScipio AW, et al. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation*. 2009;120(11 Suppl): S127-S33.
128. Brinkman WT, Hoffman W, Dewey TM, Culica D, Prince SL, Herbert MA, et al. Aortic valve replacement surgery: comparison of outcomes in matched sternotomy and PORT ACCESS groups. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(1):131-5.
129. Kuntz RE, Tosteson AN, Berman AD, Goldman L, Gordon PC, Leonard BM, et al. Predictors of event-free survival after balloon aortic valvuloplasty. *N Engl J Med*. 1991;325(1):17-23.
130. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986;327(8472):63-7.
131. Block PC, Palacios IF. Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. *Am J Cardiol*. 1988;62(10):760-3.
132. Kapadia SR, Goel SS, Yuksel U, Agarwal S, Pettersson G, Svensson LG, et al. Lessons learned from balloon aortic valvuloplasty experience from the pre-transcatheter aortic valve implantation era. *J Interv Cardiol*. 2010;23(5):499-508.
133. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Maalouf J, Tribouilloy C, Mahoney DW, Tajik AJ, et al. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic patients with aortic regurgitation: a prospective study. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2008;1(1):1-11.
134. Myerson SG, d'Arcy J, Mohiaddin R, Greenwood JP, Karamitsos TD, Francis JM, et al. Aortic regurgitation quantification using cardiovascular magnetic resonance: association with clinical outcome. *Circulation*. 2012;126(12):1452-60.
135. Fox ER, Wilson RS, Penman AD, King JJ, Towery JG, Butler KR, et al. Epidemiology of pure valvular regurgitation in the large middle-aged African American cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am Heart J*. 2007;154(6):1229-34.
136. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3515-22.
137. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos J-F, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation*. 2002;106(21):2687-93.
138. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, Sampaio RO, Rossi EG, Pomerantzeff P, et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1316-24.
139. 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.
140. Weber M, Hausen M, Arnold R, Moellmann H, Nef H, Elsaesser A, et al. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):321-7.
141. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):278-87.
142. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):1012-7.
143. 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.
144. Goswami KC, Rao MB, Dev V, Shrivastava S. Juvenile tricuspid stenosis and rheumatic tricuspid valve disease: an echocardiographic study. *Int J Cardiol*. 1999;72(1):83-6.
145. Hauck AJ, Freeman DP, Ackermann DM, Danielson GK, Edwards WD. Surgical pathology of the tricuspid valve: a study of 363 cases spanning 25 years. *Mayo Clinic Proc*. 1988 sep;63(9):551-63.
146. Daniels SJ, Mintz GS, Kotler MN. Rheumatic tricuspid valve disease: two-dimensional echocardiographic, hemodynamic, and angiographic correlations. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):492-6.
147. Kulkarni SK, Moorthy N, Ramalingam R. Valvular heart disease in Antiphospholipid antibody syndrome: Isolated Tricuspid stenosis. *Echocardiography*. 2019;36(3):598-601.
148. Bhardwaj R, Sharma R. Balloon dilatation of isolated severe tricuspid valve stenosis. *Indian Heart J*. 2015;67:578-580.
149. Rodés-Cabau J, Taramasso M, T O'Gara P. Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. *Lancet*. 2016;388(10058):2431-42.
150. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic types of tricuspid regurgitation: characteristics and prognostic implications. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):491-9.
151. Topilsky Y, Maltais S, Inojosa JM, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar;12(3):433-42.
152. Wang N, Fulcher J, Abeyesuriya N, McGrady M, Wilcox I, Celermajer D, et al. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(5):476-84.
153. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1185-94.
154. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YN, Bennett CE, Stulak JM, et al. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2953-60.
155. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, Healy EW, Picard MH, Sundt III TM, et al. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):715-25.

# Atualização

156. Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, Braun D, Schofer J, Yzeiraj E, et al. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge MitraClip technique. *Circulation*. 2017;135(19):1802-14.
157. Oliveira DC, Oliveira CG. The Forgotten, Not Studied or Not Valorized Tricuspid Valve: The Transcatheter Revolution Is Coming. *Cardiol Res*. 2019;10(4):199-206
158. Asmarats L, Puri R, Latib A, Navia JL, Rodés-Cabau J. Transcatheter tricuspid valve interventions: landscape, challenges, and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(25):2935-56.
159. Al. 2010;Taweel A, Almahmoud MF, Khairandish Y, Ahmad M. Degenerative mitral valve stenosis: Diagnosis and management. *Echocardiography*. 2019;36(10):1901-9.
160. Gotzmann M, Mügge A, Bojara W. Transcatheter aortic valve implantation for treatment of patients with degenerated aortic bioprostheses—valve-in-valve technique. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2010;76(7):1000-6.
161. Webb JG, Wood DA, Ye J, Gurvitch R, Masson J-B, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*. 2010;121(16):184-57.
162. Tabata N, Sinning J-M, Kaikita K, Tsujita K, Nickenig G, Werner N. Current status and future perspective of structural heart disease intervention. *J Cardiol*. 2020;74(1):1-12.
163. Venneri L, Khattar RS, Senior R. Assessment of complex multi-valve disease and prosthetic valves. *Heart Lung Circ*. 2019;28(9):1436-46.
164. Leal MT, Passos LSA, Guarçoni FV, Aguiar JMdS, Silva RBRd, Paula TMNd, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Mar 14;52:e20180041
165. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic heart disease worldwide: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(12):1397-416.
166. Task Force members ATF, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
167. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2584-614.
168. Members WC, Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121(22):2509-43.
169. Gilard M, Cornily J-C, Pennec P-Y, Joret C, Le Gal G, Mansourati J, et al. Accuracy of multislice computed tomography in the preoperative assessment of coronary disease in patients with aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):2020-4.
170. Manghat N, Morgan-Hughes G, Broadley A, Undy M, Wright D, Marshall A, et al. 16-detector row computed tomographic coronary angiography in patients undergoing evaluation for aortic valve replacement: comparison with catheter angiography. *Clin Cardiol*. 2006;61(9):749-57.
171. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Kluijn J, Weustink AC, Pugliese F, et al. Pre-operative computed tomography coronary angiography to detect significant coronary artery disease in patients referred for cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1658-65.
172. Dangas GD, Tijssen JG, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(2):120-9.
173. Maes F, Stabile E, Ussia GP, Tamburino C, Pucciarelli A, Masson JB, et al. Meta-analysis comparing single versus dual antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2018;122(2):310-5.
174. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*. 2017;389(10087):2383-92.
175. Duraes AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, e Albuquerque FP, de Bulhões FV, de Souza Fernandes AM, et al. Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: DAWA pilot study. *Drugs R D*. 2016;16(2):149-54.
176. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14.
177. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
178. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331-9.
179. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134(8):589-98.
180. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1372-82.
181. Kim JY, Kim S-H, Myong J-P, Kim YR, Kim T-S, Kim J-H, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1123-31.
182. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Int J Cardiol*. 2016 Apr 15;209:181-3.
183. de Lara Lavitola P, Sampaio RO, de Oliveira WA, Bôer BN, Tarasoutchi F, Spina CS, et al. Warfarin or aspirin in embolism prevention in patients with mitral valvulopathy and atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(6):749-55.
184. Biteker M, Altun I, Basaran O, Dogan V, Yildirim B, Ergun G. Treatment of prosthetic valve thrombosis: current evidence and future directions. *J Clin Med Res*. 2015;7(12):93-6.
185. Castilho F, De Sousa M, Mendonça A, Ribeiro A, Cáceres-Lóriga F. Thrombolytic therapy or surgery for valve prosthesis thrombosis: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(8):1218-28.
186. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119(11):1541-51.
187. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(2):113-25.
188. Martin JM, Green M. Group A streptococcus. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006;17(3):140-8.
189. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Dis Disord*. 2005;5(1):11.

190. Beggs S, Peterson G, Tompson A, editors. Antibiotic use for the prevention and treatment of rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. Report for the 2nd Meeting of World Health Organization's Subcommittee of the Expert Committee of the Selection and Use of Essential Medicines. Washington; 2008.
191. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):1048-57.
192. Gerber MA. Antibiotic resistance in group A streptococci. *Pediatr Clin*. 1995;42(3):539-51.
193. Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M, et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 21(4):297-303.
194. Lue H-C, Wu M-H, Wang J-K, Wu F-F, Wu Y-N. Three-versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics*. 1996;97(6):984-8.
195. Oran B, Taştekin A, Karaaslan S, Baş L, Ayçiçek A, Çeri A, et al. Prophylactic efficiency of 3-weekly benzathine penicillin G in rheumatic fever. *Indian J Pediatr*. 2000;67(3):163-7.
196. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005;366(9480):155-68.
197. Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002227.
198. Meira ZMA, Mota CdCC, Tonelli E, Nunan EA, Mitre AMMC, Moreira NSdPC. Evaluation of secondary prophylactic schemes, based on benzathine penicillin G, for rheumatic fever in children. *J Pediatr*. 1993;123(1):156-8.
199. Coonan KM, Kaplan EL. In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(7):630-5.
200. Seppälä H, Nissinen A, Järvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med*. 1992;326(5):292-7.
201. Okell C, Elliott MB. Bacteraemia and Oral Sepsis with Special Reference to the Aetiology of Subacute Endocarditis. *Lancet*. 1935;226(5851):869-72.
202. Roberts G, Gardner P, Longhurst P, Black A, Lucas V. Intensity of bacteraemia associated with conservative dental procedures in children. *Br Dental J*. 2000;188(2):95-8.
203. Glauser M, Bernard J, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis*. 1983;147(3):568-75.
204. Seymour R, Lowry R, Whitworth J, Martin M. Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis; time for a rethink? *Br Dental J*. 2000;189(11):610-6.
205. Lucas V, Roberts G. Odontogenic bacteremia following tooth cleaning procedures in children. *Pediatr Dent* 2000;22(2):96-100.
206. Al-Karaawi Z, Lucas V, Gelbier M, Roberts G. Dental procedures in children with severe congenital heart disease: a theoretical analysis of prophylaxis and non-prophylaxis procedures. *Heart*. 2001;85(1):66.
207. Roberts G, Lucas V, Omar J. Bacterial endocarditis and orthodontics. *J R Coll Surg Edinb*. 2000;45(3):141-5.
208. Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: A review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(5):317-25.
209. Drangsholt MT. A new causal model of dental diseases associated with endocarditis. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):184-96.
210. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 2008. [Cited in 2019 May 20] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656971>
211. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015;385(9974):1219-28.
212. Armstrong ML, DeBoer S, Cetta F. Infective endocarditis after body art: a review of the literature and concerns. *J Adolesc Health*. 2008;43(3):217-25.
213. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
214. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American heart association: a guideline from the American heart association rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease committee, council on cardiovascular disease in the young, and the council on clinical cardiology, council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation*. 2007;116(15):1736-54.
215. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation*. 2000;102(23):2842-8.
216. van Hagen IM, Thorne SA, Taha N, Youssef G, Elnagar A, Gabriel H, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: results from the registry of pregnancy and cardiac disease. *Circulation*. 2018;137(8):806-16.
217. Avila WS, Rossi EC, Ramires JAF, Grinberg M, Bortolotto MRL, Zugaib M, et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*. 2003;26(3):135-42.
218. Sliwa K, Johnson MR, Zilla P, Roos-Hesselink JW. Management of valvular disease in pregnancy: a global perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1078-89.
219. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Kardiol Pol (Polish Heart Journal)*. 2019;77(3):245-326.
220. World Health Organization. (WHO) Health Worker Role in Providing Safe Abortion Care and Post Abortion Contraception. Geneva; 2015.
221. Poli MEH, Mello CR, Machado RB, Pinho Neto JS, Spinola PC, Tomas C, et al. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. *Femina*. 2009;37(9):459-92.

# Posicionamento – Protocolo de Reconexão dos Serviços de Cardiologia com os Pacientes Durante a Pandemia de COVID-19 – 2020

**Statement – Protocol for the Reconnection of Cardiology Services with Patients During the COVID-19 Pandemic – 2020**

**Realização:** Sociedade Brasileira de Cardiologia

**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:** Marcio Sommer Bittencourt,<sup>1</sup> Giuliano Generoso,<sup>2</sup> Pedro Henrique M. Craveiro de Melo,<sup>2</sup> Driele Peixoto,<sup>3</sup> Érique José Farias Peixoto de Miranda,<sup>4</sup> Evandro Tinoco Mesquita,<sup>5,6</sup> Andréa Araujo Brandão,<sup>7</sup> José Francisco Kerr Saraiva,<sup>8</sup> Silvio Henrique Barberato,<sup>9</sup> Fernando Bacal,<sup>10,11</sup> Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes<sup>12</sup>

Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP),<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sírio Libanês,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP),<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

Bayer Pharmaceuticals SA,<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal Fluminense (UFF),<sup>5</sup> Niterói, RJ – Brasil

Centro de Ensino e Treinamento Edson de Godoy Bueno / UHC,<sup>6</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCM/UERJ),<sup>7</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Sociedade Campineira de Educação e Instrução,<sup>8</sup> Campinas, SP – Brasil

CardioEco Centro de Diagnóstico Cardiovascular,<sup>9</sup> Curitiba, PR – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>10</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,<sup>11</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Alberto Wanderley,<sup>12</sup> João Pessoa, PB – Brasil

### Este posicionamento deverá ser citado como:

Bittencourt MS, Generoso G, Melo PHMC, Peixoto D, Miranda EJFP, Mesquita ET, et al. Posicionamento – Protocolo de Reconexão dos Serviços de Cardiologia com os Pacientes Durante a Pandemia de COVID-19 – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):776-799

**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

## Posicionamento – Protocolo de Reconexão dos Serviços de Cardiologia com os Pacientes Durante a Pandemia de COVID-19 – 2020

O relatório abaixo lista as declarações de conflito de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento desta diretriz, 2020.

| Especialista                           | Tipo de relacionamento com a indústria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Andréa Araujo Brandão                  | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <p>- Servier: Palestras</p> <p>- Libbs: Hipertensão arterial</p> <p>- Novartis: Insuficiência cardíaca</p> <p>- EMS: Hipertensão arterial</p> <p>- Sandoz: Hipertensão arterial</p> <p>- Abbott: Hipertensão arterial</p> <p>OUTROS RELACIONAMENTOS:</p> <p>FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <p>- Servier: Hipertensão arterial</p> |
| Driele Peixoto                         | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Érique José Farias Peixoto de Miranda, | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:w</p> <p>- Bayer: Xarelto</p> <p>OUTROS RELACIONAMENTOS</p> <p>VÍNCULO EMPREGATÍCIO COM A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS, ASSIM COMO SE TEM RELAÇÃO VÍNCULO EMPREGATÍCIO COM OPERADORAS DE PLANOS DE SAÚDE OU EM AUDITORIAS MÉDICAS (INCLUINDO MEIO PERÍODO) DURANTE O ANO PARA O QUAL VOCÊ ESTÁ DECLARANDO:</p> <p>- Bayer</p>                                                                                                                                                              |
| Evandro Tinoco Mesquita                | <p>OUTROS RELACIONAMENTOS</p> <p>VÍNCULO EMPREGATÍCIO COM A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS, ASSIM COMO SE TEM RELAÇÃO VÍNCULO EMPREGATÍCIO COM OPERADORAS DE PLANOS DE SAÚDE OU EM AUDITORIAS MÉDICAS (INCLUINDO MEIO PERÍODO) DURANTE O ANO PARA O QUAL VOCÊ ESTÁ DECLARANDO:</p> <p>- UnitedHealth Group</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Fernando Bacal                         | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS</p> <p>- Novartis: Entresto</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Giuliano Generoso                      | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| José Francisco Kerr Saraiva            | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## Posicionamento

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Marcio Sommer Bittencourt          | <p>DECLARAÇÃO FINANCEIRA</p> <p>A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sanofi: Pesquisa</li><li>- EMS: Palestras</li></ul> <p>Novo Nordisk: Palestras</p> <p>C - FINANCIAMENTO DE PESQUISA (PESSOAL), CUJAS RECEITAS TENHAM SIDO PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sanofi: Pesquisa</li></ul> |
| Pedro Henrique M. Craveiro de Melo | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Silvio Henrique Barberato          | Nada a ser declarado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## Sumário

|                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>1. Introdução e Conceitos Gerais</b>                                                                          | 779 |
| <b>2. Perfis do Atendimento, Clínico do Paciente e do Ambiente de Atendimento</b>                                | 781 |
| a. Orientações Gerais Aplicáveis a Todos os Ambientes de Atendimento                                             | 781 |
| b. Definição do Perfil de Atendimento Cardiológico Quanto à sua Urgência                                         | 782 |
| c. Definição do Perfil Clínico do Paciente (Status para COVID-19)                                                | 782 |
| d. Definição do Ambiente de Atendimento                                                                          | 783 |
| <b>3. Medidas de Prevenção e Isolamento COVID-19</b>                                                             | 783 |
| a. Medidas de Prevenção-Padrão                                                                                   | 784 |
| b. Medidas de Prevenção contra Contato + Gotículas                                                               | 784 |
| c. Medidas de Prevenção contra Contato + Aerossóis                                                               | 784 |
| d. Recomendação de EPI de Acordo com a Complexidade dos Procedimentos e o Perfil Clínico do Paciente             | 785 |
| e. Limpeza e Desinfecção de Superfícies                                                                          | 786 |
| <b>4. Estratégia de Abordagem no Contexto do Ambiente de Atendimento</b>                                         | 786 |
| a. Ambiente de Atendimento Presencial                                                                            | 786 |
| b. Atendimento Via Telemedicina                                                                                  | 787 |
| c. Acompanhamento Remoto                                                                                         | 787 |
| <b>5. Estratégia de Abordagem no Contexto dos Exames Não Invasivos</b>                                           | 787 |
| a. Métodos Gráficos em Cardiologia                                                                               | 787 |
| b. Teste de Esforço                                                                                              | 788 |
| c. Ecocardiograma                                                                                                | 788 |
| d. Ecocardiograma Transtorácico                                                                                  | 788 |
| e. Ecocardiograma Transesofágico                                                                                 | 788 |
| f. Ecocardiograma de Estresse                                                                                    | 789 |
| g. Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética do Coração                                                 | 790 |
| h. Medicina Nuclear                                                                                              | 790 |
| <b>6. Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista</b>                                                            | 791 |
| a. Procedimentos Eletivos                                                                                        | 791 |
| b. Procedimentos de Urgência e Emergência                                                                        | 793 |
| <b>7. Eletrofisiologia</b>                                                                                       | 794 |
| a. Procedimentos Eletivos                                                                                        | 794 |
| b. Procedimentos de Urgência e Emergência                                                                        | 794 |
| <b>8. Considerações Especiais Acerca dos Pacientes Envolvidos no Transplante Cardíaco</b>                        | 794 |
| <b>9. Orientações ao Paciente com Fatores de Risco para Infecção por SARS-CoV-2 e suas Repercussões Clínicas</b> | 795 |
| <b>10. Segurança dos Pacientes e Profissionais de Saúde na Pandemia</b>                                          | 796 |
| a. Segurança Física                                                                                              | 796 |
| b. Segurança Legal                                                                                               | 797 |
| c. Segurança Psicológica                                                                                         | 798 |
| d. Segurança Econômica                                                                                           | 798 |
| e. Segurança Informacional                                                                                       | 798 |
| <b>11. Suplemento A</b>                                                                                          | 798 |
| <b>Referências</b>                                                                                               | 799 |

## 1. Introdução e Conceitos Gerais

A pandemia resultante da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), denominada COVID-19, teve início em Wuhan, na China, em dezembro de 2019.<sup>1,2</sup> Já acometeu milhões de pessoas em todo o mundo, resultando em centenas de milhares de mortes.

A transmissão do vírus ocorre principalmente de pessoa a pessoa<sup>1,2</sup> de forma direta pelas vias respiratórias ou pelo contato indireto com superfícies e objetos contaminados. As infecções respiratórias acontecem através da transmissão de gotículas contendo vírus ( $> 5 \mu\text{m}$  com extensão aproximada de 1,5 m) ou aerossóis ( $\leq 5 \mu\text{m}$  com extensão aproximada de 8 m) exalados por indivíduos infectados.<sup>3,4</sup> Dados recentes sugerem possível transmissão pelo ar. O contato de gotículas respiratórias contaminadas, eliminadas pela respiração, fala, espirro e tosse de pessoas infectadas, com as mucosas de olhos, boca e nariz de indivíduos suscetíveis resulta na transmissão do SARS-CoV-2. Com a expansão da pandemia de COVID-19 e o rápido aumento de casos, estudos demonstraram a viabilidade do vírus no ambiente e o papel das superfícies contaminadas na transmissão hospitalar da COVID-19.<sup>5</sup> Com base na transmissão por gotículas, os Centros para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos recomendam distanciamento físico de no mínimo 1,5 m e higienização das mãos para redução da propagação do vírus.

A apresentação clínica da COVID-19 pode variar desde uma forma leve a moderada, que é mais frequente e acomete 80% dos casos, até uma mais grave, que acomete os outros 20% com quadro comparável ao que no Brasil se define como síndrome respiratória aguda grave (SRAG).<sup>6</sup> Os sintomas mais sensíveis da forma leve/moderada são tosse não produtiva e febre, que pode ou não ocorrer no momento da apresentação, ao passo que os mais específicos são alteração do olfato e do paladar.<sup>7,8</sup> A SRAG é definida como uma síndrome gripal (SG) associada a dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de  $\text{O}_2$  menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto, com taquipneia, cianose e grave acometimento pulmonar.

Devido ao potencial de disseminação do vírus, à apresentação clínica grave em uma parte dos casos e à inexistência de tratamento viral específico, ou mesmo de vacina, medidas não farmacológicas são as intervenções mais eficazes até o presente momento.<sup>9,10</sup> Essas intervenções não farmacológicas têm como objetivo reduzir a transmissão interpessoal do vírus por diminuição do contato entre infectados e suscetíveis, quer seja por aumento da distância entre as pessoas, redução da intensidade e da duração do contato, quer seja pelo uso de medidas e dispositivos físicos ou químicos que impeçam a passagem do vírus de uma pessoa para outra.

As intervenções não farmacológicas podem ser divididas em:

- Distanciamento físico: consiste no afastamento físico de no mínimo 2,0 m entre os indivíduos, tendo como exemplo o fechamento de escolas e de espaços de alta concentração de pessoas e restrição de viagens.
- Medidas de bloqueio de transmissão: higienização das mãos com água e sabão ou álcool, etiqueta da tosse e utilização de máscaras ou outras barreiras físicas de contato.

## Posicionamento

- Identificação e isolamento de casos suspeitos ou confirmados: manter os casos em isolamento individual.

- Quarentena de contatos: rastreamento ativo dos contatos do caso e instituição de isolamento social, além de observação da evolução clínica para casos suspeitos.

Infelizmente, a população sofre as repercussões dessa crise humanitária não apenas pela COVID-19, como também pelos danos colaterais associados a atrasos e redução no atendimento de outras doenças em ambiente de pronto-socorro, redução do acesso a cuidados de doenças crônicas em ambiente ambulatorial e maior exposição aos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças (sedentarismo, obesidade, ansiedade e estresse emocional). Somem-se a isso perdas econômicas, impacto psicológico e *burnout* associado à pandemia. São duas as principais circunstâncias em que ocorre essa diminuição no cuidado adequado à saúde. Primeiro, há redução de consultas médicas e exames de rotina. Essa disrupção no atendimento de pacientes crônicos pode levar a descompensação aguda de condições como hipertensão arterial, diabetes e insuficiência cardíaca. Da mesma forma, podem ser enfrentadas consequências graves relacionadas à redução da procura e à demora no atendimento hospitalar de urgência e emergência em circunstâncias como síndromes coronarianas agudas, insuficiência cardíaca aguda e acidentes vasculares encefálicos.<sup>11-13</sup>

Buscando minimizar essas adversidades, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) compilou orientações baseadas em evidências recentes, mesmo que limitadas e por vezes fundamentadas em opiniões de especialistas ou relatos preliminares, para criar um direcionamento estruturado visando à reconexão do médico com os pacientes de forma planejada na reabertura de serviços de cardiologia. Tal direcionamento tem por objetivo diminuir o risco tanto para pacientes e acompanhantes quanto para profissionais de saúde envolvidos nas atividades clínicas da Cardiologia.

As recomendações contidas neste documento são baseadas nas evidências disponíveis no momento da sua elaboração e na opinião de especialistas. O conhecimento em relação à COVID-19 evolui de forma dinâmica e rápida, logo, os protocolos para reintrodução com segurança de atendimentos médicos, procedimentos invasivos e procedimentos não invasivos estão em constante evolução e adaptação. Este projeto foi idealizado pela SBC como uma fonte de referência para seus associados. As recomendações apresentadas, contudo, não devem ser usadas como única base para a definição de protocolos locais, devendo outras fontes atualizadas ser consideradas à medida que o conhecimento na área evolui.

O presente posicionamento busca alinhar as seguintes demandas:

- Minimizar o risco de transmissão do SARS-CoV-2 entre pacientes, profissionais de saúde e outros envolvidos no atendimento.

- Identificar precocemente casos suspeitos de COVID-19 e implementar procedimento de triagem para atribuir níveis adequados de atendimento, reduzir o risco de complicações da COVID-19 e das doenças cardiovasculares presentes, assim como diminuir o risco de transmissão.

- Fornecer informações sobre cuidados relacionados à COVID-19 de maneira segura e confiável para pacientes e profissionais de saúde.

- Reduzir os impactos negativos nos pronto-atendimentos e internações hospitalares pela falta do tratamento ambulatorial de condições pré-existent.

- Otimizar a utilização de equipamento de proteção individual (EPI).

Assim, para promover atendimento de excelência, mantendo a segurança do profissional de saúde e do paciente com doença cardiovascular, devemos admitir as seguintes premissas:

- Como a apresentação clínica é variável, a definição da presença ou ausência de infecção por SARS-CoV-2 pode não ser possível apenas com a avaliação clínica inicial. Protocolos claros de triagem devem ser utilizados para minimizar o risco de pacientes suspeitos circularem no ambiente de saúde, salvo para atendimento de urgência ou emergência. Caso necessária, essa circulação deve acontecer com o menor risco de contaminação possível.

- Todos os profissionais de saúde devem ser continuamente treinados com relação a boas práticas, protocolos institucionais e fluxogramas de atendimento.

- Os atendimentos de emergência devem seguir o mesmo protocolo dos cuidados com pacientes com COVID-19 confirmada/suspeita, pois não é possível descartar COVID-19 em tempo hábil para o atendimento adequado, que deve continuar disponível em sua capacidade total.

- Os procedimentos eletivos e semi-eletivos serão retomados após planejamento, em menor escala do que sua capacidade prévia, com reavaliação contínua de comitê diretor responsável, sempre respeitando as autorizações e eventuais restrições à circulação, com abertura de serviços médicos definida pelas autoridades competentes.

- As rotas de acesso aos equipamentos diagnósticos devem ser destacadas para os serviços de transporte e indicadas para pacientes e demais funcionários que não pertençam ao setor médico de atendimento com o objetivo de minimizar o contato entre profissionais da saúde e pacientes e a sua exposição. Para pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 em que o exame ou procedimento seja necessário, os fluxos e as rotas de atendimento, bem como as áreas de espera correspondentes, devem ser separados das vias normais do paciente sem suspeita de infecção por SARS-CoV-2.

- Redução do fluxo de pessoal e da exposição da equipe (profissionais administrativos da recepção, profissionais de higiene, profissionais de saúde).

Finalmente, para hierarquização dos fluxos de atendimento nas diversas áreas da assistência médica em cardiologia, é necessário definir o perfil clínico do paciente, a proximidade física do paciente com a equipe de saúde e o tipo de contato durante o atendimento, além do nível de urgência para o tratamento da doença cardíaca.

O momento da reintrodução do atendimento em cardiologia deve estar alinhado com as políticas institucionais e seguir as recomendações das autoridades competentes. Considerações importantes incluem a incidência local de

pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e a tendência do número de casos, bem como recursos institucionais disponíveis, incluindo instalações, recursos humanos e cadeias de suprimento de EPI. Por exemplo, pode ser necessária a suspensão temporária de atendimentos eletivos se o estoque de EPI estiver limitado, a fim de evitar o desabastecimento do atendimento de urgência e emergência.

À medida que as regiões do país caminham para situação de controle da epidemia de COVID-19 após o impacto transformador imposto aos serviços de saúde, tais orientações poderão sofrer flexibilização regionalizada. Além disso, o acompanhamento de casos de pacientes e prestadores de serviço é crucial para a identificação da progressão de possível transmissão local e necessidade de aumento do nível de resposta dentro de instituições médicas, particularmente as que possuem leitos de internação. Portanto, é essencial que a comunidade médica permaneça vigilante e atenta ao caráter dinâmico das recomendações tanto na esfera estadual ou municipal como até mesmo dentro de seu consultório, clínica ou instituição hospitalar.

## 2. Perfis do Atendimento, Clínico do Paciente e do Ambiente de Atendimento

### a. Orientações Gerais Aplicáveis a Todos os Ambientes de Atendimento

Para obter êxito na retomada das atividades, é essencial que todo serviço de atendimento médico defina um plano local elaborado com participação ativa dos membros da equipe médica, dos profissionais com experiência no controle de infecções e segurança do paciente e de demais profissionais de saúde envolvidos na prática assistencial. Assim, destacamos um plano de medidas iniciais aplicável a todos os níveis de atendimento.

- Iniciar o retorno às atividades com capacidade reduzida, por exemplo algo próximo de 25% da capacidade máxima pré-pandemia, permitindo a implementação controlada das intervenções e a avaliação do fluxo de atendimento. Após constatação de que o fluxo ocorre de forma adequada, pode-se realizar o aumento escalonado no volume de atendimentos. No entanto, não há expectativa de que o fluxo atinja volumes pré-pandemia durante o período de flexibilização em razão das adaptações necessárias. Deve-se considerar esse aspecto dentro do potencial impacto na sustentabilidade financeira do serviço de saúde.

- Devem-se priorizar os pacientes mais sintomáticos e com doenças de maior probabilidade de descompensação nas próximas semanas ou meses, reduzindo a chance de internações e de complicações a curto e médio prazo e auxiliando no combate à sobrecarga do sistema de internação hospitalar.

- Adequar estrutura física, com o objetivo de garantir distanciamento físico, como demarcações sinalizadas no chão, associadas à utilização de barreiras físicas no ambiente, como painéis de acrílico ou vidro.

- Garantir que os suprimentos de higiene e limpeza, tais como álcool gel, lenços de papel e sabonete para as mãos, estejam prontamente disponíveis e facilmente acessíveis, além de assegurar o descarte adequado de resíduos.

- Elaborar lembretes visuais, como cartazes, placas e posters, que devem ser disponibilizados para os pacientes tanto por via digital quanto afixados na entrada do serviço e em locais estratégicos com informações principais sobre higienização das mãos, etiqueta da tosse e principais sinais e sintomas da COVID-19.

- Manter toda a equipe com uso contínuo de EPI adequado durante todo o tempo de atendimento (Figura 1).

| <br>Higienização das mãos | NÍVEL 1                                                                               | NÍVEL 2                                                                                 | NÍVEL 3                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Máscara Cirúrgica                                                                                            | ✓  | ✓  |                                                                                         |
| Óculos de proteção                                                                                           |                                                                                       | ✓  |                                                                                         |
| Avental                                                                                                      |                                                                                       | ✓  |                                                                                         |
| Luvas                                                                                                        |                                                                                       | ✓  | ✓  |
| Máscara N95/PPF2                                                                                             |                                                                                       |                                                                                         | ✓  |
| Protetor facial (Face shield)                                                                                |                                                                                       |                                                                                         | ✓  |
| Avental impermeável                                                                                          |                                                                                       |                                                                                         | ✓  |
| Gorro ou touca                                                                                               |                                                                                       |                                                                                         | ✓  |

**Figura 1** – Orientações de EPI de acordo com os níveis de risco. Para o Nível 2, os óculos de proteção podem ser substituídos por protetor facial. No Nível 3, o protetor facial é obrigatório e não pode ser substituído por óculos de proteção. Fonte adaptada: GVIMS/GGTES/ANVISA.

## Posicionamento

- Certificar-se de que todos os pacientes e acompanhantes com mais de 2 anos estejam com o rosto coberto com máscara e, para aqueles que não estejam, oferecer máscaras faciais no momento da triagem. É importante ressaltar que alguns locais de atendimento de saúde com características próprias, como hospitais, podem ter regulamentação específica que torne obrigatório o uso de máscaras cirúrgicas descartáveis. Essas especificações devem ser consideradas pelos serviços de assistência na definição de qual máscara exigir do paciente durante o atendimento.

- Para serviços médicos de maior porte com equipe de funcionários maior, deve-se definir um comitê de retomada para discussão continuada de ajustes nas intervenções e no volume de atendimento a fim de reduzir o risco de transmissão.

- No dia anterior à consulta, aplicar o Questionário de Sintomas e Exposição (Suplemento A) por meio eletrônico ou contato telefônico. Todo paciente deve preencher o questionário de sintomas por telefone (verbal) ou por via eletrônica ou impressa.

- Aferir a temperatura corporal de todos os pacientes na chegada para o atendimento.

- Caso seja necessária a realização de consulta ou exame em paciente com suspeita ou confirmação de COVID-19, deve-se reservar uma sala separada para o atendimento.

- No ambiente hospitalar, gerenciar mecanismos de barreira para os pacientes ambulatoriais, criando entradas e saídas “limpas”, ou seja, sem contato com os pacientes internados.

- Nos atendimentos de urgência e emergência (definição na seção 2b), onde não é possível realizar triagem prévia nem adiar o atendimento, aplicar de forma objetiva, após avaliação cardiológica padrão, o Questionário de Sintomas e Exposição para definir o *status* epidemiológico.

Em caso de qualquer resposta positiva ao questionário (Suplemento A):

- Assegurar que o paciente esteja usando máscara cirúrgica.

- Manter o paciente em uma sala de espera separada, com portas fechadas e, se possível, sinalizada.

- Manter distanciamento físico de 2,0 m.

- O supervisor responsável e o prestador do tratamento médico devem ser comunicados e o atendimento deve ser realizado com a utilização de EPI adequado por todos os membros da equipe.

- Serviços que ofereçam atendimento de urgência e emergência devem definir fluxo de atendimento específico de acordo com a estrutura local disponível.

### b. Definição do Perfil de Atendimento Cardiológico Quanto à sua Urgência

Para definição do protocolo de atendimento, é necessário considerar a condição clínica e a urgência do paciente atendido. Definimos aqui quatro perfis de atendimento de acordo com as características clínicas do paciente e risco de piora por adiamento do cuidado:

- Perfil A: Situação de atendimento de emergência: quando o atendimento, a avaliação e a intervenção devem ser realizados nos próximos **minutos ou horas**.

- Perfil B: Situação de atendimento de urgência: quando o atendimento, a avaliação e a intervenção devem ser realizados nos próximos **dias**.

- Perfil C: Situação de atendimento semi-eletivo: quando o atendimento, a avaliação e a intervenção devem ser realizados nas próximas **semanas**, idealmente antes de 3 meses.

- Perfil D: Situação de atendimento eletivo: quando não há necessidade de atendimento, avaliação e intervenção a curto prazo, podendo ser postergados para além de 3 meses.

A Tabela 1 detalha as principais apresentações de doenças cardiovasculares de acordo com a classificação acima.

### c. Definição do Perfil Clínico do Paciente (*Status* para COVID-19)

A apresentação clínica compatível com COVID-19 suspeita ou confirmada deve considerar a definição de SG e de SRAG conforme detalhado na Tabela 2.

O critério clínico, entretanto, não permite estabelecer a etiologia, devendo outros agentes entrar no diagnóstico diferencial, conforme evidências epidemiológicas, dos exames laboratoriais e dos achados radiológicos.

Com relação à infecção por SARS-CoV-2, o perfil clínico de um paciente pode ser classificado como:

- *Com suspeita de COVID-19*: caso suspeito de SG ou SRAG por critério clínico, radiológico ou laboratorial presuntivo.

- *Com confirmação de COVID-19 ativa*: caso suspeito de SG ou SRAG com infecção pelo SARS-CoV-2 confirmada por método laboratorial definitivo (RT-PCR para SARS-CoV-2 detectado) ou sorologia IgM E:

- Menos de 10 dias da data de início dos sintomas ou da data do exame, se assintomático; OU

- Menos de 3 dias do último sintoma relacionado à COVID-19.

- *Com confirmação de COVID-19 curada*: COVID-19 confirmada com evidências de melhora do quadro clínico, definida por ausência de febre por > 3 dias e melhora dos sintomas respiratórios (tosse, falta de ar) E:

- Pelo menos de 10 dias decorridos desde os primeiros sintomas; OU

- Sorologia IgG reagente com história clínica compatível com COVID-19 prévia.

- *Contato de caso suspeito ou confirmado*: aquele que esteve em contato (no trabalho, domicílio) há menos de 14 dias com indivíduo classificado em um dos três *status* acima.

- *Assintomático sem contato recente com caso*: aquele que não apresenta nenhum sintoma sugestivo de infecção por SARS-CoV-2 nos últimos 10 dias nem contato com caso suspeito ou confirmado nos últimos 14 dias.

- *Caso descartado*: Caso suspeito de SG ou SRAG sem confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2 por método laboratorial definitivo (RT-PCR para SARS-CoV-2 detectado)

**Tabela 1 – Principais apresentações clínicas de doenças cardiovasculares de acordo com a situação de urgência do atendimento**

| Situações de atendimento de emergência                                     |  |
|----------------------------------------------------------------------------|--|
| Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST                           |  |
| Síndrome coronariana aguda de alto risco                                   |  |
| Aritmia ventricular refratária                                             |  |
| FA por síndrome de pré-excitação ventricular                               |  |
| Síndromes aórticas agudas                                                  |  |
| Correções de disfunções anatômicas cardíacas levando a choque cardiogênico |  |
| Disfunção em DACM intra- ou extracorpóreo                                  |  |
| Bradiarritmias e taquiarritmias com repercussão hemodinâmica               |  |
| Tamponamento cardíaco                                                      |  |
| Edema agudo de pulmão                                                      |  |
| Situações de atendimento de urgência                                       |  |
| Síndrome coronariana aguda de moderado risco                               |  |
| Síndrome coronariana aguda de baixo risco                                  |  |
| Disfunção valvar anatomicamente importante, sintomática                    |  |
| FA e taquicardia supraventricular recorrente com repercussão clínica       |  |
| Insuficiência cardíaca descompensada classe funcional NYHA IV              |  |
| Transplante cardíaco de urgência                                           |  |
| Tumores cardíacos de alto risco                                            |  |
| Cardiopatia congênita grave, sintomática                                   |  |
| Hipertrigliceridemia grave > 1.000 mg/l                                    |  |
| Disfunção de qualquer componente de DCEI                                   |  |
| DCEI com bateria em fim de vida                                            |  |
| Situações de atendimento semi-eletivo                                      |  |
| Angina estável                                                             |  |
| Hipertensão não controlada                                                 |  |
| Insuficiência cardíaca descompensada classe funcional NYHA III             |  |
| Diabetes não controlado                                                    |  |
| Disfunção valvar anatomicamente moderada                                   |  |
| Aneurisma de aorta                                                         |  |
| Disfunção valvar anatomicamente importante, assintomática                  |  |
| Pacientes em avaliação para implante de DACM                               |  |
| Nova alteração anatômica cardíaca em paciente previamente hígido           |  |
| DCEI com bateria apresentando indicação de substituição não urgente        |  |
| Situações de atendimento eletivo                                           |  |
| Demais casos                                                               |  |

DACM: dispositivo de assistência circulatória mecânica; DCEI: dispositivo cardíaco eletrônico implantável; FA: fibrilação atrial; NYHA: New York Heart Association.

**Tabela 2 – Definição de síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave**

| Classificação                     | Características clínicas                                                               |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome gripal                   | Sintomas respiratórios, como tosse, coriza, dor de garganta, com ou sem febre*         |
| Síndrome Respiratória Aguda Grave | Saturação de O <sub>2</sub> < 95% em ar ambiente E/OU frequência respiratória ≥ 24 ipm |

\* Febre pode não estar presente em alguns casos, como idosos e imunodeprimidos. Nessas situações, a avaliação clínica deve ser levada em consideração.

durante a janela de oportunidade de diagnóstico OU confirmação laboratorial para outro agente etiológico, como vírus influenza ou vírus sincicial respiratório. Em casos de alta suspeição, pode ser necessário repetir o teste de RT-PCR em 48 horas em razão de sua sensibilidade limitada.

## d. Definição do Ambiente de Atendimento

O perfil clínico descrito acima é útil não somente para definir a urgência da realização do atendimento médico, mas também seu modelo estrutural de abordagem. Sempre que possível, o risco de exposição da equipe de saúde e do paciente e seus acompanhantes deve ser minimizado, priorizando-se o atendimento mais seguro, porém efetivo. Para isso, o ambiente de atendimento foi classificado de acordo com a distância e o tempo de contato entre o paciente e a equipe de saúde:

- *Ambiente I: Atendimento remoto*, onde não há qualquer contato físico entre o paciente e a equipe.

- *Ambiente II: Ambiente de contato moderado*, onde há contato presencial entre paciente e equipe, com curto tempo de exposição (< 15 minutos) e/ou maior distanciamento físico (> 1,5 m).

- *Ambiente III: Ambiente de contato próximo*, há contato físico entre paciente e equipe próximo ou prolongado (> 15 minutos, em ambiente fechado).

- *Ambiente IV: Contato invasivo e manipulação potencial de vias aéreas*, há contato direto com o paciente ou manipulação de vias aéreas do paciente e exposição a aerossóis.

Para tornar mais objetivo, exemplos de diversos perfis de ambiente para atendimentos cardiológicos de rotina encontram-se detalhados na Tabela 3. É importante enfatizar o estímulo à emissão de laudos/diagnósticos, sempre que possível, via acesso remoto.

## 3. Medidas de Prevenção e Isolamento COVID-19

O risco ocupacional de exposição ao SARS-CoV-2 pode ser dividido em quatro níveis: muito alto, alto, médio e baixo risco (Figura 2). A avaliação do risco ocupacional depende da distância e do tempo de contato entre o profissional e o paciente, do tipo de procedimento realizado e do seu risco de geração de aerossóis, além do perfil clínico do paciente com relação à infecção pelo SARS-CoV-2.

Dessa forma, além das precauções-padrão, as seguintes devem ser implementadas pelos serviços de saúde:

- Precauções contra contato.
- Precauções contra gotículas.
- Precauções contra aerossóis.

Alguns procedimentos que podem gerar aerossóis são: intubação ou aspiração traqueal, ventilação mecânica não invasiva, ressuscitação cardiopulmonar, ventilação manual antes da intubação, coleta de amostras nasotraqueais, broncoscopia. Para os atendimentos em que esses procedimentos são rotineiros ou potencialmente necessários, as precauções contra gotículas devem ser substituídas pelas precauções contra aerossóis.

## Posicionamento

**Tabela 3 – Classificação dos ambientes de atendimento cardiológico de acordo com o contato interpessoal**

|                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ambientes de trabalho da equipe de cardiologia</b>                                                     |
| <b>Atendimento remoto</b>                                                                                 |
| Sistemas de suporte à decisão                                                                             |
| Teleconsultoria, incluindo orientação telefônica                                                          |
| Telerregulação                                                                                            |
| Telediagnóstico e laudos à distância                                                                      |
| Teleducação                                                                                               |
| <b>Ambiente de contato moderado</b>                                                                       |
| Estacionamento (serviço de manobrista)                                                                    |
| Profissionais da recepção e equipe administrativo em geral                                                |
| Profissionais de segurança                                                                                |
| <b>Ambiente de contato próximo</b>                                                                        |
| Consultas médicas presenciais                                                                             |
| Equipe presencial em exames de medicina nuclear                                                           |
| Equipe presencial em exames de imagem (tomografia computadorizada, ressonância magnética, ecocardiograma) |
| Equipe presencial em métodos gráficos em cardiologia                                                      |
| <b>Contato invasivo e manipulação potencial de vias áreas</b>                                             |
| Oroscopia em exame físico, teste de esforço                                                               |
| Ecocardiograma transesofágico                                                                             |
| Procedimentos invasivos em eletrofisiologia                                                               |
| Procedimentos invasivos em cardiologia intervencionista                                                   |

Portanto, os EPI necessários para o atendimento de casos suspeitos ou confirmados consistem em:

### a. Medidas de Prevenção-Padrão

Instituídas para todos os pacientes e englobam:

- Higienização das mãos.
- Uso de máscara – durante a vigência da epidemia conforme detalhado abaixo para o nível 1 de EPI.

Se houver risco de exposição a sangue ou secreções:

- Uso de luvas de procedimento.
- Uso de óculos de proteção e avental.

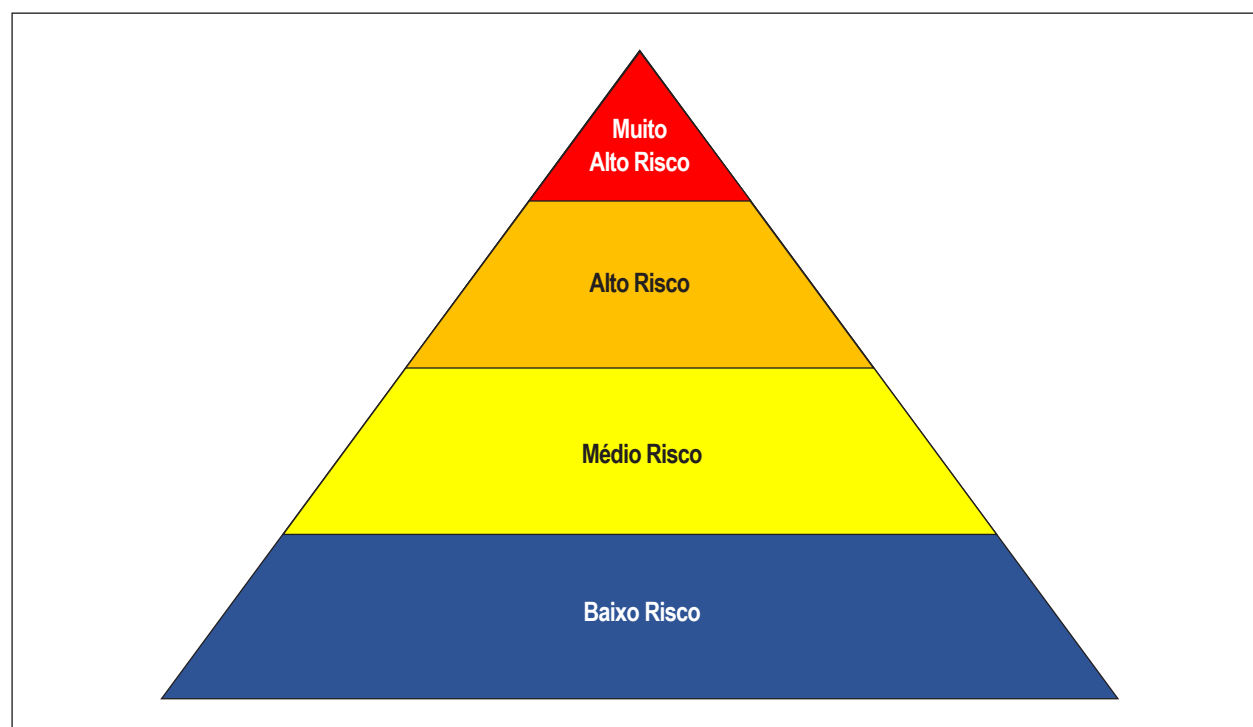
Compreendem também o descarte adequado.

### b. Medidas de Prevenção contra Contato + Gotículas

- Máscara cirúrgica.
- Óculos de proteção ou protetor facial (*face shield*).
- Avental com gramatura mínima de 30 g/m<sup>2</sup>.
- Luvas de procedimentos.

### c. Medidas de Prevenção contra Contato + Aerossóis

- Máscara N95/PPF2 ou equivalente.
- Protetor facial (*face shield*).
- Avental impermeável.
- Gorro.
- Luvas de procedimentos.



**Figura 2 – Pirâmide de risco ocupacional para COVID-19 (adaptada de Occupational Safety and Health Administration - OSHA).<sup>14</sup>**

Além dos procedimentos geradores de aerossóis, quando o paciente estiver com expectoração abundante, sangramento, vômitos ou diarreia, o profissional de saúde deve usar avental impermeável. O uso racional do EPI nos serviços de saúde é necessário e, por ser o EPI considerado um recurso finito, pode haver alteração nas recomendações de sua utilização em razão de planos de contingência durante a pandemia.

#### d. Recomendação de EPI de acordo com a Complexidade dos Procedimentos e o Perfil Clínico do Paciente Figuras 1 e 2, Tabela 4)

**Nível 1 de EPI:** Para médio risco, ambiente de contato moderado.

##### Medidas de Prevenção-Padrão

Indicadas para procedimentos NÃO invasivos quando realizados em caráter eletivo E em pacientes sem suspeita de COVID-19.

- Profissionais responsáveis por atividades que não envolvam contato a menos de 2,0 m com os pacientes poderão utilizar máscara de tecido.
- Se não for garantido o distanciamento de 2,0 m do paciente, deve-se utilizar máscara cirúrgica durante as atividades (Tabela 5).
- Instituir barreiras físicas, de forma a favorecer o distanciamento maior que 2,0 m, por exemplo, placas de acrílico e faixas no piso (Tabela 5).

**Nível 2 de EPI:** Para alto risco, ambiente de contato próximo.

##### Medidas de Prevenção contra Contato + Gotículas

Indicadas para procedimentos NÃO invasivos em caráter de emergência OU em pacientes com confirmação OU suspeita de infecção por SARS-CoV-2.

**Nível 3 de EPI:** Para muito alto risco, contato invasivo de vias aéreas.

##### Medidas de Prevenção contra Contato + Aerossóis

Indicadas para procedimentos invasivos e potencialmente geradores de aerossóis quando realizados:

- em caráter eletivo E em pacientes sem suspeita de COVID-19.
- em caráter de emergência OU em pacientes com confirmação OU suspeita de infecção por SARS-CoV-2.

Nota: Em procedimentos invasivos, substituir os EPI (luvas, aventais) por equipamento devidamente esterilizado.

Importante destacar que a máscara de tecido não é um EPI, por isso não deve ser usada por profissionais de saúde ou de apoio em situações em que haja indicação de uso de máscara cirúrgica (durante a assistência ou contato direto, a menos de 2,0 m de pacientes) ou de máscara N95/PFF2 (durante a realização de procedimentos potencialmente geradores de aerossóis).

##### e. Limpeza e Desinfecção de Superfícies

Não há recomendação diferenciada para a limpeza e a desinfecção de superfícies após o contato com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19. Porém, é fundamental que os serviços revisem os procedimentos operacionais de limpeza e desinfecção de ambientes e superfícies para garantir melhores práticas e aumento da periodicidade de limpeza.<sup>14,15,16</sup>

• Com relação aos equipamentos específicos no manejo cardiológico, todos deverão ser limpos a cada término de jornada de trabalho, ainda com os profissionais usando EPI e evitando contato com os materiais infectados.

• Monitores e superfícies de máquina de ultrassom poderão ser cobertos com filme plástico para diminuir risco de contaminação e facilitar a limpeza.

**Tabela 4 – Definição do nível de EPI a ser utilizado de acordo com o risco apresentado**

| Risco                                               | Tipo de exposição                                                                                  | Tipo de atendimento                                                                                                                 | Nível de EPI       |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Muito alto risco<br>Contato invasivo de vias aéreas | Exposição a pacientes com confirmação ou suspeita de COVID-19<br>Procedimentos que geram aerossóis | Oroscopia e oftalmoscopia<br>ETE, teste de esforço<br>Procedimentos invasivos em eletrofisiologia e em cardiologia intervencionista | Nível 3            |
| Alto risco<br>Ambiente de contato próximo           | Exposição a pacientes com confirmação ou suspeita de COVID-19                                      | Exames de medicina nuclear<br>Exames de imagem (TC, RM, ETT)<br>Métodos gráficos em cardiologia                                     | Nível 2            |
| Médio risco<br>Ambiente de contato moderado         | Contato frequente e próximo                                                                        | Profissionais da recepção<br>Staff administrativo em geral<br>Estacionamento<br>Consultas presenciais                               | Nível 1            |
| Baixo risco<br>Atendimento remoto                   | Sem contato com pacientes                                                                          | Telerregulação<br>Telediagnóstico<br>Teleducação                                                                                    | Sem EPI específico |

ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada. Para pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19, as consultas presenciais devem ser realizadas com EPI nível 2. Algumas diretrizes consideram que exames de imagem e métodos gráficos, exceto teste ergométrico, podem ser realizados somente com máscara cirúrgica, particularmente quando há baixa probabilidade de COVID-19 ativa, como quando o caso é de paciente com COVID-19 curada ou em casos sem sintomas ou contato recente e exame negativo para COVID-19 recente.

# Posicionamento

**Tabela 5 – Precauções-padrão de acordo com o distanciamento**

| Tipo de precaução                 | Padrão            |
|-----------------------------------|-------------------|
| Profissionais > 2,0 m do paciente | Máscara de tecido |
| Profissionais < 2,0 m do paciente | Máscara cirúrgica |

*A máscara de tecido não deve ser utilizada pela equipe de saúde no atendimento.*

• Após a saída do paciente com suspeita ou confirmação, realizar a limpeza/desinfecção, com saneante de uso habitual, dos equipamentos e de todas as áreas que entraram em contato com o paciente, além das áreas tocadas pelos profissionais de saúde durante o atendimento.

## 4. Estratégia de Abordagem no Contexto do Ambiente de Atendimento

### a. Ambiente de Atendimento Presencial

**Classificação: Ambiente II (contato moderado)**

**Risco: Baixo a moderado**

Os ambientes de atendimento presencial são aqueles onde os serviços de saúde são prestados no âmbito extra-hospitalar. Incluem unidades básicas de saúde, ambulatorios médicos de especialidades, ambulatorios hospitalares, clínicas e consultórios médicos. São parte essencial na resposta do sistema de saúde, já que há um potencial aumento de desfechos cardiovasculares a médio prazo em razão do déficit na assistência médica a essa população. As adaptações do protocolo de atendimento devem incluir as seguintes modificações na rotina:<sup>16</sup>

#### Agendamento

• A marcação de consultas deve ser realizada prioritariamente por meios não presenciais (telefônico ou on-line), em plataformas dedicadas ou via aplicativos de mensagens.

• Os agendamentos devem iniciar com horários espaçados e intervalos entre os atendimentos, permitindo que um paciente deixe o ambiente, incluindo a sala de espera, antes da chegada do próximo atendimento, minimizando o contato entre pacientes.

• A triagem de pacientes com sintomas respiratórios deve ser realizada no agendamento e na confirmação da consulta, utilizando questionário (Suplemento A).

• Deve-se orientar e exigir o uso de máscara pelo paciente e acompanhante independentemente da presença de sintomas ou das respostas ao questionário.

• Deve-se orientar quanto ao comparecimento ao atendimento sem acompanhante, sempre que possível. Quando estritamente necessário, indicar a aceitação de apenas um acompanhante, que também deve responder ao mesmo questionário de sintomas.

#### Estrutura Física/ Sala de Espera

• Manter os ambientes ventilados (ar condicionado com exaustão, que garanta as trocas de ar, ou manter as janelas abertas).

• Reduzir o número de pessoas da equipe da recepção que terá contato físico com o paciente.

• Utilizar barreiras físicas na recepção para reduzir contato, como placas de acrílico e demarcações no chão para distanciamento físico de no mínimo 2,0 m.

• Adicionar alertas visuais nas entradas e em locais estratégicos com instruções sobre higiene das mãos, etiqueta da tosse e sinais e sintomas suspeitos para COVID-19.

• Disponibilizar lenço descartável para higiene nasal ou etiqueta da tosse na sala de espera. Prover lixeira com acionamento por pedal para o descarte de lenços de papel.

• Disponibilizar dispensadores com preparações alcoólicas para a higiene das mãos e lavatório/pia com dispensador de sabonete líquido, suporte para papel toalha, papel toalha, lixeira com tampa e abertura sem contato manual.

• Estimular espera em ambiente aberto ou externo, respeitando o distanciamento físico de 2,0 m.

• Sinalizar distância mínima entre os assentos de 2,0 m.

• Utilizar copos descartáveis para água e café.

• Retirar objetos compartilhados, como revistas e jornais.

• Orientar higienização das mãos antes e após o preenchimento de fichas, o uso de canetas e o pagamento com cartão. Higienizar a máquina de cartão e, para facilitar o processo, a máquina poderá ser envolvida em plástico filme, sempre procedendo à higienização após cada uso.

• Fornecer máscara cirúrgica para pacientes com sintomas respiratórios e orientar o uso correto durante toda a sua permanência na unidade, caso o atendimento seja estritamente necessário. Pacientes com atendimentos eletivos ou semi-eletivos devem ser orientados a retornar ao seu domicílio para isolamento individual e investigação de COVID-19, com reagendamento para atendimento posterior. As máscaras devem ser trocadas sempre que estiverem sujas ou úmidas.

• Caso o paciente apresente sintomas respiratórios, encaminhá-lo para uma sala de isolamento ou área separada, isolada dos demais pacientes.

• Aumentar a frequência de limpeza e desinfecção do ambiente, objetos e superfícies mais tocados.

• Não há recomendação do uso de tapetes com soluções saneantes na entrada do serviço ou cabines de desinfecção, pois não têm eficácia documentada.

• Nenhum tipo de produto deve ser borrifado nos pacientes, acompanhantes ou equipe assistencial, pelo alto risco de intoxicação e falta de evidência científica para uso.

## Acompanhante

Recomendar que os pacientes compareçam sem acompanhantes.

- Caso identificada a necessidade de acompanhante para paciente com autocuidado limitado ou por outra razão, permitir presença de apenas uma pessoa não pertencente ao grupo de risco (Tabela 6).
- No dia anterior à consulta, aplicar o Questionário de Sintomas e Exposição também ao acompanhante.
- Não se recomenda a realização de consultas de pacientes que necessitem de atendimento eletivo ou semi-eletivo e que tenham acompanhantes sintomáticos ou com contato recente com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19.
- Os acompanhantes devem seguir todas as orientações e recomendações fornecidas aos pacientes.

## b. Atendimento Via Telemedicina

**Classificação:** Ambiente I (remoto)

**Risco:** Nenhum

O atendimento via telemedicina é peça fundamental no retorno racional às atividades e foi pormenorizado na *Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia - 2019*.<sup>17</sup> No contexto dessa diretriz, devemos enfatizar o conceito de teleconsulta e telemonitoramento e destacar que seu uso é recomendado, exceto em casos de urgência e emergência, onde o atendimento presencial é necessário. Além da recomendação geral para seu uso, vale salientar que o atendimento à distância deve ser preferido também quando o prestador de serviços de saúde é do grupo de risco.

- Todas as consultas médicas por telemedicina devem obrigatoriamente ocorrer via teleatendimento com sincronia de áudio e vídeo, além de equipamentos que garantam o sigilo médico do atendimento e o registro adequado da consulta em prontuário.
- A telemedicina pode ser utilizada rotineiramente para a realização de pré-consulta pelo médico, que deve avaliar a necessidade de o paciente comparecer presencialmente, definir o risco do quadro clínico, encaminhar para hospital ou mesmo resolver o caso com atendimento completo por telemedicina.
- O atendimento remoto deve ser feito preferencialmente com ferramentas de certificação digital e assinatura eletrônica, configurando originalidade das informações, bem como segurança para o médico e o paciente.

## c. Acompanhamento Remoto

**Classificação:** Ambiente I (remoto)

**Risco:** Nenhum

O telemonitoramento de sinais vitais necessários e de resultados de exames pode ocorrer por outros meios de acesso remoto. São exemplos de telemonitoramento: seguimento de sintomas na insuficiência cardíaca, níveis pressóricos, telemetria de dispositivo cardíaco eletrônico implantável. Encaixam-se no atendimento de

telemonitoramento o controle de exames laboratoriais à distância, como função renal, controle de anticoagulação etc.

O telemonitoramento pode e deve ser utilizado para acompanhamento remoto de pacientes com o objetivo de diminuir o número de consultas presenciais, reduzindo o trânsito e a mobilidade dos pacientes, sempre que possível.

## 5. Estratégia de Abordagem no Contexto dos Exames Não Invasivos

### a. Métodos Gráficos em Cardiologia

Os exames complementares que compreendem os métodos gráficos, de acordo com a proximidade entre paciente e profissional, podem ser classificados com relação ao ambiente da seguinte forma:

#### Atendimento Remoto/ à Distância

- Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA).

#### Ambiente de Contato Moderado

- Eletrocardiografia de repouso.
- Holter.
- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).

#### Ambiente de Contato Próximo

- Teste da inclinação (*Tilt-table test*).

Assim como orientado para as demais áreas da cardiologia, deve-se realizar o agendamento, por vias não presenciais, em horários programados para reduzir o número de pessoas ao mesmo tempo na sala de espera. O Questionário de Sintomas e Exposição deve ser aplicado no dia anterior ao procedimento, tanto para o paciente quanto para o acompanhante. Esse último deve estar presente apenas se imprescindível ao atendimento e não deve pertencer ao grupo de risco para infecção por SARS-CoV-2 (Tabela 6).

No contexto específico dos métodos gráficos, devem-se estimular os meios não presenciais de diagnóstico, como o acesso remoto e o telediagnóstico em tempo real, ferramentas que reduzem tanto o número de profissionais de saúde expostos como o seu tempo de contato com o paciente. Em casos em que esses exames não podem ser postergados, a orientação para a reabertura inclui:

- Emitir laudo por meio não presencial de eletrocardiograma, Holter, MAPA, MRPA.
- Dar prioridade ao uso da MRPA no lugar do MAPA, quando possível.
- Seguir os protocolos institucionais de contato e higienização/limpeza para instalação e devolução dos aparelhos de Holter e MAPA.
- Considerar outro método alternativo ao teste ergométrico para avaliar isquemia miocárdica, com associação de técnicas de imagem ao estresse farmacológico para reduzir a exposição da equipe a gotículas e aerossóis.

## Posicionamento

**Tabela 6 – Avaliação de grupo de risco para triagem dos acompanhantes**

|                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Idade > 65 anos                                                                                                             |
| Obesidade                                                                                                                   |
| Hipertensão arterial sistêmica                                                                                              |
| Diabetes mellitus                                                                                                           |
| Tabagismo                                                                                                                   |
| Insuficiência cardíaca                                                                                                      |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica                                                                                          |
| Doença renal crônica                                                                                                        |
| Anemia falciforme                                                                                                           |
| Estados de imunossupressão contínua (transplantes, infecção pelo HIV, doença oncológica, uso crônico de imunossuppressores) |
| Asma (moderada a grave)                                                                                                     |
| Doença cerebrovascular                                                                                                      |
| Gravidez                                                                                                                    |
| Doença hepática                                                                                                             |

### b. Teste de Esforço

**Classificação: Contato invasivo de vias aéreas**

**Risco: Muito alto risco**

É ferramenta importante, visto sua ampla utilização, sendo o principal método de avaliação de isquemia em diversos serviços no país. No entanto, deve-se ter cautela durante o período de transmissão comunitária sustentada, pois há maior risco de transmissão pelo aumento da frequência respiratória durante o teste, aumento da emissão de gotículas, ambiente fechado e longo tempo de permanência em sala. Portanto, exames eletivos e semi-eletivos devem ser avaliados caso a caso. Recomenda-se considerar o adiamento desse teste durante a fase de maior transmissão comunitária do SARS-CoV-2.

Ainda, nos casos raros em que o exame possa ser considerado necessário em pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2 recente, realizá-lo observando-se as precauções específicas, Nível 3 (precaução contato + aerossóis). Devido ao fato de as evidências científicas ainda serem incertas com relação a esse tipo de exposição, há a possibilidade de mudança na recomendação em futuras publicações.

Com relação ao teste de inclinação, embora haja exposição prolongada do profissional de saúde, não há aumento de trabalho respiratório, podendo-se inferir que o risco de transmissão não é tão aumentando. Assim, orienta-se precaução Nível 2.

- No caso de realização de teste ergométrico, o paciente deve permanecer com máscara cirúrgica durante toda a duração do exame.<sup>18</sup>

- Não se recomenda a presença de outras pessoas (familiares, pais, treinadores etc.) na sala de ergometria.

- Devem-se priorizar manguitos automáticos de pressão arterial sempre que disponíveis.

- As equipes de saúde devem utilizar os EPI preconizados conforme a proximidade com o paciente, precaução específica de nível 3.

- As equipes de saúde devem realizar o exame mantendo o maior distanciamento físico possível do paciente, que deve ser, no mínimo, de 2,0 m.

- Recomenda-se que a sala de ergometria seja ventilada ativamente, além de intervalo de tempo entre os testes ergométricos individuais idealmente de pelo menos 60 minutos em cada esteira para permitir tempo suficiente para a adequada higienização dos equipamentos.

- Todo o equipamento utilizado para a realização do exame deve ser adequadamente higienizado entre cada paciente avaliado.

### c. Ecocardiograma

A reabertura dos serviços de ecocardiograma deve contemplar as medidas já descritas em relação ao agendamento não presencial, ao maior intervalo entre os agendamentos, às recomendações para acompanhantes, à limpeza e higienização do ambiente e ao distanciamento físico. Em virtude da grande proximidade entre o operador responsável pelo exame e o paciente durante a aquisição das imagens, deve-se considerar o adiamento de exames eletivos e semi-eletivos durante o período de transmissão comunitária sustentada, particularmente para pacientes de grupos de risco (Tabela 7).

### d. Ecocardiograma Transtorácico (ETT)

**Classificação: Ambiente de contato próximo**

**Risco: Alto Risco**

- Na fase inicial da reabertura, agendar primeiro os exames de alta prioridade e, na sequência, os de média prioridade, conforme momento epidemiológico local e sucesso da reabertura.

- Aplicar com antecedência os questionários de sintomas e exposição e repetir a triagem antes dos procedimentos.

- Utilização de EPI adequado pela equipe.

### e. Ecocardiograma Transesofágico (ETE)

**Classificação: Contato invasivo de vias aéreas**

**Risco: Muito Alto Risco**

As considerações gerais para realização de ETE seguem os mesmos princípios descritos acima. Entretanto, são recomendadas precauções adicionais em virtude do potencial de dispersão de aerossóis relacionada a estímulo do reflexo da tosse em pacientes com via aérea não protegida, recomendando-se a utilização adequada de EPI completo e universal e higienização meticulosa da sala de exames e dos equipamentos.

Idealmente, os procedimentos que podem gerar aerossóis devem ser realizados em uma unidade de isolamento respiratório com pressão negativa e filtro HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*). Na ausência desse tipo de unidade, deve-se colocar o paciente em um quarto individual com portas fechadas e restringir o número de profissionais durante esses procedimentos. Em razão do alto risco que o ETE representa, sua indicação deve ser avaliada caso a caso durante a pandemia.

**Tabela 7 – Classificação de prioridade para realização do ecocardiograma**

|                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Situação de atendimento de urgência e emergência</b>                                                                                                                                                          |
| Sintomas cardiovasculares recentes clinicamente relevantes (insuficiência cardíaca CF III ou IV, síncope de provável origem cardíaca, dor torácica, arritmias)                                                   |
| Procedimento recente que requer acompanhamento urgente                                                                                                                                                           |
| Arritmias pós-implante de dispositivo                                                                                                                                                                            |
| Derrame pericárdico                                                                                                                                                                                              |
| Avaliação no pós-operatório de cirurgia cardíaca                                                                                                                                                                 |
| Avaliação inicial antes do início do tratamento medicamentoso oncológico (quimioterapia/imunoterapia)                                                                                                            |
| Suspeita de endocardite infecciosa com alta probabilidade pré-teste                                                                                                                                              |
| <b>Situação de atendimento semi-eletivo</b>                                                                                                                                                                      |
| Paciente assintomático, porém com doença cardíaca crônica que requer monitoramento para progressão                                                                                                               |
| Avaliação de doença valvar estável (estenose ou insuficiência das valvas aórtica e mitral)                                                                                                                       |
| Hipertensão pulmonar                                                                                                                                                                                             |
| Progressão da doença após intervenção (coarctação recorrente, estenose de condutos)                                                                                                                              |
| Terapia não cardiológica que exige monitoramento contínuo                                                                                                                                                        |
| Estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar em pacientes recebendo terapia específica                                                                                                                    |
| Avaliação de rejeição após transplante cardíaco                                                                                                                                                                  |
| Tratamento para a doença de Kawasaki                                                                                                                                                                             |
| Avaliação de acompanhamento da função do DAV em pacientes estáveis                                                                                                                                               |
| Ecocardiograma pré-operatório, não urgente                                                                                                                                                                       |
| <b>Situação de atendimento eletivo</b>                                                                                                                                                                           |
| Acompanhamento de rotina para doenças crônicas: hipertensão, doença arterial coronariana, avaliação anual da doença da aorta ou função protética da válvula (função normal no exame prévio e sem novos sintomas) |

CF: classe funcional; DAV: dispositivo de assistência ventricular.

## EPI Recomendados

Utilização de precaução específica de nível 3 (precaução contra contato + aerossóis) para todos os operadores em contato com a via aérea do paciente e a equipe de apoio que estiver na sala.

## Higienização do Equipamento

O detalhamento da higienização do equipamento de ETE está além do escopo do presente documento. Outros documentos de protocolos de higienização e desinfecção fornecidos pelos serviços de controle de infecção hospitalar e normativas técnicas institucionais devem ser seguidos de forma rotineira.

## f. Ecocardiograma de Estresse

**Classificação: Ambiente de contato próximo**

**Risco: Alto Risco**

O ecocardiograma realizado com estresse físico promove as mesmas alterações da frequência respiratória descritas para o teste ergométrico, com o agravante de que o operador não pode se distanciar adequadamente do paciente. Por esses motivos, o estresse físico deve ser considerado procedimento de exceção e não ser realizado rotineiramente até o controle adequado da transmissão comunitária da COVID-19. Considera-se alternativa adequada a realização do ecocardiograma de

estresse com agentes farmacológicos ou a realização de outros métodos de imagem quando necessário. Em caso de exceção em que o ecocardiograma com estresse físico tenha que ser realizado, recomenda-se a utilização de precaução específica de nível 3 (precaução contra contato + aerossóis) por todos os profissionais presentes no ambiente.

O ecocardiograma de estresse com dobutamina ou outros agentes farmacológicos deve ser a alternativa preferencial durante o período vigente, devendo-se seguir todas as precauções recomendadas para a realização do ecocardiograma de repouso.

## Pacientes com COVID-19 Confirmada ou Suspeita

Os exames de ecocardiograma em pacientes com quadro agudo e diagnóstico de COVID-19 confirmado ou suspeito devem ser realizados apenas em casos de urgência e emergência, nos quais se espera que o resultado do exame tenha real impacto na conduta clínica. Recomenda-se preferencialmente o uso de aparelhos portáteis com atenção especial à proteção da equipe.

- Planejar com antecedência o ecocardiograma para análise apenas das janelas necessárias para a tomada de decisão.

- Utilizar o tempo ao lado do paciente apenas para adquirir as imagens e vídeos, realizando-se posteriormente as medidas em *software* dedicado.

- Remanejar os profissionais em formação e ecocardiografistas menos experientes para as áreas não COVID-19 no intuito de minimizar o tempo de realização do exame.

## Posicionamento

- As equipes de saúde devem utilizar os EPI preconizados conforme a proximidade com o paciente, precaução específica de nível 3 (precaução contato + aerossóis).

### g. Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) do Coração

**Classificação: Ambiente de contato moderado**

**Risco: Médio Risco**

Em todo o mundo, os departamentos de radiologia e suas salas de modalidade de imagem não foram projetadas com medidas restritivas de transmissão de doenças infecciosas. Entretanto, os exames de imagem são ferramentas essenciais no diagnóstico e tratamento da COVID-19 e suas complicações.

São obrigatórias as medidas iniciais já descritas para outros exames relacionadas ao agendamento não presencial, ao maior intervalo entre os atendimentos da agenda, às recomendações para acompanhantes, à limpeza/higienização do ambiente e ao distanciamento físico.

No processo de adaptação para o funcionamento sob as atuais condições incomuns, os pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 devem ser submetidos preferencialmente aos exames em equipamentos dedicados a esse perfil clínico, a fim de evitar a contaminação cruzada entre populações de pacientes infectados e não infectados. Esse aspecto é de particular importância, pois a realização de TC para a investigação de pacientes com suspeita ou quadro confirmado de COVID-19 é frequente. Caso isso não seja possível, é necessário definir, no equipamento disponível, intervalos de tempo dedicados ao perfil clínico “COVID-19 suspeita ou confirmada”, de preferência no final do dia. Devido à viabilidade do SARS-CoV-2 em vários tipos de superfícies e condições ambientais, é obrigatória a limpeza da instalação de imagem após cada paciente com COVID-19 suspeita ou confirmada antes da obtenção de imagens de um paciente sem suspeita ou confirmação de COVID-19, devendo a limpeza ser realizada de acordo com os protocolos institucionais.

Deve-se considerar o reagendamento de exames eletivos e semi-eletivos durante o período de transmissão comunitária mais intensa da COVID-19. Exames de urgência e emergência devem ser considerados conforme necessidade clínica e expectativa de definição de conduta de tratamento baseada no resultado dos exames.

Nos casos de pacientes internados, a imagem cardiovascular pode ser usada para substituir exames invasivos ou com manipulação de vias aéreas, como o ETE e a cineangiocoronariografia. Assim, em casos selecionados, pode-se lançar mão da TC cardíaca para pesquisa de trombo em apêndice atrial esquerdo ou angiotomografia de coronárias em síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST. Para pacientes com perfil clínico A ou B, em que o exame seja considerado necessário e não substituível, ou em casos selecionados de pacientes com perfil clínico C em que o exame seja necessário, os protocolos de cuidado de nível 2 devem ser recomendados. Devido ao baixo grau de evidência, esta recomendação é feita por segurança e outras diretrizes podem recomendar somente o uso de máscara cirúrgica em pacientes sem suspeita de COVID-19. Esta estratégia é particularmente aceitável em casos de COVID-19 curada ou em casos sem sintomas e exame negativo recente.

A RM cardíaca, pelo seu tempo prolongado de execução e, consequentemente, maior exposição da equipe, deve ser indicada de forma seletiva em casos suspeitos ou confirmados de COVID-19, como no diagnóstico diferencial entre miocardite, síndrome de Takotsubo e infarto do miocárdio sem lesões coronarianas obstrutivas (MINOCA). As indicações e os níveis de prioridade para TC e RM estão detalhados na Tabela 8.

### h. Medicina Nuclear

**Classificação: Ambiente de contato moderado**

**Risco: Médio Risco**

Como na seção de ecocardiografia, é importante definir o escalonamento de prioridades dos exames de medicina nuclear, observando-se o perfil clínico do paciente. Exames eletivos e semi-eletivos (perfis C e D) devem ser considerados para reagendamento posterior enquanto a transmissão comunitária da COVID-19 esteja ocorrendo de forma sustentada. Esse aspecto é particularmente importante para pacientes de risco para COVID-19, incluindo idade > 60 anos, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença pulmonar crônica e demais doenças crônicas, um perfil bastante comum entre aqueles que realizam exames de medicina nuclear. Para pacientes com perfil clínico A ou B, em que o exame seja considerado necessário e não substituível, ou em casos selecionados de pacientes com perfil clínico C em que o exame seja necessário, os protocolos de cuidado de nível 2 devem ser recomendados. Considerar sempre os riscos descritos para o teste ergométrico, caso o estresse físico seja aventado. Devido ao baixo grau de evidência, esta recomendação é feita por segurança e outras diretrizes podem recomendar somente o uso de máscara cirúrgica em pacientes sem suspeita de COVID-19. Esta estratégia é particularmente aceitável em casos de COVID-19 curado ou em casos sem sintomas e exame negativo recente. Assim, as orientações abaixo buscam alinhar o planejamento com as diretrizes mundiais:

#### • Com o intuito de abreviar o tempo do exame

- Selecionar o protocolo com a menor duração de tempo de aquisição;
- Considerar o início do protocolo pela fase de estresse e realização do exame em apenas um dia, principalmente em pacientes com baixa probabilidade de isquemia miocárdica;
- Considerar protocolos restritos à imagem de estresse;
- Considerar agente farmacológico com menor tempo de infusão.

#### • Com o intuito de reduzir o risco de exposição do profissional de saúde

- Avaliar rigorosamente o critério para o estresse físico com teste ergométrico para, nesse momento, minimizar seu uso, assim priorizando protocolos com estresse farmacológico;
- Considerar uso de manguitos automáticos de pressão arterial quando disponíveis;
- Considerar manter a vigilância por vídeo durante o teste;
- Em protocolos de estresse com adenosina e dipiridamol, extensores podem ser usados para manter o distanciamento entre a equipe e o paciente;

**Tabela 8 – Indicações de tomografia computadorizada / ressonância magnética de coração durante a pandemia por COVID-19**

|                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Situação de atendimento de urgência/alternativa</b>                                                                                                                                      |
| Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST – diagnóstico diferencial, descartar:                                                                                                |
| Doença arterial coronariana                                                                                                                                                                 |
| Miocardite aguda                                                                                                                                                                            |
| MINOCA                                                                                                                                                                                      |
| Síndrome de Takotsubo                                                                                                                                                                       |
| Descartar embolia pulmonar (em protocolos de triplo descarte)                                                                                                                               |
| Deteção de trombo em átrio esquerdo na FA em paciente hospitalizado                                                                                                                         |
| Disfunção valvar com descompensação aguda                                                                                                                                                   |
| Suspeita de endocardite valvar                                                                                                                                                              |
| Planejamento pré-TAVI                                                                                                                                                                       |
| Avaliação de disfunção de DAV                                                                                                                                                               |
| Tumores cardíacos com suspeita de malignidade em programação de cirurgia ou biópsia                                                                                                         |
| <b>Situação de atendimento semi-eletivo</b>                                                                                                                                                 |
| Deteção de trombo em átrio esquerdo na FA persistente                                                                                                                                       |
| Disfunção valvar com apresentação subaguda ou crônica                                                                                                                                       |
| Pesquisa de doença arterial coronariana em angina estável                                                                                                                                   |
| Doença cardíaca estrutural estável                                                                                                                                                          |
| Tumores cardíacos provavelmente benignos sem programação de cirurgia ou biópsia                                                                                                             |
| <b>Situação de atendimento eletivo</b>                                                                                                                                                      |
| Demais condições clínicas                                                                                                                                                                   |
| <i>DAV: dispositivo de assistência ventricular; FA: fibrilação atrial; MINOCA: infarto do miocárdio sem lesões coronarianas obstrutivas; TAVI: implantação percutânea de valva aórtica.</i> |

• O PET com 18F-FDG deve ser considerado para endocardite como uma alternativa ao ETE, que apresenta uma exposição muito alta ao risco de gotículas para os operadores.

Além das medidas implementadas no contexto da pandemia, a rápida evolução e o seu impacto no mundo podem resultar em uma possível escassez ou dificuldade de distribuição de medicamentos e radiofármacos. Sendo assim, um controle de fluxo mais restrito é essencial, principalmente durante o período de alto número de novos casos de COVID-19 ou em situações de possível interrupção da logística de distribuição das medicações.

• Em serviços com mais de uma sala de intervenção, deve-se manter sala exclusiva para casos eletivos.

• Manter *Heart Team* atuante durante a pandemia e envolvido na fase de reabertura.

• Aplicar o Questionário de Sintomas e Exposição antes da realização de procedimentos intervencionistas eletivos (Suplemento A).

• No início do processo de reabertura, selecionar os pacientes com maior potencial de benefício com a intervenção coronária percutânea ou intervenção em cardiopatia estrutural (Tabela 9).

## 6. Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

**Classificação:** Contato invasivo de vias aéreas

**Risco:** Muito Alto Risco

### a. Procedimentos Eletivos

#### Recomendações Gerais

• Pacientes eletivos devem seguir fluxos distintos no setor de hemodinâmica em relação aos casos emergenciais.

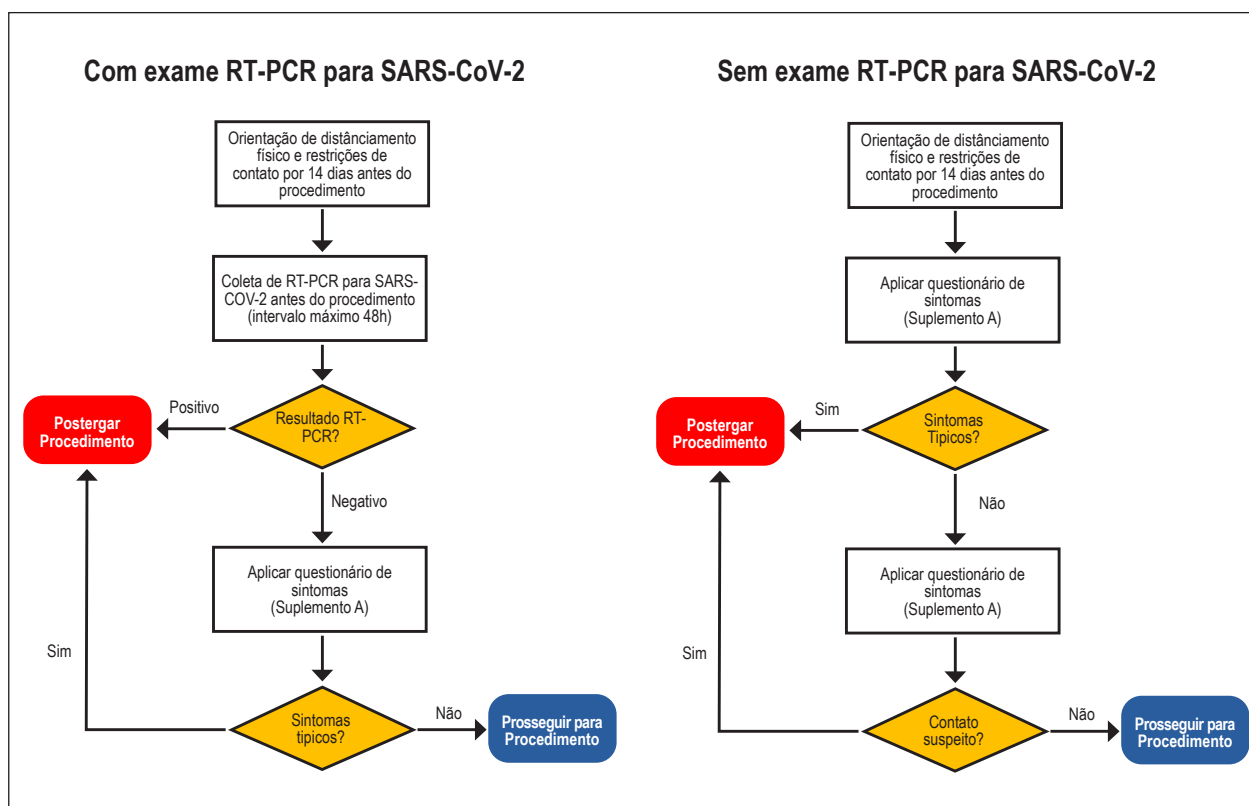
Apesar de controversa, a utilização de exames de RT-PCR para diagnóstico de COVID-19 em pacientes assintomáticos que internem no hospital para procedimentos eletivos pode ser considerada adequada para redução de risco de transmissão nosocomial. Nesses casos, pode-se coletar o swab nasofaríngeo/orofaríngeo, em caráter ambulatorial, para RT-PCR para SARS-CoV-2 nas 48 horas que antecedem os procedimentos, devendo a coleta ser realizada preferencialmente em regime domiciliar. Essa prática facilita a alocação hospitalar dos pacientes durante a internação, racionaliza a utilização de EPI específico e minimiza os riscos de exposição da equipe. Se a coleta de RT-PCR para SARS-CoV-2 não estiver disponível, sugerimos fluxograma alternativo (Figura 3).

## Posicionamento

**Tabela 9 – Pacientes com maior potencial de benefício com a intervenção**

|                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doença coronariana sintomática de difícil manejo clínico                                                                                                                                               |
| Doença coronariana e achados de alto risco em prova funcional                                                                                                                                          |
| Doença coronariana e achados anatômicos de alto risco, como lesão obstrutiva grave do tronco da artéria coronária esquerda ou do terço proximal da artéria descendente anterior                        |
| Estenose aórtica grave sintomática ou assintomática com FEVE reduzida                                                                                                                                  |
| Insuficiência mitral em CF III/IV e progressão recente, com queda recente da FEVE, ou nos serviços com programas estabelecidos de tratamento percutâneo da insuficiência mitral por <i>clip</i> mitral |

CF: classe funcional; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo.



**Figura 3 – Fluxograma de conduta para procedimentos eletivos de cardiologia intervencionista e eletrofisiologia de acordo com a presença e ausência do exame de RT-PCR para SARS-CoV-2.**

### Recomendações Gerais

- Obtenção de consentimento informado após esclarecimento dos riscos e benefícios do procedimento no contexto da pandemia.
- Recomenda-se adiar, por no mínimo 14 dias, os procedimentos eletivos em pacientes sintomáticos ou com RT-PCR para SARS-CoV-2 positivo. Em pacientes de perfil clínico C e D, deve-se considerar o risco-benefício de se adiar a realização do procedimento até controle da pandemia.
- Em implantes de valva aórtica transcater, preconizar a abordagem minimalista com sedação consciente quando factível, priorizando encurtamento do tempo de internação hospitalar e reduzindo a utilização do ETE.

### Recomendações Pré-procedimento

#### 1. Local com Coleta de RT-PCR Pré-internação de Rotina

- Recomenda-se coletar RT-PCR para SARS-CoV-2 por swab nasal e orofaríngeo em prazo máximo de 48 horas antes do procedimento. Preferencialmente oferecer coleta domiciliar.
- Todos os pacientes devem ser orientados quanto à manutenção de distanciamento social e restrição de contatos nos 14 dias que antecedem o procedimento.
- Realizar, mediante contato telefônico ou por meio eletrônico, rastreamento de sintomas e exposição (Suplemento A) nas 48 horas que antecedem a realização do procedimento.

- Se houver acompanhante no período de internação, aplicar Questionário de Sintomas e Exposição e solicitar RT-PCR.

- Se o teste de RT-PCR detectar a presença do vírus, aguardar no mínimo 14 dias com melhora dos sintomas há pelo menos 3 dias para reagendar o procedimento. Não é necessário coletar novo RT-PCR para liberação do procedimento, pois o exame poderá permanecer positivo mesmo com vírus inviável.

## 2. Local sem Realização de RT-PCR Antes da Internação

- Todos os pacientes devem ser orientados quanto à necessidade de isolamento domiciliar e restrição absoluta de contato nos 14 dias que antecedem o procedimento.
- Realizar rastreio de sintomas e de exposição de risco (Suplemento A) antes do exame para obter a melhor segurança.

### Recomendações Durante o Procedimento

Utilização de EPI de nível 3 (precaução contra contato + aerossóis) para todos os operadores.

### Recomendações Pós-procedimento

- Encaminhar pacientes para o setor de recuperação anestésica conforme resultado da triagem (área para COVID-19 positiva e área para COVID-19 negativa). Se não for possível, a recuperação anestésica poderá ser realizada na própria sala de procedimento.
- Priorizar alta no mesmo dia ou, caso isso não seja possível, minimizar o tempo de internação.
- Quando a intervenção ou exame for seguida de internação hospitalar, utilizar fluxo hospitalar apropriado e leitos reservados para pacientes sem COVID-19.
- Após a alta, como indicador de segurança, realizar o seguimento dos pacientes quanto ao surgimento de sintomas no período de até 10 dias após o procedimento. Caso o paciente desenvolva sintomas, deve-se realizar a busca de contatos hospitalares do paciente-índice.

## b. Procedimentos de Urgência e Emergência

Com o número elevado de suscetíveis na população, a retomada dos programas de intervenções percutâneas eletivas ocorrerá concomitantemente com as admissões hospitalares relacionadas à infecção por SARS-CoV-2, que reconhecidamente aumenta o risco de fenômenos tromboembólicos e determina múltiplas manifestações cardiológicas, como síndromes coronarianas agudas, miocardites, infarto do miocárdio tipo II e arritmias ventriculares, além de cardiomiopatia de estresse (Síndrome de Takotsubo) desencadeada pela própria doença. Dessa forma, é fundamental a manutenção de um fluxo próprio para atendimento de casos suspeitos ou confirmados de COVID-19, bem como para atendimentos emergenciais de pacientes com síndromes coronarianas agudas com *status* infeccioso desconhecido e sem possibilidade de testagem.

### Recomendações Gerais

- Reservar uma sala para casos de COVID-19 confirmada ou suspeita e para pacientes de emergência, em serviços com duas salas ou mais.

### Recomendações Pré-procedimento

- Não retardar o atendimento dos casos de emergência, como infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST;
- Pacientes com diagnóstico pré-hospitalar via telemedicina de IAM com supradesnivelamento do segmento ST e pacientes referenciados por outras unidades para angioplastia primária ou angioplastia de resgate devem ser encaminhados diretamente ao setor de hemodinâmica, evitando-se fluxo pelo pronto-atendimento.

### Recomendações Durante o Procedimento

- Disponibilizar EPI de nível 3 (precaução contra contato + aerossóis) para toda a equipe.
- Manter equipe treinada em técnicas de paramentação e desparamentação.
- Manter equipe médica e equipe multidisciplinar em número reduzido no interior da sala.
- Reduzir materiais sobre as bancadas e checar *tool box* antes dos procedimentos para evitar a abertura da porta.
- Remover armários, quando possível, ou manter suas portas fechadas durante todo o procedimento.
- Em salas sem pressão negativa, minimizar a abertura da porta e utilizar áudio do sistema de comunicação para contato com o meio externo.
- Destinar um técnico no exterior da sala com paramentação de proteção completa para entrega de materiais com aberturas breves da porta;
- Usar sedação de modo parcimonioso para evitar instrumentalização da via aérea.
- Realizar entubação orotraqueal (IOT) com técnica de sequência rápida, quando necessário.
- Em pacientes com comprometimento progressivo da mecânica respiratória, priorizar IOT e evitar utilização de ventilação não invasiva e de cânula nasal de alto fluxo.

### Recomendações Pós-procedimento

- Ao término do procedimento, encaminhar o paciente para internação em zona específica para COVID-19 confirmada ou para pacientes aguardando RT-PCR para COVID-19.
- Aguardar o transporte dentro da sala de hemodinâmica para evitar contaminação do ambiente de recuperação pós-anestésica.

### Higienização Pós-procedimento

- Realizar a desparamentação dentro da sala.
- Realizar limpeza terminal da sala de forma rotineira.

# Posicionamento

## 7. Eletrofisiologia

**Classificação:** Contato invasivo de vias aéreas

**Risco:** Muito Alto Risco

### a. Procedimentos Eletivos

Devem-se observar as recomendações gerais de reabertura do programa de eletivos descrita anteriormente para os procedimentos invasivos em hemodinâmica, com obtenção de consentimento informado considerando os riscos e os benefícios do procedimento e o contexto da pandemia, observando-se ainda fluxos distintos para os exames eletivos e os atendimentos de urgência/emergência.

Os exames/intervenções com maior grau de urgência (Tabela 9) e maior impacto prognóstico devem ser priorizados para reduzir o risco de morte e prevenir descompensações clínicas.

- Recomenda-se adiar procedimentos eletivos em pacientes sintomáticos ou com RT-PCR positivo recente mesmo que assintomáticos.
- Apesar de controversa, a utilização de exames de RT-PCR para diagnóstico de COVID-19 em pacientes assintomáticos admitidos para procedimentos eletivos em eletrofisiologia pode ser considerada adequada para redução de risco de transmissão nosocomial (Figura 3).

### b. Procedimentos de Urgência e Emergência

Diante de cenários clínicos com risco iminente de descompensação hemodinâmica ou óbito (Tabela 10), pacientes com COVID-19 ou *status* infeccioso desconhecido podem ser admitidos para intervenções de emergência. Nesses casos, devem ser observadas as recomendações de segurança da equipe em concomitância.

As recomendações de cuidados durante e após o procedimento são semelhantes àquelas apresentadas para serviços de hemodinâmica conforme descrito acima.

## 8. Considerações Especiais Acerca dos Pacientes Envolvidos no Transplante Cardíaco

A COVID-19 tem repercussões específicas para os pacientes envolvidos no contexto do transplante cardíaco, incluindo doadores e receptores, tanto na lista de espera como após o transplante. Como já conhecido, trata-se de uma população de risco aumentado para infecção por SARS-CoV-2 e progressão para doença grave em razão das comorbidades, do contato constante com unidades e profissionais de saúde e da imunossupressão. Por outro lado, trata-se de um perfil de alta adesão às recomendações médicas.<sup>20</sup> Assim, são necessárias estratégias de prevenção e tratamento direcionadas.<sup>21</sup>

Com relação ao doador, devemos estar atentos à escolha de indivíduos não infectados, reconhecendo que muitos podem ser portadores assintomáticos/pré-sintomáticos/oligosintomáticos e que os testes atuais têm limitações importantes. Assim:

- Recomenda-se realizar o teste RT-PCR para SARS-CoV-2 logo que consentida a doação de órgãos.
- Sempre que disponível, orienta-se a realização de TC de tórax para afastar achados radiográficos suspeitos de infecção.
- Se o resultado do RT-PCR for positivo, seus órgãos não devem ser utilizados para transplante.

Quando internados, os pacientes tanto da fila de espera como aqueles em pós-operatório de transplante:

- Devem ser mantidos em unidades “não COVID-19”, reservando-lhes atendimento por uma equipe multiprofissional que não tenha contato com casos positivos para infecção por SARS-CoV-2.
- Devem ter as visitas presenciais controladas e não recomendadas. A rotina de comunicação com familiares deve ser organizada.

**Tabela 10 – Classificação dos procedimentos de eletrofisiologia durante a pandemia de COVID-19**

|                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Situação de atendimento eletivo</b>                                                                                                                    |
| Estudo eletrofisiológico ou ablação de FA, flutter ou ablação nodal em pacientes estáveis ambulatoriamente                                                |
| Estudo eletrofisiológico para avaliar taquiarritmias estáveis                                                                                             |
| Cardioversão de arritmias estáveis com sintomas tolerados                                                                                                 |
| Fechamento do apêndice atrial esquerdo em pacientes com condição de anticoagulação oral                                                                   |
| Tilt-table test                                                                                                                                           |
| <b>Situação de atendimento semi-eletivo</b>                                                                                                               |
| Ablação de taquicardia ventricular refratária e recorrente em terapia medicamentosa                                                                       |
| Taquicardias supraventriculares determinando múltiplas visitas ao pronto-atendimento                                                                      |
| Ablação de FA, flutter ou ablação nodal em pacientes com sintomas recorrentes                                                                             |
| <b>Situação de atendimento de urgência e emergência</b>                                                                                                   |
| Ablação de taquicardia ventricular por tempestade elétrica refratária à terapia medicamentosa                                                             |
| Síndrome de Wolf-Parkinson-White ou pré-excitação com síncope ou parada cardiovascular                                                                    |
| Ablação de FA, flutter ou ablação nodal em casos de comprometimento hemodinâmico significativo e refratariedade à terapia medicamentosa ou à cardioversão |
| FA: fibrilação atrial.                                                                                                                                    |

No contexto ambulatorial, deve-se manter a recomendação deste posicionamento:

- Reduzir visitas presenciais para pacientes estáveis e sem sintomas.
- Estimular o telemonitoramento dos níveis séricos dos imunossuppressores.
- Postergar rotina de biópsia endomiocárdica em pacientes estáveis.

No paciente receptor de transplante cardíaco, em razão do status de imunossupressão sustentada, pode ocorrer manifestação típica (respiratória) e atípica (gastrointestinal) na infecção por SARS-CoV-2. Nesses casos, recomenda-se:

- Considerar reduzir a dose de inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus).
- Suspender temporariamente os antiproliferativos (micofenolato ou azatioprina).

## 9. Orientações ao Paciente com Fatores de Risco para Infecção por SARS-CoV-2 e suas Repercussões Clínicas

O cardiologista clínico cumpre um papel essencial no cuidado dos pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, devido à alta prevalência de fatores associados a maior risco de repercussões clínicas mais graves no contexto da infecção viral. Assim, o adequado controle dos fatores de risco torna-se objetivo indispensável na continuidade do tratamento, na tomada de novas decisões e na orientação para redução do risco de contágio e de infecção.

### Pacientes com Risco Aumentado para Formas Graves de Infecção por SARS-CoV-2

Na Tabela 6, foram apresentados os fatores de risco para formas graves de COVID-19. Esses pacientes devem ser avisados quanto à sua situação e à necessidade de continuidade do tratamento:

- Não alterar nem suspender o uso das medicações sem antes consultar seu médico.
- Manter um suprimento de medicamentos pelo menos mensal.
- Manter as vacinas atualizadas de acordo com o calendário de imunizações (em especial contra influenza e doença pneumocócica).
- Reforçar a importância de permanecer fisicamente ativo e praticar hábitos saudáveis, inclusive como medida de redução de risco de complicações da COVID-19.<sup>22</sup> A prática de exercícios físicos dentro das normas de segurança recomendadas para que se evite o contágio por COVID-19 deve ser incentivada.
- O combate ao tabagismo deve ser fortemente recomendado, inclusive em populações de menor risco, como indivíduos jovens, tendo em vista o aumento da chance de complicações.<sup>23</sup>
- Nunca postergar a procura por pronto-atendimento em caso de qualquer sinal de alerta, como dor torácica, dispneia, sintomas

de alteração de fala, marcha e/ou força muscular localizada ou outra condição que requeira atendimento imediato.

Tais recomendações visam consolidar a adesão ao tratamento e o controle de fatores de risco cardiovascular (em especial obesidade e tabagismo), uma estratégia que pode agregar valor adicional à redução do risco de complicações da COVID-19.<sup>24,25</sup>

Além disso, deve-se orientar a manutenção de medidas para diminuição do risco de contágio, tais como:

- Limitar as interações de proximidade física com outras pessoas, sempre que possível.
- Tomar precauções devidas ao interagir com outras pessoas:
  - Distanciamento de pelo menos 2,0 m.
  - Uso de máscara facial de tecido.
- Higiene das mãos com água e sabão ou álcool gel.
- Entrar em contato com seu médico em caso de febre, diarreia ou sintomas respiratórios.
- Em caso de suspeita de COVID-19, contraindicar a automedicação e orientar sobre os riscos.
- Evitar atividades nas quais não é possível tomar medidas de proteção, como situações onde o distanciamento social não pode ser mantido (reuniões em ambiente fechado, eventos).
- Evitar aproximação com outras pessoas que não estejam tomando medidas de proteção.

### Cuidados após a Alta do Paciente Cardiológico e Retorno ao Trabalho após Infecção por SARS-CoV-2

Estudos indicam que até 20% dos pacientes apresentam alguma complicação cardiovascular durante a internação por COVID-19, entre elas arritmias, síndrome coronariana aguda e injúria miocárdica.<sup>21</sup> Esses pacientes têm apresentação clínica da COVID-19 mais grave e mortalidade três vezes maior. Da mesma forma, esses pacientes podem enfrentar diversos obstáculos no ambiente domiciliar após a alta. Para aqueles com limitações funcionais após a alta, deve-se reforçar a necessidade de reabilitação.

- Física: muitos pacientes receberão alta necessitando de cuidados por limitações respiratórias ou cuidados em área de feridas/pressão. Também serão necessárias intervenções para recuperar a massa muscular e a capacidade funcional naqueles com neuromiopia do paciente crítico.
- Psicológica e neuropsicológica: como resultado de suas experiências de doença e tratamento, pacientes em recuperação podem desenvolver adversidades psicológicas persistentes ou até mesmo comprometimento cognitivo.
- Socioeconômico: as necessidades e circunstâncias sociais e econômicas dos pacientes foram comumente afetadas pela pandemia. O impacto potencial de mudanças durante o isolamento também deve ser considerado.

Por esse motivo, nos pacientes que apresentaram manifestação cardiovascular grave da doença, deve-se considerar reavaliação na primeira semana após a alta hospitalar para verificação dos sintomas cardiovasculares, adesão medicamentosa e esclarecimento de dúvidas e dificuldades de readaptação às atividades rotineiras, levando-se em conta os

## Posicionamento

procedimentos de reabilitação descritos abaixo. Ainda, o tempo mínimo para o retorno às atividades laborais deve seguir as diretrizes já existentes e levar em conta a funcionalidade após a alta e o tempo de isolamento mínimo necessário.

### Reabilitação Cardiovascular

Estabelecida cientificamente como importante intervenção na prevenção secundária, a reabilitação cardiovascular é uma das medidas com indicação IA pela SBC em diversos contextos de cuidados na doença arterial coronariana, no pós-operatório de cirurgias cardíacas e na insuficiência cardíaca, tendo particular importância no período após a alta de internações por quadros agudos, como é o caso da COVID-19.

No atual momento, onde há necessidade de se cumprirem as diretrizes de distanciamento social e redução de mobilidade, destaca-se a urgência na implementação de modelos eficazes de combinação de atendimento presencial e de telemonitoramento remoto. No âmbito mundial, diferentes meios de comunicação têm sido utilizados nesse processo de reabilitação virtual (por exemplo, telefone/celular, aplicativos para *smartphone*, e-mail, mensagem de texto, páginas da Internet, videoconferências). No entanto, é essencial a avaliação individual do risco-benefício para os atendimentos à distância, como menor intensidade no treinamento físico intensivo, menor apoio social, padrões de treino remoto ainda em elaboração e preocupações de segurança em pacientes com maior risco. A adaptação do ambiente de reabilitação cardiopulmonar durante a pandemia de COVID-19 está detalhada na Tabela 11.

## 10. Segurança dos Pacientes e Profissionais de Saúde na Pandemia

Proteger pacientes e profissionais de saúde em todos os níveis deve ser o objetivo principal na retomada das atividades durante a pandemia. Estudos já demonstraram a alta taxa de contaminação entre profissionais da saúde, além do potencial papel desse grupo na disseminação da COVID-19, como superdisseminadores, tanto no ambiente de trabalho quanto na comunidade.

A higienização das mãos e o uso adequado do EPI são imprescindíveis para minimizar os riscos de contaminação dos trabalhadores de saúde pelo SARS-CoV-2. Desse modo, é de suma importância que toda a equipe receba treinamento

sobre a utilização correta do EPI, com atenção especial à paramentação e à desparamentação, que devem ser padronizadas para reduzir o risco de contaminação. Toda a equipe deve receber capacitação e demonstrar habilidade para colocação, uso, retirada e descarte correto e seguro do EPI.<sup>3,26</sup>

A orientação de utilização do EPI específico deve ser baseada no risco biológico a que os profissionais estarão expostos durante as atividades e deve atender às seguintes recomendações:

- Regularização junto aos órgãos certificadores e à Anvisa;
- Utilização adequada, higienização ou descarte periódico, conforme recomendações técnicas;
- Inspeção, reparo e substituição de acordo com instruções do fabricante.

No entanto, além da segurança física da equipe, deve-se considerar também a segurança legal, psicológica, econômica e informacional.

### a. Segurança Física

Assegurar a integridade física do profissional de saúde envolvido é uma das principais metas na implantação de medidas de retorno às atividades. Além do treinamento contínuo de toda a equipe, da aplicação diária do Questionário de Sintomas e Exposição em toda a equipe e do rastreamento de contatos de casos confirmados, são essenciais o fornecimento e o uso racional e sistemático de EPI.

### Seleção da Equipe no Retorno ao Trabalho

Como os serviços voltarão de forma gradual à sua capacidade total, é importante selecionar para o retorno inicialmente os profissionais de saúde com menor risco e considerar a adequação do risco aos ambientes de trabalho onde o profissional é alocado.

Primeiramente, evidências sugerem que os profissionais mais jovens e sem fatores de risco sejam priorizados em ambientes de “contato próximo” e “invasivo de vias aéreas”, onde o risco ocupacional de infecção por SARS-CoV-2 é maior. Por outro lado, profissionais idosos ou de meia-idade com fatores de risco devem ser encorajados, até momento oportuno, a manter-se em ambiente de atendimento remoto

**Tabela 11 – Recomendações para a adaptação dos centros de reabilitação cardiopulmonar para a pandemia da COVID-19**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aplicar o questionário de rastreamento de sintomas e contato (Suplemento A) e cancelar o atendimento presencial em caso de qualquer resposta positiva                                                                                                                                                                 |
| Uso obrigatório de máscaras cirúrgicas pelo paciente e pela equipe durante toda a permanência no centro de reabilitação                                                                                                                                                                                               |
| Manter distância mínima de 2,0 m, sempre que possível, durante o uso de aparelhos (cicloergômetro, esteira)                                                                                                                                                                                                           |
| Organizar sessões individuais ou reduzir o número de pacientes por atendimento o máximo possível                                                                                                                                                                                                                      |
| Desinfecção sistemática do material utilizado antes e depois de cada atividade                                                                                                                                                                                                                                        |
| Utilizar programas mais curtos, concentrando os esforços nos componentes principais de cada paciente atendido                                                                                                                                                                                                         |
| Substituir, sempre que possível, as sessões presenciais por avaliação e monitoramento remotos, orientando os pacientes de acordo com o equipamento e com o meio de comunicação mais adequado para o momento (telefone, mensagens de texto, e-mails, consultas por vídeo-chamada, plataformas e aplicativos dedicados) |
| Promover estratégias especiais para a maioria dos imunocomprometidos, como pacientes transplantados cardíacos                                                                                                                                                                                                         |
| Interromper as atividades comunitárias que não respeitem as regras de distanciamento social                                                                                                                                                                                                                           |

e/ou com distanciamento físico rigoroso. Para os demais casos, pode-se seguir a Tabela 12.

## Medidas de Controle de Transmissão e Isolamento de Casos Suspeitos

O profissional de saúde que apresentar sintomas sugestivos de infecção por SARS-CoV-2 deve ser prontamente afastado. A seguir, deve-se realizar a investigação dos contatos dos 4 dias anteriores ao início dos sintomas. Os contatos devem ser monitorados, orientados a fazer quarentena por 10 dias do último contato e, caso disponível, realizar swab nasofaríngeo para pesquisa do vírus por RT-PCR.

## Crítérios para Retorno às Atividades Laborais após COVID-19

### • Casos suspeitos

O profissional de saúde com quadro clínico suspeito de COVID-19 (RT-PCR negativo ou não coletado) poderá retornar às atividades após preenchidos ambos os critérios:

1. Pelo menos 3 dias (72 horas) após critério de recuperação clínica, definida como:
  - Resolução da febre sem o uso de antitérmicos.
  - Melhora dos sintomas respiratórios (tosse, falta de ar) E
2. Pelo menos 10 dias desde o início dos sintomas.

### • Casos confirmados

#### ◦ Sintomáticos

O profissional de saúde com confirmação de COVID-19 (RT-PCR positivo) poderá retornar às atividades após preenchidos ambos os critérios:

1. Pelo menos 3 dias (72 horas) após critério de recuperação clínica, definida como:
  - Resolução da febre sem o uso antitérmicos.
  - Melhora dos sintomas respiratórios (tosse, falta de ar), E
2. Pelo menos 10 dias desde o início dos sintomas.

#### ◦ Assintomáticos

Devido à ausência de sintomas, não é possível avaliar onde esses indivíduos estão no curso de sua doença. Assim, caso

haja confirmação por RT-PCR positivo em assintomático, o critério para liberação do isolamento será:

- Pelo menos 10 dias do resultado do teste positivo.

Para pacientes assintomáticos confirmados por testes sorológicos, não há orientação clara sobre o retorno às atividades após testes positivos. No entanto, levando-se em conta a segurança do ambiente de trabalho, deve-se considerar a estratégia mais segura. Logo, sugere-se:

- Sorologia IgM ou IgA reagente ou IgG/IgM reagentes – retorno após 10 dias do teste.
- Sorologia IgG reagente – sem necessidade de afastamento.

Aconselha-se consultar especialistas em doenças infecciosas para definir tempo de retorno ao trabalho para os indivíduos que possam permanecer transmissores por mais de 10 dias (por exemplo, imunocomprometidos).

## Residência Médica e Complementação especializada

Os estagiários são uma parte importante dos programas e serviços de cardiologia em boa parcela do país. Durante a pandemia do COVID-19, muitos deles foram transferidos de seus estágios de imagem para o atendimento clínico de pacientes com COVID-19 em hospital e unidades de terapia intensiva.

No retorno às atividades, sugere-se que os iniciantes sejam deslocados para divisões onde sua inexperiência não aumente o tempo de exposição da equipe ao paciente. A educação precisa ser revisada buscando novos métodos de aprendizado, incluindo abordagens de aprendizado baseadas em videoconferências e treinamento remoto.

## b. Segurança Legal

Pacientes admitidos devem assinar previamente termo de consentimento, de preferência contendo informações de que estão cientes que o procedimento está sendo realizado durante epidemia de COVID-19, com riscos inerentes ao procedimento e ao momento excepcional. Também são recomendados documentação e armazenamento dos questionários diários de sintomas e exposição tanto dos profissionais de saúde como dos pacientes, para caso haja necessidade futura, assim como documentação por escrito de rotinas de precaução contra transmissão consideradas pela equipe responsável pelo atendimento.

**Tabela 12 – Classificação das prioridades a serem consideradas para retorno da equipe de trabalho**

|                                 | Jovem, sem fator de risco | Meia-idade ou jovem com fator de risco* | Idoso ou meia-idade com fator de risco* |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Contato invasivo de vias aéreas | 1                         | 2                                       | 3                                       |
| Contato próximo                 | 1                         | 2                                       | 3                                       |
| Contato moderado                | 1                         | 2                                       | 2                                       |
| Sem contato / Remoto            | 1                         | 1                                       | 1                                       |

Prioridade 1 – retornar imediatamente

Prioridade 2 – retornar após esgotados os profissionais de saúde em prioridade 1

Prioridade 3 – Não retornar a princípio, salvo extrema necessidade

\*Os fatores de risco estão listados na Tabela 4

## Posicionamento

### Profissionais de Saúde em Situação de Risco

Como citado anteriormente no tópico de *Seleção da equipe no retorno às atividades*, alguns profissionais não retornarão de imediato ao trabalho. Nesses casos de afastamento (Tabelas 6 e 12) ou durante o período de sintomas, isolamento e reabilitação em caso de infecção por SARS-CoV-2, faz-se necessária uma rede de apoio entre os especialistas para encaminhamento imediato dos pacientes sob sua custódia.

#### c. Segurança Psicológica

À medida que a situação de pandemia continua, são necessárias estratégias para apoiar psicologicamente os profissionais de saúde, em especial o grupo mais suscetível a sofrimento psicológico. O suporte psicológico pode incluir serviços de aconselhamento e desenvolvimento de sistemas de apoio entre colegas. São também parte do plano:<sup>27,28</sup>

- Monitorar constantemente a equipe quanto ao bem-estar, em especial se for necessário trabalhar em jornadas prolongadas ou quando remanejados para áreas desconhecidas.
- Facilitar o acesso aos serviços de saúde mental e de apoio psicossocial.
- Manter busca ativa de profissionais em condições psicológicas comprometidas e em situação de *burnout*.
- Exigir o *feedback* periódico dos colaboradores.
- Fornecer atualizações de informações precisas a todos os funcionários.
- Considerar rodízios das funções de maior estresse físico/emocional com as de menor estresse.

#### d. Segurança Econômica

No momento atual, os custos crescentes com o cuidado ao paciente com COVID-19, aliados à receita reduzida, pressionam financeiramente as instituições de saúde tanto no ambiente público como na iniciativa privada. É essencial que o comitê diretor mantenha atualizado de maneira constante o planejamento financeiro, negociando os repasses públicos no ambiente do Sistema Único de Saúde, ainda mais sobrecarregado nessa pandemia, e assegurando-se de acordo com a previsão de receitas quando na saúde suplementar. Ênfase particular deve ser dada ao aumento de custos associados a adaptação ambiental, uso de EPI e redução da capacidade de atendimento para garantir o distanciamento físico dos pacientes durante o fluxo no serviço de saúde.

#### e. Segurança Informacional

O combate a notícias falsas e o oferecimento de uma literatura de saúde apropriada aos pacientes são missões do cardiologista e da equipe multidisciplinar. A SBC tem emitido informes técnicos orientados ao cardiologista e aos pacientes.

A Organização Mundial de Saúde e entidades governamentais têm mostrado sua preocupação sobre a “infodemia” (com a propagação de notícias falsas) e seus impactos sobre a saúde física e psicológica dos pacientes.

É de responsabilidade da equipe de saúde manter-se atualizada e fornecer aos pacientes informações claras, objetivas e embasadas em fontes seguras para evitar a propagação de informações incorretas, incompletas, mal interpretadas ou falsas.

## 11. Suplemento A

Questionário de Sintomas e Exposição para ser aplicado antes da realização de procedimentos intervencionistas eletivos

### Questionário de sintomas:

**Nos últimos 14 dias você apresentou algum desses sintomas?**

Sintomas maiores (basta 1 para suspeita):

- ☐ Febre
- ☐ Tosse
- ☐ Falta de ar
- ☐ Confusão mental
- ☐ Perda da sensação de gosto / cheiro

Sintomas menores (são necessários 2 para suspeita):

- ☐ Fadiga/cansaço
- ☐ Diarreia
- ☐ Nariz escorrendo
- ☐ Náusea e/ou vômitos
- ☐ Dor de garganta
- ☐ Dor de cabeça
- ☐ Conjuntivite
- ☐ Outro: \_\_\_\_\_

### Questionário de Exposição:

1. Nos últimos 14 dias você teve contato, por mais de 15 minutos e a uma distância menor que 2,0 m, com alguma pessoa diagnosticada ou identificada pelo médico como suspeita de COVID-19?

- ☐ SIM ☐ NÃO

2. Nos últimos 14 dias você esteve internado em algum serviço de saúde?

- ☐ SIM ☐ NÃO

3. Se profissional de saúde: Você esteve em contato sem uso de EPI com pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19?

- ☐ SIM ☐ NÃO

## Referências

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):514–23.
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Galí NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020 Jun;582(7813):557–60.
- World Health Organization.(WHO) Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1564–7.
- Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*. 2020 May;80(5):e1–6.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251–61.
- Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):766–73.
- Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin H, Coupland H, Mellan T, et al. Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries [Internet]. Imperial College London; 2020 Mar [cited 2020 Jul 12]. Available from: <http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/77731>.
- Imperial College COVID-19 Response Team, Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* [Internet]. 2020 Jun 8; online ahead of print. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2405-7>
- Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung S-H, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020 May 19;NEJMc2015630. online ahead of print.
- De Filippo O, D’Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):88–9.
- Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-April 2020. *JAMA* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Jul 10];online ahead of print. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768086>
- U.S. Department of Labor OSHA and HA. Guidance on Returning to Work [Internet]. [Cited in 2020 Apr 18]. Available from: <https://www.osha.gov/Publications/OSHA4045.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Recomendações de proteção aos trabalhadores dos serviços de saúde no atendimento de COVID-19 e outras síndromes gripais [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/16/01-recomendacoes-de-protecao.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2020 - Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 11]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+Tecnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA-ATUALIZADA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>
- Lopes MACQ, Oliveira GMM de, Ribeiro ALP, Pinto F, Rey HCV, Branda~o AA, et al. Guidelines os the Brazilian Society of Cardiology on Telemedicine in Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 201(113(5):1006-56.
- Zoghbi WA, DiCarli MF, Blankstein R, Choi AD, Dilsizian V, Flachskampf FA, et al. Multimodality Cardiovascular Imaging in the Midst of the COVID-19 Pandemic. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jul;13(7):1615–26.
- Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the COVID-19 Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm*. 2020;S1547-5271(20)3289-7 online ahead of print.
- Ren Z-L, Hu R, Wang Z-W, Zhang M, Ruan Y-L, Wu Z-Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):412–7.
- DeFilippis EM, Farr MA, Givertz MM. Challenges in Heart Transplantation in the Era of COVID-19. *Circulation*. 2020 Jun 23;141(25):2048–51.
- Liu M, Cheng S-Z, Xu K-W, Yang Y, Zhu Q-T, Zhang H, et al. Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: cross sectional study. *BMJ*. 2020 Jun; doi:10.1136/bmj.m3195
- Tan BYQ, Chew NWS, Lee GKH, Jing M, Goh Y, Yeo LLL, et al. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore. *Ann Intern Med*. 2020 Apr 6;M20-1083. online ahead of print.
- World Health Organization.(WHO). Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 11]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf?sfvrsn=6d3578af\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf?sfvrsn=6d3578af_2)
- Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 14;5(9):e002495. doi:10.1161
- Adams SH, Park MJ, Schaub JP, Brindis CD, Irwin CE. Medical Vulnerability of Young Adults to Severe COVID-19 Illness-Data From the National Health Interview Survey. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2020 Jul 9;S1054-139X(20)30338-4
- 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;5(7):1-8. online ahead of print.
- 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;5(7):802-10. online ahead of print.

## Edição de Julho de 2020, vol. 115 (1), págs. 102-108

No Artigo Original “Quercetina Melhora o Perfil Lipídico e Apolipoproteico em Ratos Tratados com Glicocorticóides em Altas Doses”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180397>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 115(1):102-108, na página 102, incluir mais uma afiliação para o autor Ahmad Reza Dehpour. Incluir a instituição: Experimental Medicine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Irã.

## Edição de Agosto de 2020, vol. 115 (2), págs. 229-237

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.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201048>



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