



Figura 4 da Pág. 805.

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

O Legado do Professor Eduardo Sosa

Volume Vascular Pulmonar após Embolia Pulmonar

Melhora na execução de exercícios com Sacubitril-Valsartana

Uso de medicamentos durante um evento de SCA (estudo ERICO)

Circunferência do pescoço e risco cardiovascular

Contrastes na Mortalidade por IAM no Brasil

Repercussões da COVID-19 em um hospital terciário

Fatores de risco cardiovascular e APOE em longevos

COVID-19 e repolarização ventricular

Sumário - Contents

Editorial

O Legado do Professor Eduardo Sosa

The legacy of Prof. Eduardo Sosa

José Antonio Franchini Ramires, Cesar Grupi, Mauricio Ibrahim Scanavacca

..... página 801

Editorial

Reflexão sobre Conflitos de Interesses em Diretrizes Médicas

A Reflection on Conflicts of Interest in Medical Guidelines

Max Grinberg

..... página 807

Artigo Original - Original Article

Volume Vascular Pulmonar Estimado por Software Automatizado é um Preditor de Mortalidade após Embolia Pulmonar Aguda

Pulmonary Vascular Volume Estimated by Automated Software is a Mortality Predictor after Acute Pulmonary Embolism

Leonardo Soriano, Marcel Koenigkam Santos, Danilo Tadeu Wada, Kelvin Vilalva, Talita Tavares Castro, Oliver Weinheimer, Valdair Francisco Muglia, Antonio Pazin Filho, Carlos Henrique Miranda

..... página 809

Minieditorial - Short Editorial

Mais Estudos devem ser Realizados sobre o Volume Vascular Pulmonar Estimado por Software Automatizado em Embolia Pulmonar Aguda

Ventricular Repolarization as a Tool to Monitor Electrical Activity of the Heart

Marcelo Souto Nacif

..... página 819

Artigo Original - Original Article

Melhora no Consumo Máximo de Oxigênio e na Ventilação após Tratamento com Sacubitril-Valsartana

Maximal Oxygen Uptake and Ventilation Improvement Following Sacubitril-Valsartan Therapy

Antônio Valentim Gonçalves, Tiago Pereira-da-Silva, Ana Galrinho, Pedro Rio, Rui Soares, Joana Feliciano, Rita Ilhão Moreira, Sofia Silva, Sandra Alves, Eunice Capilé, Rui Cruz Ferreira

..... página 821

Minieditorial - Short Editorial

Terapia com o Inibidor da Neprilisina e do Receptor de Angiotensina e Melhora de Parâmetros de Exercício na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition Therapy and Improved Exercise Parameters in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Pedro Schwartzmann

.....página 828

Artigo Original - Original Article

Frequência e Motivos para a não Administração e Suspensão de Medicamentos durante um Evento de Síndrome Coronariana Aguda. Estudo ERICO

Frequency and Reasons for Non-Administration and Suspension of Drugs During an Acute Coronary Syndrome Event. The ERICO Study

Rafael C. O. Santos, Isabela M. Bensenor, Alessandra C. Goulart, Paulo A. Lotufo, Itamar S. Santos

.....página 830

Artigo Original - Original Article

Circunferência do Pescoço e Risco Cardiovascular em 10 Anos na Linha de Base do ELSA-Brasil: Diferenciais por Sexo

Neck Circumference and 10-Year Cardiovascular Risk at the Baseline of the ELSA-Brasil Study: Difference by Sex

Acácia Antônia Gomes de Oliveira Silva, Larissa Fortunato de Araujo, Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz, Paulo Andrade Lotufo, Isabela Martins Bensenor, Sandhi Maria Barreto, Luana Giatti

.....página 840

Artigo Original - Original Article

Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 Anos de Contrastes nas Regiões Brasileiras

Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in Brazil from 1996 to 2016: 21 Years of Disparities in Brazilian Regions

Letícia de Castro Martins Ferreira, Mário Círio Nogueira, Marília Sá Carvalho, Maria Teresa Bustamante Teixeira

.....página 849

Minieditorial - Short Editorial

Resultado Evolutivo de Infartos Agudos do Miocárdio em Cinco Regiões Geográficas Brasileiras ao Longo de Duas Décadas

Evolving Outcome of Acute Myocardial Infarctions in Five Brazilian Geographic Regions Over Two Decades

Alfredo José Mansur

.....página 860

Artigo Original - Original Article

Repercussões da Pandemia de COVID-19 na Prática Assistencial de um Hospital Terciário

Repercussions of the COVID-19 Pandemic on the Care Practices of a Tertiary Hospital

André Luiz Cerqueira Almeida, Thyago Monteiro do Espírito Santo, Maurício Silva Santana Mello, Alexandre Viana Cedro, Nilson Lima Lopes, Ana Paloma Martins Rocha Ribeiro, João Gustavo Cerqueira Mota, Rodrigo Serapião Mendes, Paulo André Abreu Almeida, Murilo Araújo Ferreira, Diego Moreira Arruda, Adriana Aguiar Pepe Santos, Vinícius Guedes Rios, Maria Rosa Nascimento Dantas, Viviane Almeida Silva, Marcos Gomes da Silva, Patrick Harrison Santana Sampaio, André Raimundo Guimarães, Edval Gomes Santos Jr.

.....página 862

Minieditorial - Short Editorial

As Consequências Não Aparentes Fora do Espectro da COVID da Pandemia de COVID-19

The Unapparent Non-COVID Consequences of the COVID-19 Pandemic

Gilson Feitosa

..... página 871

Artigo Original - Original Article

Associação de Fatores de Risco Cardiovascular e Polimorfismo de APOE com Mortalidade em Idosos Longevos: Uma Coorte de 21 Anos

Association of Cardiovascular Risk Factors and APOE Polymorphism with Mortality in the Oldest Old: A 21-Year Cohort Study

Lilian Vivian, Neide Maria Bruscatto, Berenice Maria Werle, Waldemar de Carli, Renata Alonso Gadi Soares, Paulo

Caleb Júnior de Lima Santos, Emilio Hideyuki Moriguchi

..... página 873

Minieditorial - Short Editorial

O Estilo de Vida dos Muito Idosos Importa

Lifestyle in the Very Elderly Matters

Fernando H. Y. Cesena

..... página 882

Artigo Original - Original Article

Exercício Aeróbico e Função Cardíaca de Murinos Expostos à Doxorubicina: uma Metanálise

Aerobic Exercise and Cardiac Function of Murines Exposed to Doxorubicin: a Meta-Analysis

Mariana Inocência Matos, Ercole da Cruz Rubini, Frederico de Oliveira Meirelles, Elirez Bezerra da Silva

..... página 885

Minieditorial - Short Editorial

Metanálise Pré-clínica: Outro Tijolo na Parede

Pre-Clinical Meta-Analysis: Another Brick in the Wall

Amanda Gomes Pereira, André Monti Garzesi, Sergio Alberto Rupp Paiva, Bertha Furlan Polegato

..... página 894

Artigo Original - Original Article

Estudo da Reatividade Microvascular em Pacientes Hipertensos com Adiposidade Corporal Elevada

Microvascular Reactivity in Hypertensive Patients with High Body Adiposity

Jenifer d'El-Rei, Michelle Rabello Cunha, Samanta de Souza Mattos, Bianca Cristina Marques, Viviane Prangiel de

Menezes, Ana Rosa Cunha, Érica Monteiro França, Wille Oigman, Mario Fritsch Neves

..... página 896

Minieditorial - Short Editorial

Os Estudos da Reatividade Microvascular Contribuem na Prática Clínica?

Do Microvascular Reactivity Studies Contribute to Clinical Practice?

Claudio Leinig Pereira da Cunha

..... página 905

Artigo Original - Original Article

A Gravidade da Doença Afeta os Parâmetros de Repolarização Ventricular em Pacientes com COVID-19

Disease Severity Affects Ventricular Repolarization Parameters in Patients With COVID-19

Mevlut Koc, Hilmi Erdem Sumbul, Erdinc Gulumsek, Hasan Koca, Yurdaer Bulut, Emre Karakoc, Tuba Turunc, Edip Bayrak, Huseyin Ali Ozturk, Muhammed Zubeyir Aslan, Abdullah Orhan Demirtas, Yahya Kemal Icen

.....página 907

Minieditorial - Short Editorial

Repolarização Ventricular como Ferramenta de Monitoramento da Atividade Elétrica Cardíaca

Ventricular Repolarization as a Tool to Monitor Electrical Activity of the Heart

Carlos Alberto Pastore

.....página 914

Artigo Original - Original Article

Hospitalização por Infarto Agudo do Miocárdio: Um Registro de Base Populacional

Hospitalization for Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Registry

Leonardo Alves e Carisi Anne Polanczyk

.....página 916

Minieditorial - Short Editorial

Análise de um Registro de Base Populacional de Hospitalização por Infarto Agudo do Miocárdio

Analysis of a Population-Based Registry of Hospitalizations for Acute Myocardial Infarction

Gabriel Porto Soares

.....página 925

Artigo de Revisão - Review Article

Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão

Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review

Silméia Garcia Zanati Bazan, Gilberto Ornellas de Oliveira, Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira, Fabrício Moreira Reis, Karina Nogueira Dias Secco Malagutte, Lucas Santos Nielsen Tinasi, Rodrigo Bazan, João Carlos Hueb, Katashi Okoshi

.....página 927

Carta Científica - Research Letter

Infecção por COVID-19 em Gestante Cardiopata

COVID-19 Infection in a Cardiopatic Pregnant Woman

Lucianna Serfaty de Holanda, Laíses Vieira, Maria Talita Campos, Vitor Bruno Teixeira de Holanda, Ivy Almeida Cavalcante e Silva, Daniel Serfaty, Feliciano Mendes Vieira Junior

.....página 936

Carta Científica - Research Letter

Ações contra a Covid-19 na População com Síndrome de Down

Actions Against Covid-19 in the Down Syndrome Population

Giorgia Castilho Russo, Nathalia Bernardes, Natália Rezende Baraldi, Denise Jeanine Berlinger Saraiva, Kátia De Angelis, Carla Janice Baister Lantieri, José Francisco Saraiva

.....página 939

Carta Científica - Research Letter

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: COVID-19 e Insuficiência Cardíaca

Emerging Topics in Heart Failure: COVID-19 and Heart Failure

Livia Adams Goldraich, Odilson Marcos Silvestre, Edval Gomes, Bruno Biselli, Marcelo Westerlund Montera
.....página 942

Carta Científica - Research Letter

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Novos Paradigmas na Amiloidose Cardíaca

Emerging Topics in Heart Failure: New Paradigms in Cardiac Amyloidosis

Marcus Vinicius Simões, Silvia Marinho Martins Alves, Fabio Fernandes, Otávio Rizzi Coelho-Filho, Sandrigo Mangini
.....página 945

Carta Científica - Research Letter

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Intermediária

Emerging Topics in Heart Failure: Heart Failure With Preserved and Mid-Range Ejection Fraction

Miguel Morita Fernandes-Silva, Ricardo Mourilhe-Rocha, Flávio de Souza Brito, Antonio José Lagoeiro Jorge, Victor Sarli Issa, Luiz Cláudio Danzmann
.....página 949

Carta Científica - Research Letter

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Terapias Intervencionistas na Insuficiência Cardíaca

Emerging Topics in Heart Failure: Interventional Heart Failure Therapies

João Manoel Rossi Neto, Dirceu Rodrigues de Almeida, Fernando Antibas Atik, Monica Samuel Avila, Marcelly Gimenes Bonatto
.....página 953

Carta Científica - Research Letter

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Nova Era do Tratamento Farmacológico

Emerging Topics in Heart Failure: New Era of Pharmacological Treatment

Fabiana G. Marcondes-Braga, Felix J. A. Ramires, Estêvão Lanna Figueiredo, José Albuquerque Figueiredo Neto, Luís Beck-da-Silva, Salvador Rassi
.....página 956

Imagem - Image

Stent Ductal Oscilante na Atresia Pulmonar Valvar

Oscillating Ductal Stent in Valvar Pulmonary Atresia

Arun Gopalakrishnan, Kavassery Mahadevan Krishnamoorthy, Paidi Suresh Kumar, Sivasankaran Sivasubramonian
.....página 961

Imagem - Image

Forma Hepática Não Progressiva da Doença de Andersen como Mímica da Cardiomiopatia Hipertrófica

Non-Progressive Hepatic Form of Andersen Disease as a Mimic of Hypertrophic Cardiomyopathy

Fabio Mastrocola, William Santos de Oliveira, Adalberto Atsushi Porto, Roberto Moreno Mendonça, Nestor Rodrigues de Oliveira Neto
.....página 964

Comunicação Breve - Brief Communication

Efeito Cardiodepressor do Acetato de Eugenil em Coração de Roedor

Cardiodepressive Effect of Eugenyl Acetate in Rodent Heart

Leisiane Pereira Marques, Samuel Santos Beserra, Danilo Roman-Campos, Antonio Nei Santana Gondim
.....página 967

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Tecido Adiposo Epicárdico: Um Novo Parâmetro de Imagem Cardiovascular Profundamente Relacionado às Doenças Cardiovasculares

Epicardial Adipose Tissue: A New Cardiovascular Imaging Parameter Deeply Connected with Cardiovascular Diseases

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia e Letícia Mara dos Santos Barbetta

.....página 971

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Imagem Cardiovascular em Pacientes com COVID-19

Cardiovascular Imaging in Patients with COVID-19

Gabriel Blacher Grossman e Ronaldo de Souza Leão Lima

.....página 973

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre COVID-19 e Gravidez em Mulheres Cardiopatas – Departamento de Cardiologia da Mulher da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2020

Position Statement on COVID-19 and Pregnancy in Women with Heart Disease Department of Women Cardiology of the Brazilian Society of Cardiology – 2020

Autores do Posicionamento: Celi Marques-Santos, Walkiria Samuel Avila, Regina Coeli Marques de Carvalho, Alexandre Jorge Gomes de Lucena, Cláudia Maria Vilas Freire, Elizabeth Regina Giunco Alexandre, Felipe Favorette Campanharo, Maria Alayde Mendonça R. Rivera, Maria Elizabeth Navegantes Caetano Costa, Marildes Luiza de Castro

.....página 975

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Cardiologia Fetal, Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto – 2020

Position Statement on Indications for Echocardiography in Fetal and Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease of the Adult – 2020

Samira Saady Morhy, Silvio Henrique Barberato, Alessandro Cavalcanti Lianza, Andressa Mussi Soares, Gabriela Nunes Leal, Ivan Romero Rivera, Marcia Ferreira Alves Barberato, Vitor Guerra, Zilma Verçosa de Sá Ribeiro, Ricardo Pignatelli, Carlos Eduardo Rochitte, Marcelo Luiz Campos Vieira

.....página 987

Diretriz - Guideline

Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020

Brazilian Cardio-oncology Guideline – 2020

Ludhmila Abrahão Hajjar, Isabela Bispo Santos da Silva da Costa, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Paulo Marcelo Gehm Hoff, Maria Del Pilar Estevez Diz, Sílvia Moulin Ribeiro Fonseca, Cristina Salvadori Bittar, Marília Harumi Higuchi dos Santos Rehder, Stephanie Itala Rizk, Dirceu Rodrigues Almeida, Gustavo dos Santos Fernandes, Luís Beck-da-Silva, Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos, Marcelo Westerlund Montera, Sílvia Marinho Martins Alves, Júlia Tizue Fukushima, Maria Verônica Câmara dos Santos, Carlos Eduardo Negrão, Thiago Liguori Feliciano da Silva, Sílvia Moreira Ayub Ferreira, Marcus Vinicius Bolivar Malachias, Maria da Consolação Vieira Moreira, Manuel Maria Ramos Valente Neto, Veronica Cristina Quiroga Fonseca, Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro, Juliana Barbosa Sobral Alves, Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho Silva, João Sbrano, Ricardo Pavanello, Ibraim Masciarelli F. Pinto, Antônio Felipe Simão, Marianna Deway Andrade Dracoulakis, Ana Oliveira Hoff, Bruna Morhy Borges Leal Assunção, Yana Novis, Laura Testa, Aristóteles Comte de Alencar Filho, Cecília Beatriz Bittencourt Viana Cruz, Juliana Pereira, Diego Ribeiro Garcia, Cesar Higa Nomura, Carlos Eduardo Rochitte, Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, Patricia Tavares Felipe Marcatti, Wilson Mathias Junior, Evanius Garcia Wiermann, Renata do Val, Helano Freitas, Anelisa Coutinho, Clarissa Maria de Cerqueira Mathias, Fernando Meton de Alencar Camara Vieira, André Deeke Sasse, Vanderson Rocha, José Antônio Franchini Ramires, Roberto Kalil Filho

.....página 1006



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Vice-Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

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/GECCN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GEECG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECRA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 115, Nº 5, Novembro 2020

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM),
SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Internal Design Department

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço:
www.arquivosonline.com.br.



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



O Legado do Professor Eduardo Sosa

The legacy of Prof. Eduardo Sosa

José Antonio Franchini Ramires,¹ Cesar Grupi,¹ Mauricio Ibrahim Scanavacca¹

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

Em 20 de junho de 2020, recebemos uma triste notícia: o falecimento do Professor Dr. Eduardo Argentino Sosa, Professor Associado de Cardiologia do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo. Essa informação provocou grande consternação em todos que o conheceram.

Breve História

Eduardo Argentino Sosa nasceu em Corrientes, Argentina, em 25 de janeiro de 1942. Iniciou o curso de medicina na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nacional do Nordeste, na sua cidade natal; no entanto, devido à situação política que afetava o funcionamento universitário na Argentina de então, transferiu-se para a Faculdade de Ciências Médicas de Córdoba e, posteriormente, para a Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nacional do Litoral, na cidade de Rosário, onde concluiu o curso em abril de 1965.¹

Seu interesse pela cardiologia surgiu durante o internato, quando ficou fascinado pelos métodos diagnósticos existentes, tais como eletrocardiografia, vetocardiografia, fonomecanocardiografia e cateterismo cardíaco, que se iniciava na época. Daí surgiu o seu primeiro trabalho científico, apresentado na 1ª Jornada Nacional de Cardiologia da Federação Argentina de Cardiologia, na cidade de Carlos Paz, em Córdoba, intitulado “Bloqueo de Rama Izquierda Intermitente. Estudio Fonográfico e Poligráfico”. Logo foi contratado como médico assistente do serviço de cardiologia, e lá conheceu Miguel Barbero Marcial, que se tornaria seu amigo pessoal e mudaria o rumo de sua vida.¹

No período de 1966 e 1967, ainda em Rosário, viajava semanalmente para Buenos Aires para aprender as técnicas de cateterismo no Hospital Ramos Mejia, no serviço do Professor Blas Moia, e eletrocardiografia no Hospital de Salaberry, no serviço do Professor Marcelo Rosembaum.¹

Em uma dessas visitas conheceu o professor Demétrio Sodi Pallares, do Instituto Nacional de Cardiologia do México, na época, um dos centros de referência mundial de pesquisa em cardiologia.

Palavras-chave

Eduardo Sosa; Cardiologia; Doenças Cardiovasculares; Eletrocardiografia; Eletrofisiologia; Técnicas Eletrofisiológicas/tendências; Técnicas Eletrofisiológicas Cardíacas/tendências; Pesquisadores; Docentes/história.

Correspondência: Mauricio Ibrahim Scanavacca •

Av. Joaquim Candido de Azevedo Marques, 1205. CEP 05688-021, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: mauricio.scanavacca@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201080>

Sosa planejava fazer a complementação do seu treinamento no México. Contudo, seu amigo Miguel havia se mudado para São Paulo e o convenceu a vir para o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O motivo? Ele percebeu que havia uma verdadeira revolução em andamento no tratamento das doenças cardiovasculares com os avanços da cirurgia cardiovascular, e encontrou no HC-FMUSP um grupo acadêmico excepcional, que trabalhava com entusiasmo e inspiração, sob a coordenação dos Professores Euryclides de Jesus Zerbini e Luiz Venere Décourt.

Sosa chegou em São Paulo no dia 13 de fevereiro de 1968, sendo admitido de imediato no curso do Professor Décourt, um ícone da cardiologia brasileira. Percebendo seu potencial acadêmico, o Professor Giovanni Bellotti, assistente de Décourt, o “adotou” e o tornou um dos colaboradores da equipe que faria os primeiros transplantes de coração na América do Sul (Figura 1). Por sua dedicação, recebeu convite para permanecer definitivamente no Brasil.

Em 1972, teve seu diploma de médico revalidado e, em 1974, foi contratado após concurso público, como médico assistente na Segunda Clínica Médica do Hospital das Clínicas, passando a trabalhar com Giovanni Bellotti no Grupo de Válvulas. Assim, ingressou na Clínica de Cardiologia como responsável pelos leitos daquele grupo.

Sosa sempre teve grande comprometimento com o bem-estar do paciente e também gostava de ensinar, motivando seus residentes e internos com intervenções brilhantes. No entanto, não se sentia completamente realizado, pois queria grandes desafios. Quem está tendo o primeiro contato com Sosa nessa homenagem perceberá que estamos falando da cardiologia brasileira de quase 50 anos atrás. Tempo de poucos procedimentos, poucos medicamentos e muitas doenças, com conhecimentos muito mais limitados do que atualmente.

Seu interesse pela eletrofisiologia surgiu após ter acesso ao trabalho publicado por Scherlag et al., publicado em 1969, demonstrando a viabilidade do registro do eletrograma do feixe de His em humanos, por acesso vascular.² No ano seguinte, em conjunto com os professores Giovanni Bellotti, João Tranchesi, Radi Macruz e Donaldo Pereira Garcia, conseguiu obter o primeiro registro do eletrograma do feixe de His no HC-FMUSP, e, em 1972, realizaram a primeira tentativa de cirurgia de Wolff-Parkinson-White (WPW).³

Um dia, em 1974, Bellotti procurou Sosa e o convocou para estudar eletrofisiologia na síndrome de WPW para sua tese de doutorado. Tiveram então que aprender a analisar traçados eletrofisiológicos. Assim, Sosa foi apresentado a esse novo mundo com inúmeros desafios.

O primeiro foi conversar com o Professor Antonio Paes de Carvalho, Professor Titular do Instituto de Biofísica



Figura 1 – Foto de 1968 documentando a visita do Professor Christiaan Barnard em visita ao HC-FMUSP. Da direita para a esquerda, Professor Christiaan Barnard, Professor Euryclides de Jesus Zerbini, Eduardo Sosa, Noedir Stolf e colaboradores da época.

e Fisiologia Carlos Chagas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), grande cientista, estudioso dos mecanismos eletrofisiológicos das arritmias cardíacas em nível experimental e reconhecido internacionalmente.⁴ Com ele, Sosa foi aprender como obter e analisar os eletrogramas intracardíacos.

Depois de alguns dias fazia o primeiro estudo eletrofisiológico no HC, com Bellotti. O interessante é que os primeiros traçados eram rudimentares, com interferências e deflexões por toda parte. Bellotti perguntava: “Sosa, qual é o H?”; como havia três deflexões, a dúvida não foi solucionada, mas aprenderam que os registros deveriam ter menos interferências para serem confiáveis. Sosa, obstinado pela perfeição, elaborou meios de conseguir registros de alta qualidade para a época (Figura 2).

Em seguida, começaram os estudos dos pacientes para a tese de Bellotti. Eles passavam o dia induzindo taquicardias com estímulos induzidos por eletrodos, analisando traçados e interpretando os achados. Ao final de cada estudo, sentiam uma satisfação intensa pelos achados.

Contudo, a maior surpresa ocorreu no dia da defesa da tese de Bellotti. No final da apresentação a banca examinadora elogiou muito o trabalho inovador e encerrou a arguição em cerca de 20 minutos. Até hoje, essa foi uma das defesas de tese de menor duração da universidade, possivelmente porque a banca pouco ou nada sabia a respeito do assunto.⁵

Em 1975, Bellotti foi nomeado chefe da unidade de terapia intensiva (UTI) de cardiologia, no 6º andar do HC. Nessa altura, José Antonio Frachini Ramires começou a trabalhar com ele como assistente de clínica médica e UTI de cardiologia.

“Quando encontrávamos Sosa pelos corredores do hospital, com rolos de traçados eletrofisiológicos nos braços, e caso ele quisesse nos mostrar algum detalhe, deveríamos nos preparar para passar um longo tempo ajudando-o a desdobrá-los, ver os registros e depois dobrá-los novamente. Alguns assistentes da clínica fugiam desses encontros”, lembra Ramires.

Nessa ocasião, Cesar Grupi juntou-se ao grupo, auxiliando-o na realização dos primeiros estudos eletrofisiológicos.^{6,7} Naquela época, os estudos foram realizados em diferentes condições, como em pacientes com infarto agudo do miocárdio por sugestão do Professor Radi Macruz e avaliação do efeito eletrofisiológico dos fármacos antiarrítmicos, como grandes novidades...^{8,9}

Com a transferência da cardiologia para o Incor, que acabara de ser inaugurado, Sosa acumulou a liderança do grupo de válvulas e o embrião do grupo de arritmias. Por seu pedido, Bellotti e o Professor Fúlvio Pilleggi criaram dois grupos independentes: o de arritmia e o de valvopatias, que assim permanecem até os dias atuais.

O laboratório de eletrofisiologia cardíaca foi estruturado em 1980, tornando-se fundamental para o desenvolvimento do tratamento intervencionista de várias arritmias no Incor. Buscando aprimoramento para os seus procedimentos, Sosa e Miguel visitaram serviços nos EUA, em particular de Kenneth Rosen, em Chicago, e de Mark Josephson, na Filadélfia.

Vale ressaltar que, quando visitaram esses serviços, levavam na bagagem 10 cirurgias de WPW e 10 cirurgias de taquicardia ventricular, o que impressionou os professores locais, pois pouquíssimos serviços americanos realizavam esses procedimentos na época.

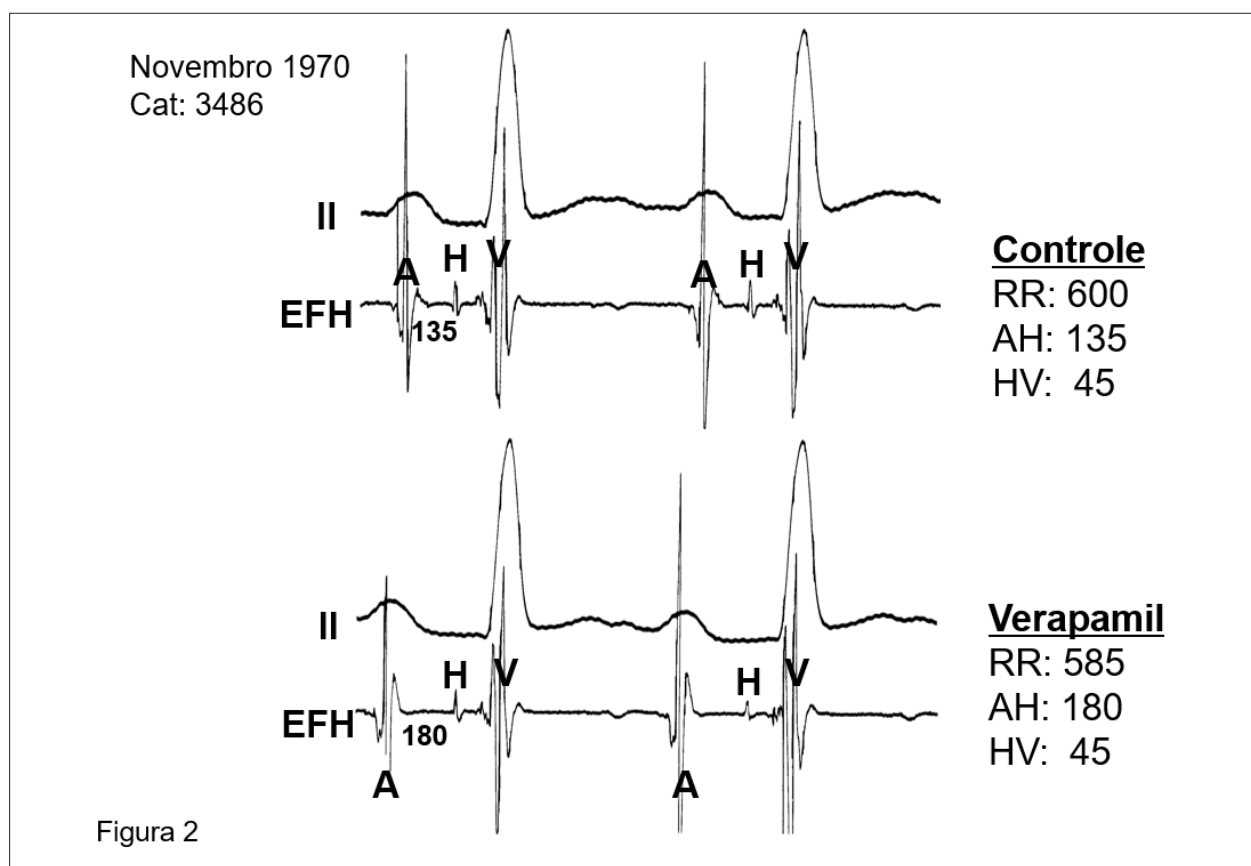


Figura 2 – Registro eletrofisiológico obtido no HC-FMUSP em 1970 documentando o efeito da infusão venosa de verapamil nos intervalos básicos do sistema de condução.

Notavelmente, Sosa e Miguel mudaram o paradigma do tratamento de arritmias na doença de Chagas, demonstrando que as taquicardias ventriculares sustentadas recorrentes eram circuitos reentrantes relacionados com cicatrizes, e podiam ser reproduzidas com estimulação ventricular programada. Além disso, mais importante, observaram que tais circuitos originavam-se com maior frequência em uma cicatriz localizada na parede inferior, lateral e basal do ventrículo esquerdo, pois, até então, acreditava-se que o aneurisma apical, tão frequentemente em pacientes com doença de Chagas, fosse o foco de tais arritmias¹⁰ (Figura 3).

Ao longo dos anos 1980 e 1990, o programa de tratamento cirúrgico para taquiarritmias atriais, supraventriculares e ventriculares progrediu intensamente, tornando o InCor um centro de referência no tratamento cirúrgico de taquiarritmias refratárias e de treinamento de eletrofisiologistas e cirurgiões, não somente do Brasil como da América Latina.¹⁰⁻¹⁵

Em 1982, Gallagher et al.¹⁶ publicaram a primeira experiência com ablação por cateter para induzir bloqueio atrioventricular total em pacientes com taquiarritmias supraventriculares intratáveis. Uma vez ciente desse novo avanço, Sosa conseguiu desenvolver conexões entre o desfibrilador e cateteres convencionais, com o auxílio de Adib Jatene.

Em conjunto com Augusto Scalabrini e Silvio Barbosa, fizeram a primeira ablação por cateter com sucesso, utilizando

descarga elétrica direta (fulguração) para indução de bloqueio atrioventricular total (BAVT).¹⁷ Esses procedimentos eram realizados com cateteres eletrodos convencionais, como ocorria nos poucos serviços internacionais que também passaram a realizá-lo. Assim foi desenvolvido o primeiro laboratório estruturado de eletrofisiologia intervencionista do Brasil, fruto de seu espírito inovador.

Durante sua gestão como diretor da unidade de arritmia, ainda nos anos 1980, Sosa estimulou o desenvolvimento da área clínica da estimulação cardíaca artificial, contando com Martino Martinelli como assistente responsável e Silvana d'Ório e Anísio Pedrosa como colaboradores, o que resultou na unidade de arritmias e marca-passo.^{18,19}

Com a ampliação do InCor e aumento do número de salas de atendimento ambulatorial, no início dos anos 1990, Sosa incentivou a criação do ambulatório de síncope acoplado ao laboratório de avaliação autonômica; o ambulatório didático; de fibrilação atrial; de taquicardia ventricular e de genética, e contou com a colaboração de novos assistentes, Denise Hachul e Francisco Darrieux, que desenvolveram em conjunto um programa de extensão universitária em arritmias clínicas.^{20,21}

Retornando aos anos 1970, Ramires recorda que em sua tese de mestrado sobre o tema do bloqueio autonômico em chagásicos, Sosa inspirou o uso de betabloqueadores em

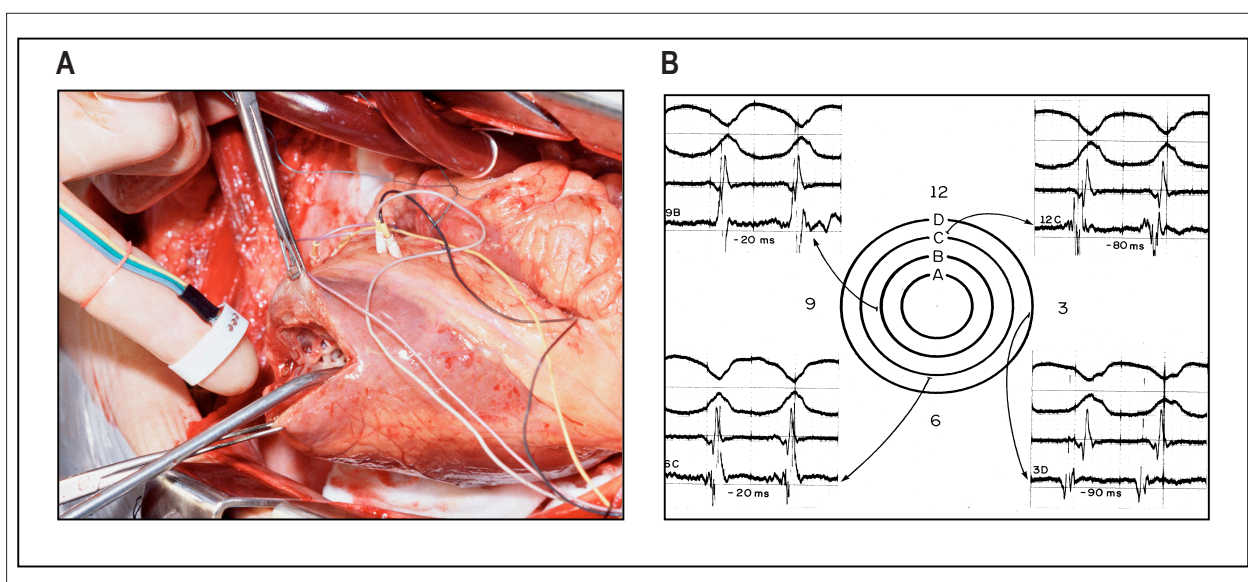


Figura 3 – A e B) Mapeamento intraoperatório de um paciente com taquicardia ventricular recorrente secundária à cardiopatia chagásica nos anos 1980. A) O acesso do mapeamento endocárdico era pelo aneurisma apical. Note que o mapeamento ponto a ponto era realizado por eletrodos bipolares anexados em um dispositivo que permitia seu posicionamento direto pelo dedo do cirurgião. B) Os registros eletrofisiológicos documentam a sequência de ativação endocárdica da taquicardia ventricular induzida na cirurgia por estimulação programada.

pacientes com infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca. Foi comprovado seu benefício por meio de avaliação metabólica miocárdica e monitoramento hemodinâmico à beira do leito. A partir de então, foi introduzido o uso de betabloqueadores na rotina terapêutica de ambas as patologias em nossa instituição.^{22,23}

Seu grande interesse acadêmico, no entanto, sempre foi a área de eletrofisiologia intervencionista, na qual trabalhou intensamente com seu assistente, Mauricio Scanavacca. Formaram inúmeros eletrofisiologistas ao longo desses anos, atualmente responsáveis por serviços de arritmia e eletrofisiologia não somente do Brasil, mas também no exterior.²⁴⁻³¹

Em 1984, junto com os colegas cardiologistas envolvidos no tratamento de pacientes com arritmias cardíacas – em particular, Ivan Maia (no Rio de Janeiro), Adaberto Lorga (em São José do Rio Preto), João Pimenta (no Hospital do Servidor Público Estadual) e Julio Gizzi (no Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese de Cardiologia), ambos em São Paulo –, fundaram o Grupo de Estudo de Arritmia, Eletrofisiologia e Estimulação Cardíaca Artificial, embrião do que se tornaria o departamento de eletrofisiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e, posteriormente, a Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC) (Figura 4A e B).

Em meados dos anos 1990, o grande desafio enfrentado pela eletrofisiologia era conseguir melhores resultados na ablação da taquicardia ventricular (TV). Em nosso meio, esse desafio parecia maior em pacientes com cardiopatia chagásica.

Após constatarem a baixa taxa de sucesso das ablações nesses pacientes, Sosa, Mauricio e o anestesista da equipe,

João Piccioni, desenvolveram a técnica de mapeamento e ablação epicárdica da taquicardia ventricular e demonstraram que os circuitos eram predominantemente epicárdicos nos pacientes com cardiopatia chagásica³²⁻³⁶ (Figura 5). As observações obtidas pelo grupo, nessa época com a participação de André D'Ávila, alcançaram o cenário internacional, e a técnica passou a ser utilizada em outros tipos de arritmias, além da TV chagásica.^{31,37}

Desde então, os congressos das sociedades americanas e europeias de arritmia e cardiologia têm sido palco constante de apresentações da técnica de mapeamento e ablação epicárdica, incluindo sessões exclusivamente dedicadas, muitas das quais presididas e moderadas pelos seus idealizadores.

Após a publicação do trabalho com os resultados da nova técnica, inúmeros eletrofisiologistas europeus, latino-americanos e norte-americanos procuraram o Incor para um treinamento na técnica na Unidade de Arritmia e Eletrofisiologia, a fim de implementá-la em seus serviços, como a Cleveland Clinic, Mayo Clinic, Universidade da Califórnia, Stanford, Massachusetts General Hospital e vários Centros de Referência Europeus. Foi um dos momentos culminantes da obra do “insatisfeito” Sosa, que sempre buscava mais.

Não há dúvida de que Sosa criou uma escola com muitos discípulos por todo o Brasil, América Latina e outros continentes. Eduardo Argentino Sosa, argentino de nascimento e brasileiro de coração, tinha visão focada no infinito.

Eduardo Sosa permanecerá para sempre na lembrança de seus amigos, na história do Incor e da cardiologia brasileira, e seu legado será eternizado por seus discípulos.



Figura 4 – Dois momentos do Dr. Sosa participando das reuniões científicas da especialidade. A) Ainda jovem, na primeira Jornada de Arritmias Cardíacas da SBC no Rio de Janeiro, em 1984. B) Já amadurecido, em meados dos anos 2000, em um dos congressos do Departamento de Arritmias Cardíacas da SBC.

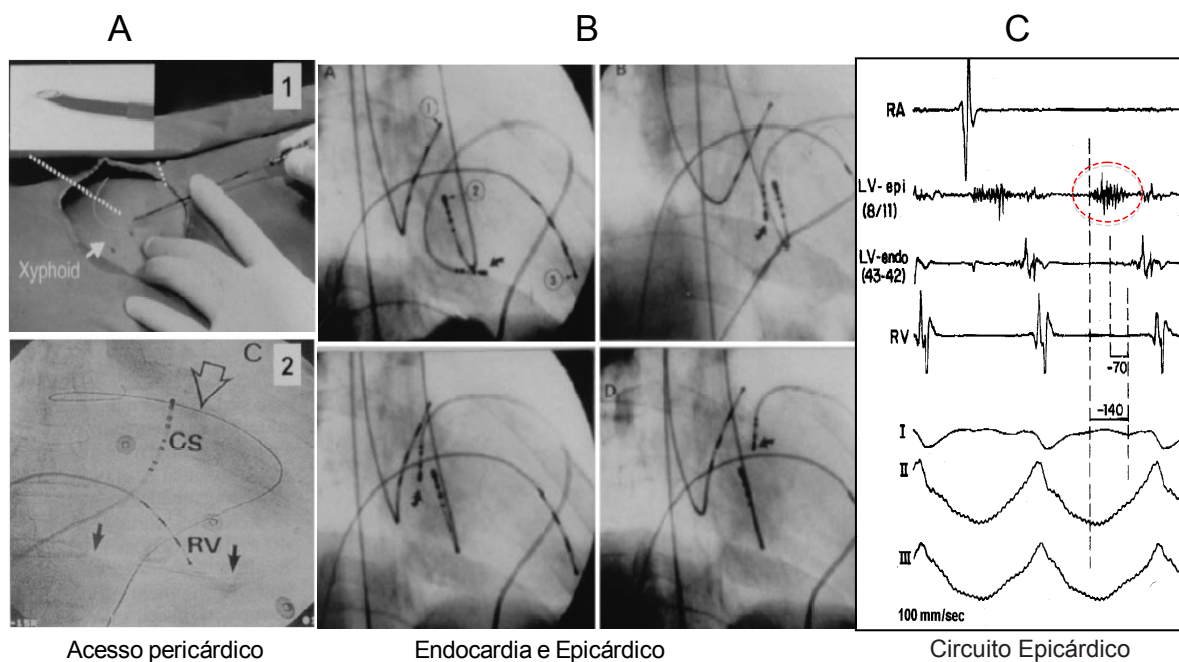


Figura 5 – Figuras da Capa do *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* de junho de 1996 divulgando o artigo que descreveu a técnica de acesso percutâneo do espaço pericárdico. A. Acesso pericárdico por punção subxifoide. B. Mapeamento epicárdico com cateter. C. Registros dos eletrogramas bipolares durante taquicardia ventricular em um paciente com doença de Chagas demonstrando a presença de um circuito epicárdico.

Referências

1. Sosa EA. Memorial apresentado para o concurso de professor Associado de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003.
2. Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN. A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart. *J Appl Physiol.* 1967;22(3):584-7.
3. Bellotti G, Decourt LV, Pileggi F, Sosa E, Garcia DP, Macruz R, Zerbini J. Tentativa de correção cirúrgica em casos de síndrome de pré-excitação ventricular. *Arq Bras Cardiol.* 1972; 25 (suppl 2):123-31
4. Paes de Carvalho AP, Hoffman BF, Langan WB. Two components of the cardiac action potential. *Nature.* 1966;211(5052):938-40.
5. Bellotti G. Comportamento eletrofisiológico das vias de condução átrio-ventricular na síndrome de Wolff-Parkinson-White. [tese de Livre Docência]. São Paulo: Universidade De São Paulo, Faculdade de Medicina; 1974.
6. Décourt LV, Bellotti G, Sosa E, Pileggi F, Galiano N, Gruppi C, et al. Electrogram of the bundle of His in the study of cardiac arrhythmias. Considerations of 4 cases. *Rev Hosp Clin.* 1976;31:229-37.
7. Grupi C, Pileggi F, Sosa E, Bellotti G, Camargo PR, Garcia DP, et al. Estudo da condução atrioventricular com estimulação atrial em pacientes sem cardiopatias e machado Guerreiro positivo. *Arq Bras Cardiol.* 1976;29(supl):234.
8. Pileggi F, Bellotti G, Sosa E, Galiano N, Gruppi C, Camargo PR, et al. Accelerated atrioventricular conduction in acute myocardial infarct; electrophysiologic study and cinecoronariographic correlation. *Arq Bras Cardiol.* 1977; 30(2):97-103.
9. Sosa E, Pileggi F, Grupi C, Garcia D, Vanzini P, Décourt LV. Electrophysiological properties of propafenone evaluated by the technic of the bundle of His electrogram. *Arq Bras Cardiol.* 1981;36(1):7-15
10. Sosa E, Marcial MB, Pileggi F, Arié S, Scalabrini A, Roma L, et al. Taquicardia ventricular: tratamento cirúrgico dirigido. Experiência inicial. *Arq Bras Cardiol.* 1982;38:449-54.
11. Marcial MB, Sosa EA, Pileggi F, Verginelli G, Arié S, Scalabrini A, et al. Surgical treatment of the paroxysmal tachycardia in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 1982;38(1):33-8.
12. Sosa E, Marcial MB, Scanavacca ML, Bellotti G, Pileggi F, Consolim FM, et al. Surgical treatment of nodal reentry tachycardia. Initial experiences. *Arq Bras Cardiol.* 1988;51(5):397-401.
13. Scanavacca MI, Sosa E, Marcial MB, Consolim FM, Sabbag LM, Bellotti G, et al. The surgical treatment of nodal reentry tachycardia. The late results. *Arq Bras Cardiol.* 1992;59(2):99-103.
14. Sosa E, Marcial MB, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F. Incessant ectopic atrial tachycardia and sudden death.. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991;14(5):764-7.
15. Sosa E, Jatene A, Kaeriyama JV, Scanavacca M, Marcial MB, Bellotti G, et al. Recurrent ventricular tachycardia associated with postinfarction aneurysm. Results of left ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(5):855-60.
16. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med.* 1982;306(4):194-200.
17. Sosa E, Scalabrini A, Barbosa S, Grupi C, Mangioni J, Jatene A, et al. Tratamento da taquicardia atrial refratária com eletrofulguração: indução de BAVT com choque endocárdico. *Arq Bras Cardiol.* 1984;42:411-4.
18. Martinelli Filho M, D'Orío SD, Nadalin E, Siqueira SF, Costa R, Scanavacca M, et al. Pacemaker with mechanical sensors. Accumulated experience in long-term follow-up. *Arq Bras Cardiol.* 1990;55(3):189-94.
19. Martinelli Filho M, Pedrosa AA, Costa R, Nishioka SAD, Siqueira SF, Tamaki WT, et al. Biventricular pacing improves clinical behavior and reduces prevalence of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(1):110-3.
20. Hachul DT, Sosa EA, Barbero-Marcial M, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F, et al. Myocardial dysfunction secondary to persistent tachycardia. *Arq Bras Cardiol.* 1989;53(6):317-9.
21. Hachul D, Sosa EA, Consolim F, Magalhães L, Scanavacca M, Martinelli M, et al. Diagnostic value of the tilt test in the evaluation of syncope of unknown acute phase of myocardial infarct. *Arq Bras Cardiol.* 1976;29(2):113-7.
22. Bocchi EA, Bacal F, Bellotti G, Carrara D, Ramires JA. Effects of carvedilol (beta 1, beta 2, alpha 1 blocker) on refractory congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(2):169-73.
23. Serrano Jr CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3 Suppl 3):1-95.
24. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Lorga Filho AM, et al. Executive Summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(6):501-8.
25. Mateos JCP. Carotid sinus massage in syncope evaluation: a nonspecific and dubious diagnostic method. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):84-91.
26. Pena JLB, Santos WC, Araújo SA, Dias GM, Sternick EB. How echocardiographic deformation indices can distinguish different types of left ventricular hypertrophy. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):758-9.
27. Odozynski G, Forno ARJD, Lewandowski A, Nascimento HG, d'Ávila A. Paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation outcome depends on pulmonary veins anatomy. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(6):824-30.
28. Pisani CF, Scanavacca M. Percutaneous occlusion of left atrial appendage: growing clinical experience and lack of multicenter randomized clinical trials. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):722-4.
29. Silva MA, Futuro GMC, Merçon ES, Vasconcelos D, Agrizzi RS, Elias Neto J, et al. Safety of catheter ablation of atrial fibrillation under uninterrupted rivaroxaban use. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(3):435-42.
30. Aryana A, Tung R, d'Ávila A. Percutaneous epicardial approach to catheter ablation of cardiac arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(1):1-20.
31. Sosa E, Scanavacca M, d'Ávila A, Pileggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(6):531-6.
32. Sosa E, Scanavacca M, D'Ávila A, Piccioni J, Sanchez O, Velarde JL, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(3):229-39.
33. Sosa E, Scanavacca M, D'Ávila A, Bellotti G, Pileggi F. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic chagasic heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(1 Pt 1):128-30.
34. Sosa E, Scanavacca M, d'Ávila A. Different ways of approaching the normal pericardial space. *Circulation.* 1999;100(24):e115-6.
35. Sosa E, Scanavacca M, d'Ávila A, Oliveira F, Ramires JA. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1442-9.
36. Boyle NG, Shivkumar K. Epicardial interventions in electrophysiology. *Circulation.* 2012;126(14):1752-69.



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

Reflexão sobre Conflitos de Interesses em Diretrizes Médicas

A Reflection on Conflicts of Interest in Medical Guidelines

Max Grinberg

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

A prescrição de um fármaco diretamente ao paciente, a captação do voluntário para uma pesquisa clínica, a palestra em um congresso da especialidade, a participação em um comitê elaborador de uma diretriz clínica, a supervisão em uma visita clínica com residentes, a opinião para os colegas em um cafezinho. Todas essas situações se caracterizam como interação humana, maior ou menor assimetria de conhecimento e influência de múltiplos interesses, em que o eventual privilégio de um pode provocar prejuízo de algum outro.

Dessa maneira, estabelece-se a potencialidade do confronto entre interesses,^{1,2} o que recebe a denominação de *potencial conflito de interesses*. O uso do termo “potencial” já traz a inquietude de uma possibilidade da condição humana que, contudo, não ocorreu, podendo nunca acontecer ou se materializar em uma recepção imperceptível ou emissão inconsciente.

A areia movediça está na própria essência da medicina, a necessidade de realizar um profissionalismo sob moldura ética, moral e legal. Isso demanda desdobramentos clínicos, técnicos, científicos e atitudinais sob forte indeterminação acerca da beneficência (conceitual) e do benefício (individual), da não maleficência (conceitual) e do não malefício (individual).

As diretrizes clínicas são ilustrativas do tema-dilema. Elas ganharam o *status* de recomendação de primeira ordem; assim, a confiabilidade é avalizada por sociedades de especialidade idôneas e servem de ponto de referência para críticas éticas. Se, por um lado, as diretrizes clínicas visam à excelência estética do T (símbolo da abrangência do saber na barra horizontal e da profundidade na barra vertical) em uma proporcionalidade atualizada de acordo com evidências de pesquisas clínicas, por outro lado, vivências profissionais e opiniões de peso, o cotidiano na beira do leito, destaca a sabedoria dos ajustes individualizados. Assim, a matéria-prima do pavio do potencial conflito de interesses é a evidência científica, mas quem costuma riscar o fósforo é a individualização.

Sobressai na elaboração das diretrizes clínicas a seleção colegiada da dimensão de efeito e da probabilidade de realização de métodos em doenças e circunstâncias. Os

membros do comitê de elaboração precisam analisar as evidências de determinações recíprocas entre método e situação clínica.

Inclusões, exclusões e classificações prescritivas devem ser guiadas pela ideia da reciprocidade entre sal e água, ou seja, em qualquer local, a água dissolve o sal e o sal dissolve-se na água, desde que líquida, não cabendo a regra para gelo ou vapor d'água. Ao mesmo tempo, deve-se ter em mente que cada método diagnóstico, terapêutico ou preventivo representa, invariavelmente, um bastão, em que uma extremidade carrega beneficência e a outra, maleficência. Portanto, não existe iatrogenia zero para o paciente, as bulas assim ensinam.

Será que a manifestação de um conflito de interesses por parte do membro do comitê de elaboração de diretriz constitui desejável vacina moral? Creio que não. Uma coisa é a plateia calibrar os poros do seu filtro crítico sobre o que o palestrante afirma, outra coisa são as bases para o leitor de diretrizes clínicas suportar vieses.

Do ponto de vista pragmático, não se pode ignorar que os critérios de qualificação da escolha dos especialistas para elaborar uma diretriz superpõem-se aos utilizados pela indústria para a ela se associar de alguma maneira. A ligação acadêmica, a produção científica continuada, o crédito entre os colegas são essências comuns. Em decorrência disso, é alta a chance de se pensar em um nome e colidir com algum potencial conflito de interesses. Posições radicais podem comprometer a seleção, algo como afunilar na direção dos mais inexperientes.

A bioética da beira do leito entende que a manifestação de um conflito de interesses no corpo de uma diretriz tem o único objetivo de afirmar: *dou a minha palavra de honra que tenho tais potenciais teóricos, mas não os realizei*.

É de se supor que coadores de responsabilidade da Sociedade Brasileira de Cardiologia precederam a leitura de uma nova diretriz clínica nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, tais como a decisão sobre a necessidade de atualização/primeira vez, a seleção de nomes, a crítica do elaborado e a aprovação final. Por isso, o foco de confiança e a responsabilidade concentram-se na gestão societária.

As inquietudes da gestão podem ser simplificadas na tríade: não informação, informação enviesada e informação qualificada. A complexidade é que qualquer um desses pode ser objeto do conflito de interesses. Assim, escamotear uma novidade, forçar uma recomendação ou dar ênfase a uma evidência de fato endossável podem embutir interesses pessoais ou de indivíduos ligados.

A bioética da beira do leito prefere o foco na fidelidade à própria consciência no desempenho de funções sujeitas a

Palavras-chave

Medicina; Profissionalismo; Diretrizes Clínicas; Conflito de Interesses; Fidelidade a Diretrizes; Bioética.

Correspondência: Max Grinberg •

Rua Manoel Antonio Pinto, 4 AP 21 A.

CEP 05663-020, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: grinberg@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200104>

imperfeições da condição humana.³ Evidentemente, fortes associações à indústria devem ser evitadas, dentro do conselho de que não basta ser honesto, é preciso evitar as dúvidas.

Não obstante, é capital considerar que o comportamento dos membros do comitê de elaboração de diretrizes será invariavelmente de responsabilidade para com a função em grupo, de interesse prioritário em prol do coletivo, de rejeição a qualquer expressão de autômato dentro do grupo, de respeito com crítica pelo coordenador-líder, de compasso entre as conclusões de pesquisas e as realidades da beira do leito; enfim, de liberdade e de independência bem sustentadas pela plataforma científica atualizada e validada.

Alguém pode conjecturar que seria ingênuo confiar no imperativo da consciência,⁴ que mesmo um especialista, um professor-doutor, qualquer jurado por Hipócrates e com um compromisso com a sociedade pela posse de um número de CRM, não pode deixar de ser arrastado pela superficialidade de um interesse espúrio quando dele é exigida a profundidade do seu saber e sabedoria. É contraponto válido; porém (sempre tem um porém), quem pode negar que a manifestação do conflito de interesses, não somente impossibilita definir os descontos necessários na recepção, como também não funciona como um “007” moral – licença para conflitar. Há suposições sobre um exagero estratégico, uma tendência ao emissor prover mais vieses para contrabalançar os descontos de recepção provocados pela manifestação dos conflitos de interesses. Por outro lado, pode inibir contraposições temendo enquadramento em realização de conflito de interesse.

Há 26 séculos, Eubulides de Mileto fez a pergunta: “*Em que momento um monte de areia deixa de sê-lo quando se vai removendo grãos, ou um grão se torna um monte pelo acréscimo sucessivo?*” Só haverá resposta de modo autoritário, se alguém estabelecesse um critério com algum tipo de força impositiva. Quanto de flexibilidade pode ser tolerável na opinião de um membro de comitê de diretrizes?

Dada a presunção de honestidade profissional dos sócios, que deve vigorar em uma sociedade de especialidade e a dificuldade de percepção de realizações de conflito de interesses em uma medicina contemporânea plena de indeterminações e de metamorfoses aceleradas, creio que o potencial conflito de interesses é parte indissociável da elaboração de qualquer diretriz clínica, que é impossível qualquer tipo de certeza de ausência da realização. Por isso, uma diretriz não é uma algema, mas uma bússola. Assim, ajustes individuais são bem-vindos.

Por isso, independentemente da manifestação dos interesses de cada membro do comitê de elaboração das diretrizes pertinentes ao documento, proponho uma manifestação ao início de cada diretriz: *A Sociedade Brasileira de Cardiologia, desde a decisão da elaboração até a autorização de publicação, manteve inabalada a confiança na boa-fé dos participantes, a virtude que faz da verdade científica um valor para a condução das relações consigo mesmo e com os colegas e pacientes.*

Referências

1. Carliff RM. Conflicting information about conflict of interest. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(11):1144-5.
2. Conti RC. Conflict of interest. Clin Cardiol. 2009; 32(12):666-7.
3. Grinberg M. Conheço&aplico&comporto-me: identidade bioética do cardiologista. Arq Bras Cardiol. 2004; 83(1):91-5.
4. Rhodes R. Conscience, conscientious objections, and medicine. Theor Med Bioeth. 2019; 40(6):487-506.



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

Volume Vascular Pulmonar Estimado por Software Automatizado é um Preditor de Mortalidade após Embolia Pulmonar Aguda

Pulmonary Vascular Volume Estimated by Automated Software is a Mortality Predictor after Acute Pulmonary Embolism

Leonardo Soriano,¹ Marcel Koenigkam Santos,² Danilo Tadeu Wada,² Kelvin Vilalva,¹ Talita Tavares Castro,¹ Oliver Weinheimer,³ Valdir Francisco Muglia,² Antonio Pazin Filho,¹ Carlos Henrique Miranda¹

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

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Divisão de Radiologia do Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica,² Ribeirão Preto, SP - Brasil

University Hospital Heidelberg - Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLRC) - German Lung Research Centre (DZL),³ Heidelberg – Alemanha

Resumo

Fundamento: A embolia pulmonar aguda (EPA) tem desfecho clínico variável. A angiotomografia computadorizada (angio-CT) é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico.

Objetivo: Avaliar se o volume vascular pulmonar (VVP) quantificado por software automatizado é um preditor de mortalidade após EPA.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo no qual a imagem da angio-CT de 61 pacientes com EPA foi reanalisada. O VVP e o volume pulmonar (VP) foram estimados automaticamente pelo software Yacta. Calculamos o VVP ajustado pela razão: VVP(cm³)/VP(litros). Parâmetros prognósticos clássicos da angio-CT (carga embólica; razão do diâmetro do ventrículo direito/ventrículo esquerdo; razão do diâmetro da artéria pulmonar/aorta; desvio do septo interventricular; infarto pulmonar e refluxo de contraste na veia hepática) foram avaliados. A mortalidade em 1 mês foi o desfecho analisado. Consideramos um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Resultados: Sete mortes (11%) ocorreram entre os 61 pacientes durante 1 mês de seguimento. O VVP ajustado $< 23 \text{ cm}^3/\text{L}$ foi um preditor independente de mortalidade na análise univariada (odds ratio [OR]: 26; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 3-244; $p=0,004$) e na análise multivariada (OR ajustado: 19 [IC95%: 1,3-270]; $p=0,03$). Os parâmetros clássicos da angio-CT não foram associados à mortalidade em 1 mês nesta amostra. O VVP ajustado $< 23 \text{ cm}^3/\text{L}$ apresentou sensibilidade de 86%, especificidade de 82%, valor preditivo negativo de 94% e valor preditivo positivo de 64% para identificação dos pacientes que morreram.

Conclusão: VVP ajustado $< 23 \text{ cm}^3/\text{L}$ foi um preditor independente de mortalidade após EPA. Esse parâmetro mostrou melhor desempenho prognóstico do que os outros achados clássicos da angio-CT. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):809-818)

Palavras-chave: Embolia Pulmonar; Tomografia Computadorizada; Prognóstico; Diagnóstico por Imagem; Circulação Pulmonar; Serviços Médicos de Emergência; Mortalidade.

Abstract

Background: Acute pulmonary embolism (APE) has a variable clinical outcome. Computed tomography pulmonary angiography (CTPA) is the gold standard for this diagnosis.

Objective: To evaluate if the pulmonary vascular volume (PVV) quantified by automated software is a mortality predictor after APE.

Methods: Retrospective cohort study where the CTPA imaging of 61 patients with APE was reanalyzed. Pulmonary vascular volume (PVV) and pulmonary volume (PV) were automatically estimated using the Yacta software. We calculated the adjusted PVV by the ratio: PVV(cm³)/PV(liters). Classical prognostic CTPA parameters (clot load index, right ventricle/left ventricle diameter ratio, pulmonary artery)

Correspondência: Carlos Henrique Miranda •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Divisão de Medicina de Emergência do Departamento de Clínica Médica - Rua Bernardino de Campos, 1000. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: chmiranda@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 10/12/2018, revisado em 06/09/2019, aceito em 23/10/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190392>

aorta diameter ratio, ventricular septal bowing, pulmonary infarction and reflux of contrast into the hepatic vein) were assessed. The outcome assessed was one-month mortality. We considered a p -value <0.05 as statistically significant.

Results: Seven deaths (11%) occurred at one month among these 61 patients. $PVV < 23 \text{ cm}^3/\text{L}$ was an independent predictor of one-month mortality in the univariate [odds ratio (OR): 26; 95% confidence interval (CI): 3-244; $p=0.004$] and multivariate analyses [adjusted OR: 19; 95%CI: 1.3-270; $p=0.03$]. The classical CTPA parameters were not associated with one-month mortality in this sample. The $PVV < 23 \text{ cm}^3/\text{L}$ showed a sensitivity of 86%, a specificity of 82%, a negative predictive value of 94% and a positive predictive value of 64% to identify the patients who died.

Conclusion: $PVV < 23 \text{ cm}^3/\text{L}$ was an independent predictor of one-month mortality after APE. This parameter showed better prognostic performance than other classical CTPA findings. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):809-818)

Keywords: Pulmonary Embolism; Tomography Computed; Prognosis; Diagnostic Imaging; Pulmonary Circulation; Emergency Medical Services; Mortality.

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

Introdução

A embolia pulmonar aguda (EPA) é uma causa importante de dispneia e dor torácica no departamento de emergência.¹ O prognóstico após um evento deste é extremamente variável. A maioria dos pacientes tem um excelente desfecho clínico; no entanto, alguns podem ter um desfecho clínico catastrófico, evoluindo para choque circulatório, parada cardíaca e morte.² Devido a essa apresentação clínica heterogênea, alguns parâmetros são utilizados para a estratificação prognóstica, a fim de permitir uma vigilância mais intensiva entre os pacientes com maior probabilidade de complicações. Atualmente, a angiotomografia computadorizada (angio-CT) é considerada o método padrão-ouro para o diagnóstico. Por esse motivo, os parâmetros desse exame de imagem são avaliados para auxiliar na estratificação prognóstica e na tomada de decisão sobre o tratamento.³⁻⁵

O parâmetro da angio-CT mais frequentemente utilizado para a estratificação prognóstica é a dilatação do ventrículo direito, que pode ser identificada por meio da razão do diâmetro do ventrículo direito (VD)/ventrículo esquerdo (VE) ≥ 1 ,⁶ ou da carga embólica, quantificada manualmente conforme descrito por Qanadli, maior que 40%.⁷ No entanto, na prática clínica, esses parâmetros isolados apresentam fraca associação com mortalidade e desenvolvimento de choque circulatório. Por esse motivo, as diretrizes recomendam que esses parâmetros sejam utilizados apenas combinados com outros marcadores prognósticos, como, por exemplo, a dosagem de troponina e da porção N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP).⁸

O objetivo dessa investigação foi avaliar se a quantificação automática do volume vascular pulmonar (VVP) por meio da angio-CT é um preditor de mortalidade após EPA e comparar o seu desempenho prognóstico com outros parâmetros clássicos obtidos a partir desse método de imagem.

Métodos

Estudo de coorte retrospectivo de centro único que incluiu pacientes com diagnóstico primário de EPA admitidos em nosso departamento de emergência. Nosso hospital é voltado exclusivamente para emergências de alta complexidade, com cerca de 3.000 consultas médicas por mês. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa instituição e seguiu a Declaração de Helsinque.

Pacientes

Os prontuários de pacientes adultos (> 18 anos) admitidos de janeiro de 2009 a dezembro de 2015 com o diagnóstico primário de EPA registrado na alta hospitalar pelos códigos I26.0 (embolia pulmonar com *cor pulmonale* agudo) e I26.9 (embolia pulmonar sem *cor pulmonale* agudo) da Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID-10) foram revisados. O diagnóstico definitivo de EPA foi definido como a presença de condição clínica compatível associada a pelo menos um critério, que poderia ser: angio-CT com defeitos de enchimento intraluminal; cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar com defeitos de perfusão em áreas ventiladas (alta probabilidade); angiografia pulmonar convencional com defeito de enchimento intraluminal; ultrassonografia de membro inferior compatível com trombose venosa profunda; ou necropsia com alta carga embólica na artéria pulmonar sem evidência de outro diagnóstico alternativo.

Dados demográficos e clínicos foram obtidos por meio da revisão de prontuários. Utilizamos os diagnósticos referidos pelo paciente e registrados no prontuário. O desfecho avaliado nesta investigação foi a mortalidade por todas as causas em um mês. Para os pacientes que receberam alta antes de completar 30 dias, um enfermeiro da unidade de pesquisa clínica de nossa instituição, treinado para avaliar a sobrevida, fez uma ligação telefônica, e, quando verificada a ocorrência de óbito, solicitou-se a indicação da data do evento.

Técnica e interpretação da angio-CT

A angio-CT foi realizada em *scanners* de tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD), e as imagens volumétricas foram obtidas após administração intravenosa de contraste iodado usando injeção de *bolus* único seguido de solução salina e técnica de detecção de *bolus* para identificar a contrastação da artéria pulmonar. Outros parâmetros típicos utilizados foram: espessura do corte $\leq 2,5$ mm, intervalo de reconstrução de 1 mm, kVp de 120, referência mAs de 150-220, rotação do pórtico de 0,3 a 0,7 s. As aquisições volumétricas foram reconstruídas com filtro macio e duro. Dois radiologistas de tórax analisaram novamente as imagens após recuperá-las no formato DICOM (*digital imaging and communication in medicine*), usando estações de trabalho calibradas e dedicadas. Ambos os radiologistas eram cegos para a evolução clínica desses pacientes.

Analizamos os parâmetros prognósticos clássicos da angio-CT descritos na literatura médica. A razão do diâmetro axial do VD/VE foi obtida medindo os eixos curtos dos VD e VE no plano axial no terço posterior. Foi utilizado como ponto de corte da relação do diâmetro VD/VE o valor de 1, conforme recomendado na literatura. Tanto o diâmetro transversal da artéria pulmonar (AP) principal quanto o da aorta ascendente ao mesmo nível foram medidos. Considerou-se abaulamento do septo interventricular se houvesse achatamento septal e desvio de septo convexo em direção ao ventrículo esquerdo. A presença de refluxo de contraste nas veias hepáticas também foi avaliada. A presença de infarto pulmonar foi definida por uma opacidade parenquimatosa subpleural com bordas convexas e abauladas e ápice direcionado para o hilo. A carga embólica foi calculada pelo método descrito por Qanadli et al.⁷ Considerou-se um índice superior a 60% como indicativo de uma alta carga embólica.

A análise vascular quantitativa da imagem foi realizada com o programa acadêmico Yacta (Universidade de Heidelberg, Heidelberg, Alemanha) versão 2.7. O software Yacta funciona de forma totalmente automática, sem necessidade de intervenção do usuário em nenhum estágio do processo. A análise da imagem dura cerca de 10 minutos. Inicialmente, esse software separa anatomicamente as vias aéreas, os vasos sanguíneos, os pulmões e seus lobos, fornecendo volumes e densidades pulmonares, juntamente com o volume dos vasos sanguíneos. Tal software usa um coeficiente de atenuação de -500 HU como o limite padrão para detecção de vasos. Nos pulmões com coeficientes de atenuação modificados, o Yacta calcula um novo limiar com base no histograma. Os voxels intrapulmonares com coeficientes acima do limiar calculado são então marcados e considerados como vasos se os mesmos apresentarem uma extensão tridimensional maior que 100 mm³.^{9,10} O software Yacta estimou o volume pulmonar (VP) em litros (L) e o VVP em cm³. Como o VVP apresenta variação de acordo com o tamanho do pulmão, realizamos um ajuste por meio da razão: VVP (cm³)/VP (L).

Análise estatística

Utilizamos o teste de Shapiro-Wilk para avaliar o tipo de distribuição das variáveis. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagem. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio padrão, e as demais variáveis foram expressas como mediana e intervalo interquartil (percentil 25, percentil 75). Utilizamos o teste do qui-quadrado para comparar duas variáveis categóricas; o teste t de Student não pareado para comparar duas variáveis contínuas com distribuição normal; e o teste de Mann-Whitney para comparar duas variáveis contínuas com distribuição não normal. Na análise univariada, calculou-se o *odds ratio* (OR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) para cada parâmetro, seguido pelo teste do qui-quadrado. Para análise multivariada, foi utilizado um modelo de regressão logística com ajuste para as variáveis: idade, *pulmonar embolism severity index* (PESI) escore, frequência respiratória, parada cardíaca e choque circulatório. Utilizamos o teste de Spearman para avaliar a correlação entre duas variáveis contínuas. A área sob a

curva (ASC) ROC (*Operating Characteristic Curve*) foi usada para comparar a acurácia prognóstica de cada parâmetro da angio-CT. Utilizamos o índice de Youden para determinar o melhor ponto de corte do VVP ajustado para identificar os pacientes que morreram. Para os demais parâmetros da angio-CT, utilizamos o ponto de corte padronizado na literatura médica. Na análise de sobrevida, comparamos as curvas de Kaplan-Meier por meio do teste de log-rank. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O software STATA 13.1 (College Station, TX, EUA) foi utilizado para análise estatística.

Resultados

Entre 231 indivíduos com suspeita de EPA avaliados no departamento de emergência, esse diagnóstico foi confirmado em 123 pacientes (53%). O diagnóstico foi confirmado por meio da angio-CT em 99 pacientes (80%). Destes pacientes submetidos à angio-CT, a imagem foi recuperada para reanálise em 84 deles. A determinação automatizada do VVP pelo software Yacta foi possível em 61 destas imagens recuperadas. O fluxograma dos pacientes incluídos nessa investigação e os motivos que impossibilitaram a análise pelo software Yacta são apresentados na Figura 1.

As características desses 61 pacientes são mostradas na Tabela 1. Entre esses pacientes, 7 (11%) morreram durante o seguimento de 1 mês. Na comparação entre não sobreviventes ($n=7$) e sobreviventes ($n=54$), não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos, exceto, uma frequência respiratória mais elevada no grupo de não sobreviventes (31 ± 7 ciclos/min vs. 33 ± 7 ciclos/min, $p=0,01$).

Na análise dos parâmetros da angio-CT, o VVP e o VVP ajustado foram significativamente menores no grupo de não sobreviventes em comparação ao grupo de sobreviventes (56 ± 24 cm³ vs. 88 ± 32 cm³, $p=0,015$ e 21 ± 6 cm³/L vs. 30 ± 7 cm³/L, $p=0,001$, respectivamente). Os demais parâmetros avaliados pela angio-CT (carga embólica, razão do diâmetro axial VD/VE, razão do diâmetro AP/Aorta, abaulamento do septo interventricular, infarto pulmonar e refluxo de contraste na veia hepática) não diferiram significativamente entre os dois grupos (Tabela 2).

Na análise através da área sob a curva ROC (ASC), o 1/VVP ajustado mostrou a melhor acurácia prognóstica, com uma ASC de 0,86 (IC95%: 0,68-1,00) em comparação com as outras variáveis contínuas (razão do diâmetro VD/VE com ASC de 0,56 [IC95%: 0,37-0,75], diâmetro AP/Aorta com ASC de 0,55 [IC95%: 0,35-0,75] e carga embólica com ASC de 0,44 [IC95%: 0,16-0,74]), $p < 0,01$ (Figura 2).

O melhor ponto de corte do VVP ajustado para determinar a mortalidade em um mês foi 23 cm³/L (sensibilidade: 86% [IC95%: 42-99], especificidade: 82% [IC95%: 69-91], valor preditivo positivo: 64% [IC95%: 49-77] e valor preditivo negativo: 94% [IC95%: 70-99]).

Na análise univariada, o VVP ajustado < 23 cm³/L (*odds ratio* [OR]: 26 [IC95%: 3-244], $p=0,004$) e a frequência respiratória (OR: 1,1 [IC95%: 1,01- 1,26], $p=0,03$) foram preditores de mortalidade em 1 mês. Na análise multivariada, apenas o VVP ajustado < 23 cm³/L permaneceu como preditor

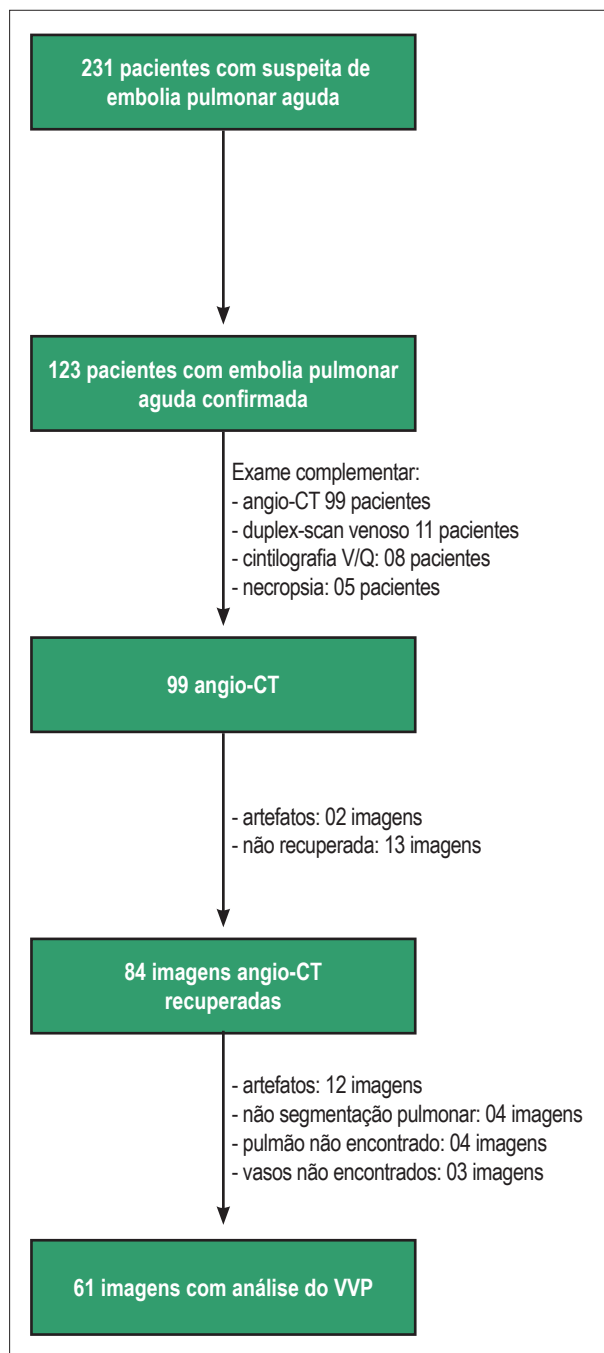


Figura 1 – Fluxograma mostrando os critérios de seleção dos pacientes incluídos nesta investigação. V/Q: ventilação/perfusão; angio-CT: angiotomografia computadorizada; VVP: volume vascular pulmonar.

independente de mortalidade em um mês (OR ajustado: 19 [IC95%: 1,3-270], $p=0,03$). Os parâmetros prognósticos clássicos da angio-CT não foram associados à mortalidade em 1 mês nesta amostra (Tabela 3).

Na análise de sobrevida, o VVP ajustado $<23 \text{ cm}^3/\text{L}$ foi significativamente associado a uma maior taxa de mortalidade (hazard ratio [HR]: 21 [IC95%: 2-193], $p=0,0001$) durante o seguimento de um mês (Figura 3).

A carga embólica quantificada manualmente de acordo com a descrição de Qanadli e o VVP ajustado quantificado automaticamente pelo *software* Yacta não apresentaram uma correlação significativa ($Rho = -0,22$, $p=0,09$) (Figura 4).

Na Figura 5, descrevemos os exemplos da angio-CT e da quantificação dos vasos pulmonares (*software* Yacta) em dois pacientes com diferentes desfechos clínicos incluídos nesta investigação.

Discussão

Atualmente, a angio-CT é a ferramenta mais utilizada para o diagnóstico de EPA no departamento de emergência.^{5,11} O desenvolvimento de parâmetros utilizando este método de imagem para estratificar o risco de complicações nesses pacientes é desejável e pode ajudar a individualizar o tratamento de acordo com a gravidade de cada apresentação.^{4,12} Nossa investigação mostrou que a quantificação totalmente automática do VVP ajustado em pacientes com EPA foi um preditor independente de mortalidade em 1 mês. O desempenho prognóstico dessa nova ferramenta foi superior aos parâmetros prognósticos clássicos avaliados nesse cenário por meio da angio-CT, como a razão do diâmetro do VD/VE e a carga embólica.

A elevada taxa de angio-CT positiva para EPA (53%) nesta investigação pode ser explicada pelo fato de a seleção dos pacientes ter sido realizada por meio do código do CID durante a alta hospitalar, e, provavelmente, a maioria dos pacientes cujo diagnóstico de EPA foi excluído pela angio-CT negativa não recebeu a codificação desse diagnóstico na alta hospitalar.

A razão do diâmetro do VD/VE é um parâmetro que avalia indiretamente a dilatação e a disfunção do VD observada durante a EPA.¹³ Entre os parâmetros obtidos pela angio-CT, a razão do diâmetro do VD/VE é a mais avaliada na literatura científica; apesar disso, falta padronização nos aspectos técnicos de sua mensuração e discordâncias no ponto de corte mais apropriado. A maioria dos estudos utilizou uma razão de diâmetro do VD/VE ≥ 1 como anormal.

Estudos isolados não mostraram a utilidade da razão do diâmetro do VD/VE ≥ 1 na estratificação prognóstica após a EPA. Coutance et al.,⁶ analisaram a angio-CT de 383 pacientes com esse diagnóstico e mostraram que a razão do diâmetro do VD/VE ≥ 1 não estava associada à mortalidade (OR: 1,54 [IC95%: 0,70-3,40]) e mostrou baixa sensibilidade (46% [IC95%: 27-66]), baixa especificidade (59% [IC 95%: 54-64%]) e baixo valor preditivo positivo (8% [IC95%: 5-14]) deste achado em prever a mortalidade em 1 mês.⁶

Moroni et al.,¹⁴ ao analisar 225 angio-CT de pacientes com EPA não grave, a razão de diâmetro do VD/VE >1 foi apenas um preditor de mortalidade quando associada à baixa carga embólica ($<40\%$); no entanto, na análise multivariada, a razão do diâmetro do VD/VE >1 e a forma do septo interventricular não se associou à mortalidade.¹⁴

Kumamaru et al.,¹⁵ retrospectivamente, analisaram 1.698 angio-CT de pacientes com EPA. Os parâmetros tradicionalmente avaliados também não foram associados à mortalidade por todas as causas em 1 mês. Os parâmetros avaliados foram: localização

Artigo Original

Tabela 1 – Características dos pacientes incluídos nesta investigação divididos de acordo com a sobrevida em 1 mês

Características	Sobreviventes n=54	Não sobreviventes n=7	p
Demográficas			
Idade, anos (média ± dp)	54±16	61±17	0,34
Idade >65 anos, n. (%)	19(35)	3(43)	0,69
Gênero masculino, n. (%)	24(44)	2(29)	0,42
Apresentação clínica			
Parada cardíaca, n. (%)	2(04)	1(14)	0,22
Choque circulatório, n. (%)	5(09)	2(28)	0,13
Dispneia, n. (%)	46(85)	7(100)	0,27
Hemoptise, n. (%)	7(13)	0(00)	0,31
Síncope, n. (%)	13(24)	0(00)	0,14
Tosse, n. (%)	20(37)	3(43)	0,76
Dor torácica pleurítica, n. (%)	17(31)	4(57)	0,18
Febre, n. (%)	7(13)	2(28)	0,27
Escore de Wells (mediana, IQ)	4,5 (3,0-7,0)	4,0 (1,5-4,5)	0,17
Escore PESI (mediana, IQ)	78 (65-108)	97 (95-108)	0,13
Duração dos sintomas, dias (mediana, IQ)	3(1-6)	2(1-6)	0,29
Fatores predisponentes			
Trombose venosa prévia, n. (%)	11(20)	0(00)	0,19
Câncer ativo, n. (%)	4(07)	2(28)	0,07
Cirurgia recente, n. (%)	7(13)	0(00)	0,31
Imobilização, n. (%)	13(24)	1(14)	0,56
Fratura óssea, n. (%)	7(13)	0(00)	0,31
AVE prévio, n. (%)	7(13)	1(14)	0,92
Anticoncepcional oral, n. (%)	7(13)	0(00)	0,31
Obesidade, n. (%)	23(43)	3(43)	0,91
Insuficiência cardíaca, n. (%)	7(13)	0(00)	0,31
DPOC, n. (%)	4(07)	1(14)	0,53
Trombofilia, n. (%)	5(09)	1(14)	0,67
Exame físico			
Frequência cardíaca; bpm, (média±dp)	94±16	106±23	0,07
Frequência respiratória, ciclos/min (média ± dp)	23±7	31±7	0,01
Frequência respiratória >20 ciclos/min, n. (%)	36(67)	6(86)	0,12
PAS, mmHg (média ± dp)	123±28	113±14	0,37
PAD, mmHg (média ± dp)	75±14	69±19	0,32
Exames laboratoriais			
Creatinina, mg/dL (média ± dp)	1,08±0,27	1,16±0,83	0,59
Hemoglobina, g/dL (média ± dp)	13±2	12±3	0,05
Saturação arterial oxigênio, % (média ± dp)	92±7	87±8	0,09
Troponina I, µg/L (média ± dp)	0,16±0,29	0,13±0,12	0,79
NT-proBNP, µg/L (média ± dp)	2604±3040	3433±2343	0,60
Tratamento			
Trombolítico, n. (%)	14(26)	2(29)	0,88
Heparina não fracionada, n. (%)	7(13)	1(14)	0,81
Heparina de baixo peso molecular, n. (%)	38(70)	6(86)	0,12

dp: desvio-padrão; IQ: intervalo interquartil; PESI: pulmonary embolism severity index; AVE: acidente vascular encefálico; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; NT-proBNP: N-terminal peptídeo natriurético do tipo B.

Tabela 2 – Achados da angiotomografia computadorizada (angio-CT) de acordo com a sobrevida em 1 mês

Parâmetro	Sobreviventes n=54	Não sobreviventes n=7	p
Parâmetros do Yacta			
Volume pulmonar (L), média ± dp	2,91±0,90	2,73±1,31	0,64
Volume vascular pulmonar (cm³), média ± dp	88±32	56±24	0,01
Volume vascular pulmonar ajustado (cm³/L), média ± dp	30±7	21±6	0,001
Parâmetros clássicos			
Carga embólica (%), média ± dp	47±21	40±26	0,40
Êmbolo central, n. (%)	5 (09)	2(28)	0,13
Êmbolo bilateral, n. (%)	45(83)	5(72)	0,59
Êmbolo unilateral, n. (%)	4(08)	0(00)	1,00
Diâmetro axial VD/VE, média ± dp	1,20±0,36	1,25±0,28	0,74
Diâmetro axial VD/VE >1, n. (%)	36(67)	6(86)	0,30
Diâmetro AP/Aorta, média ± dp	0,91±0,17	0,91±0,90	0,92
Desvio do septo interventricular, n. (%)	32(59)	5(71)	0,53
Infarto pulmonar, n. (%)	25(46)	2(29)	0,37
Refluxo de contraste para veia hepática, n. (%)	20(37)	3(43)	0,76

dp: desvio-padrão; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AP: artéria pulmonar.

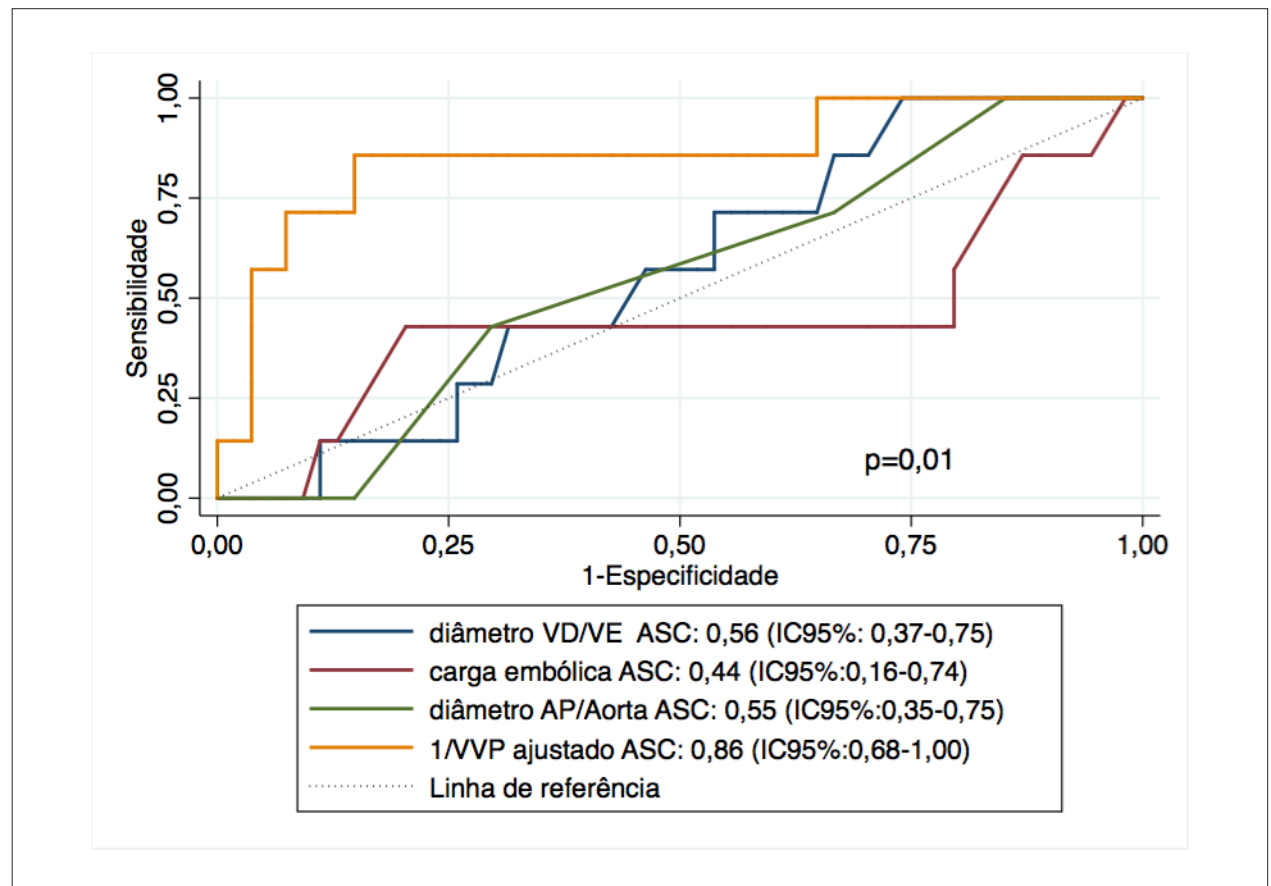


Figura 2 – Curvas ROC mostrando o desempenho prognóstico dos parâmetros contínuos da angiotomografia computadorizada (carga embólica, razão do diâmetro VD/VE, razão do diâmetro AP/aorta) em comparação com o volume vascular pulmonar (VVP) ajustado na predição de mortalidade em 1 mês após embolia pulmonar aguda. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; ASC: área sob a curva; AP: artéria pulmonar.

Tabela 3 – Preditores de mortalidade em 1 mês após embolia pulmonar aguda na análise univariada e multivariada

Parâmetros	Univariada			Multivariada		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Demográficos/Clínicos						
Idade	1,0	0,97- 1,0	0,34			
Gênero	0,5	0,09-2,8	0,43			
Câncer ativo	5,0	0,73-34,5	0,10			
Choque circulatório	3,9	0,60-25,7	0,15			
Parada cardíaca	4,3	0,34-55,2	0,26			
Frequência cardíaca	1,0	0,99-1,1	0,09			
Frequência respiratória	1,1	1,01-1,26	0,03	1,56	0,95-2,57	0,08
Escore PESI	1,0	0,99-1,00	0,12			
Angio-CT						
Volume vascular pulmonar ajustado ≤ 23 cm ³ /L	26,0	3,0-244	0,004	19,0	1,3-279,0	0,03
Carga embólica	0,9	0,95-1,0	0,44			
Carga embólica $\geq 40\%$	0,5	0,0-2,3	0,36			
Carga embólica $\geq 60\%$	2,6	0,5-13,4	0,24			
Diâmetro VD/VE	1,5	0,2-12,6	0,73			
Diâmetro VD/VE ≥ 1	3,0	0,3-26,8	0,32			
Desvio do septo interventricular	1,7	0,3-9,6	0,53			
Infarto pulmonar	0,5	0,8-2,6	0,38			
Refluxo de contraste para veia hepática	1,3	0,2-6,3	0,76			

Angio-CT: angiotomografia computadorizada; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; PESI: *pulmonary embolism severity index*; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

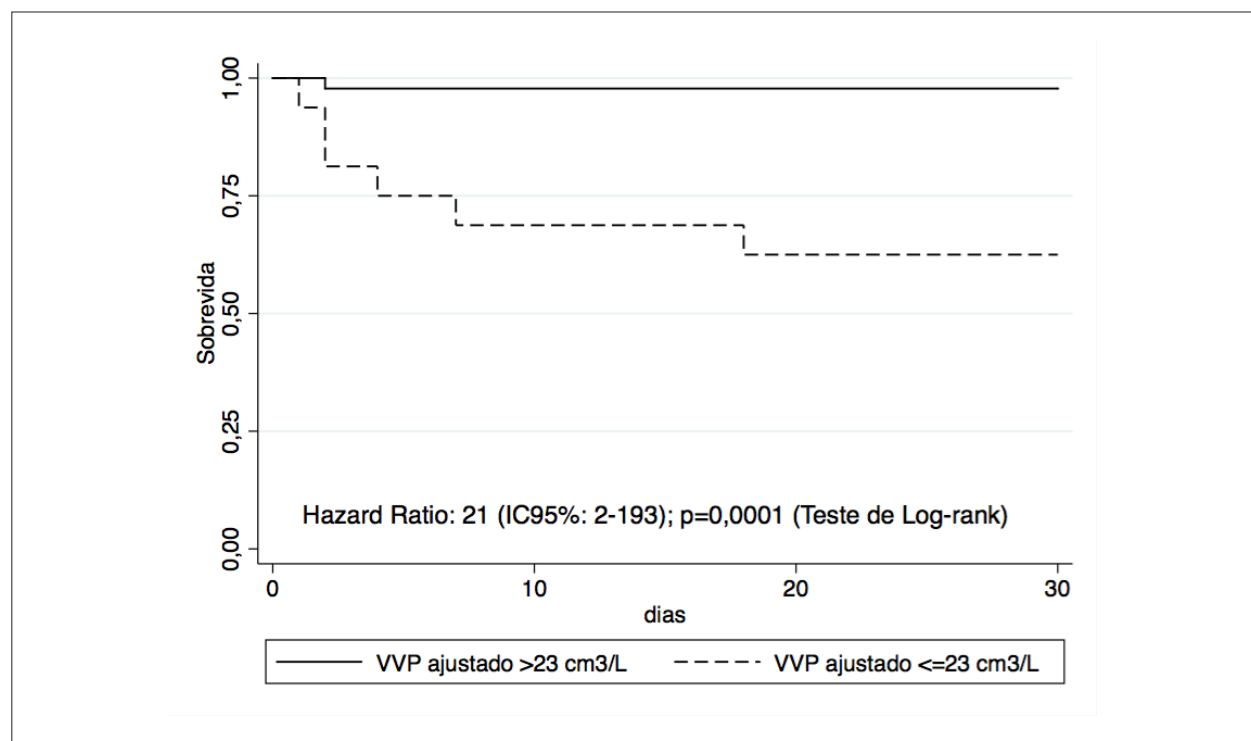


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier comparando a sobrevida em 1 mês entre os pacientes com volume vascular pulmonar (VVP) ajustado menor e maior que 23 cm³/L quantificado automaticamente por meio do software Yacta.

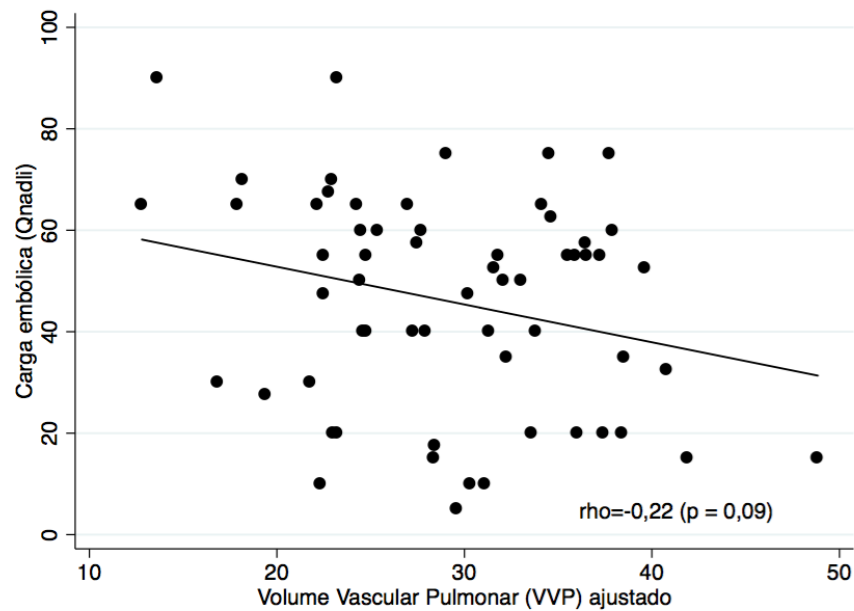


Figura 4 – Gráfico de dispersão mostrando a correlação entre o volume vascular pulmonar (VVP) ajustado quantificado pelo software Yacta e a carga embólica quantificada manualmente de acordo com Qnadli.

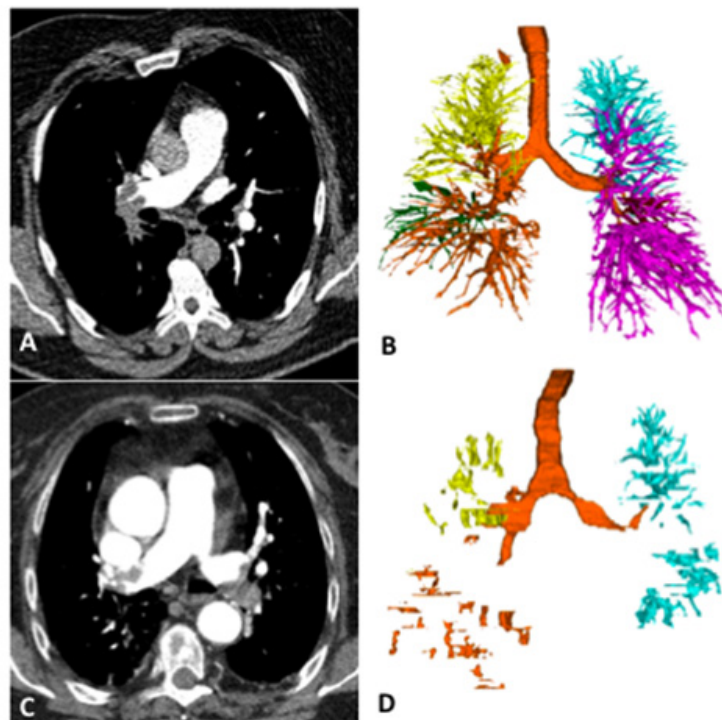


Figura 5 – Exemplos da quantificação vascular pulmonar com o software Yacta totalmente automatizado em dois pacientes diferentes com embolia pulmonar aguda (EPA). O primeiro paciente (sobrevivente), homem, 47 anos de idade, foi diagnosticado com EPA no pulmão direito (imagem angio-CT em A) e, após segmentação e análise vascular (B), apresentou um volume vascular pulmonar (VVP) de 157 cm³ e um VVP ajustado de 33,7 cm³/L. O segundo paciente (não sobrevivente), mulher, 75 anos de idade, EPA bilateral (imagem angio-CT em C) e após segmentação e análise vascular (D) apresentou um VVP de 19 cm³ e VVP ajustado de 12,8 cm³/L.

do êmbolo mais proximal ($p=0,14$), infarto do parênquima pulmonar ($p=0,90$), diâmetro do VD > VE ($p=0,69$), refluxo de contraste para a veia hepática ($p=0,40$), curvatura da septo interventricular ($p=0,40$), diâmetro AP/aorta ($p=0,93$). Por outro lado, achados não tradicionais foram preditores de mortalidade, como, por exemplo, a presença de derrame pleural e pericárdico; lesão pulmonar, hepática e óssea sugerindo malignidade, ascite etc.¹⁵ Provavelmente, esses achados estão muito mais relacionados ao prognóstico das doenças associadas, como o câncer, do que à própria EPA. Investigação de van der Meer et al. também não mostrou associação entre a razão do diâmetro AP/Aorta ($p=0,66$) e do desvio do septo interventricular ($p=0,20$) com a mortalidade.¹⁶

Somente em uma recente metanálise envolvendo um grande número de pacientes foi possível mostrar a associação prognóstica da relação VD/VE após EPA. Comparando 2.612 pacientes com uma relação anormal do diâmetro do VD/VE com 2.049 pacientes com esse parâmetro dentro da faixa de normalidade, o aumento da relação VD/VE foi associado à mortalidade em 1 mês na análise que incluiu todos os pacientes (OR: 2,08 [IC95%: 1,63-2,66] $p < 0,00001$), e naquela em que somente pacientes com estabilidade hemodinâmica foram incluídos (OR: 1,64 [IC95%: 1,06-2,52] $p=0,03$).¹⁷ Em nossa investigação, o VVP ajustado $< 23 \text{ cm}^3/\text{L}$ apresentou melhor acurácia prognóstica do que a razão dos diâmetros VD/VE.

Os escores de obstrução da artéria pulmonar ou carga embólica obtidos por meio da angio-CT foram descritos inicialmente por Qanadli et al.,⁷ em 2001. Nesse estudo inicial, eles compararam os achados da angio-CT com a angiografia pulmonar convencional e mostraram boa concordância entre os métodos ($r=0,867$, $p < 0,0001$) para quantificação do grau de obstrução. Uma carga embólica $\geq 40\%$ identificou mais de 90% dos pacientes com dilatação do VD.⁷

Em estudos iniciais, como de Wu et al.¹⁸ e van der Meer et al.¹⁶ a quantificação da carga embólica na artéria pulmonar esteve associada à mortalidade.^{18,16} No entanto, estudos subsequentes falharam em mostrar uma associação desses escores de obstrução da artéria pulmonar com importantes desfechos clínicos, como a mortalidade. Kong et al.¹⁹ analisaram esses escores de obstrução juntamente com a presença de defeitos de perfusão pulmonar na angio-CT de 55 pacientes estratificados por meio de testes clínicos e laboratoriais em alto, intermediário e baixo risco. Os escores de obstrução não conseguiram distinguir adequadamente esses três grupos, e a quantificação dos defeitos de perfusão apresentou melhor desempenho para fazer essa discriminação.¹⁹ Atasoy et al.²⁰ ao analisar a angio-CT de 67 pacientes, a carga embólica $\geq 40\%$ não foi associada à mortalidade (OR: 0,989 [IC95%: 0,95-1,03] $p=0,486$).²⁰ Araoz et al.²¹ avaliaram 1.193 angio-CT positivas para EPA, nem a carga embólica nem a razão do diâmetro VD/VE foram associadas à mortalidade, apenas o desvio do septo interventricular foi associado à mortalidade (OR: 1,97, $p=0,05$), mas com sensibilidade muito baixa (18% a 21%).²¹

Mesmo em pacientes com EPA grave admitidos na unidade de terapia intensiva, a carga embólica na artéria pulmonar, utilizando quatro sistemas de pontuação diferentes, não esteve associada à taxa de mortalidade durante a internação hospitalar.²²

Em nossa investigação, a carga embólica também não foi um preditor de mortalidade em 1 mês. Embora sejam variáveis inter-relacionadas, o VVP ajustado foi um preditor independente de

mortalidade em 1 mês nesses pacientes com EPA. Esse fato pode ser explicado pelos problemas técnicos na quantificação manual da carga embólica, restrita principalmente à avaliação dos vasos de maior calibre. O *software* Yacta permite uma melhor avaliação da obstrução dos vasos de pequeno calibre e poderia refletir mais adequadamente o prognóstico após a EPA.

Algumas limitações do nosso estudo merecem ser consideradas. Primeiro, o *software* Yacta não conseguiu medir adequadamente os volumes vasculares pulmonares em 27% dos pacientes, principalmente devido à presença de artefatos. No entanto, aprimoramentos do *software* e da aquisição de imagens podem reduzir essa falha. A aquisição da imagem da angio-CT sincronizada pelo eletrocardiograma pode melhorar a qualidade da imagem e permitir um melhor desempenho desse *software*. Segundo, essa investigação teve um tamanho amostral pequeno que talvez tenha sido insuficiente para avaliar o efeito preditivo dos parâmetros clássicos da angio-CT, como da razão do diâmetro VD/VE. Entretanto, mesmo com esse tamanho amostral reduzido, o VVP ajustado foi um forte preditor de mortalidade, levando à possível extrapolação de que esse parâmetro, de fato, apresente melhor acurácia prognóstica. Terceiro, houve uma tendência estatística na correlação entre a carga embólica quantificada manualmente e o VVP ajustado; o tamanho reduzido da amostra poderia explicar essa falta de correlação estatisticamente significativa. Quarto, este novo parâmetro precisa ser avaliado em outros estudos multicêntricos e prospectivos. Em quinto lugar, nesta investigação, apenas os parâmetros da angio-CT foram analisados, a inclusão de outros parâmetros como escore PESI, troponina, NT-proBNP, junto com os achados da imagem dentro de algoritmos de estratificação de risco de EPA precisa ser futuramente investigado.^{23,24} Sexto, a detecção de vasos pelo programa é baseada não apenas em valores de atenuação, mas também na análise tridimensional da anatomia vascular; a presença de opacidades pulmonares não impede a análise correta do VVP. O algoritmo de segmentação da Yacta é muito robusto e eficaz, porque utiliza ferramentas diferentes para identificar os pulmões, as vias aéreas e os vasos. O que pode alterar a vasculatura pulmonar é a presença de doença das vias aéreas e enfisema, que pode levar à vasoconstrição hipóxica ou destruição vascular, confundindo com trombose/embolia. Apesar disso, nossa investigação teve uma baixa prevalência de pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica. Finalmente, a mortalidade por todas as causas foi o desfecho avaliado; contudo, não necessariamente secundária à EPA, mas, na maioria das investigações que avaliaram os parâmetros da angio-CT, apenas a mortalidade por todas as causas foi avaliada.

Conclusão

O VVP ajustado estimado pelo *software* Yacta parece ser uma ferramenta promissora para a estratificação prognóstica após EPA, principalmente quando comparado a outros parâmetros prognósticos clássicos da angio-CT.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Miranda CH; Obtenção de dados: Soriano L, Vilalva K, Castro TT, Wada DT; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Santos MK, Miranda CH; Revisão

crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos MK, Weinheimer O, Muglia V, Pazin Filho A, Miranda CH.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(6):700-6.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35(43):3033-69, 3069a-3069k.
- Schoepf UJ and Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology*. 2004; 230(2):329-37.
- Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011; 32(13):1657-63.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New Engl J Med*. 2006; 354(22):2317-27.
- Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011; 15(2):R103.
- Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176(6):1415-20.
- Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(8):976-90.
- Achenbach T, Weinheimer O, Buschsiweke C, Heussel CP, Thelen M, Kauczor HU. Fully automatic detection and quantification of emphysema on thin section MD-CT of the chest by a new and dedicated software. *Rofo*. 2004; 176(10):1409-15.
- Heussel CP, Herth FJ, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol*. 2009; 19(10):2391-402.
- Le Gal G, Righini M, Wells PS. Computed Tomographic Pulmonary Angiography for Pulmonary Embolism. *JAMA*. 2015; 314(1):74-5.
- Ghaye B, Ghuyssen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2006; 26(1):23-39; discussion 39-40.
- Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004; 110(20):3276-80.
- Moroni AL, Bosson JL, Hohn N, Carpentier F, Pernod G, Ferretti GR. Non-severe pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Eur J Radiol*. 2011; 79(3):452-8.
- Kumamaru KK, Saboo SS, Aghayev A, Cai P, Quesada CG, George E et al. CT pulmonary angiography-based scoring system to predict the prognosis of acute pulmonary embolism. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016; 10(6):473-479.
- van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann JJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005; 235(3):798-803.
- Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014; 43(6):1678-90.
- Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome--initial experience. *Radiology*. 2004; 230(3):831-5.
- Kong WF, Wang YT, Yin LL, Pu H, Tao KY. Clinical risk stratification of acute pulmonary embolism: comparing the usefulness of CTA obstruction score and pulmonary perfusion defect score with dual-energy CT. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33(12):2039-2047.
- Atasoy MM, Sarıman N, Levent E, Cubuk R, Celik O, Saygi A et al. Nonsevere acute pulmonary embolism: prognostic CT pulmonary angiography findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2015; 39(2):166-70.
- Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology*. 2007; 242(3):889-97.
- Ghaye B, Ghuyssen A, Willems V, Lambermont B, Gerard P, D'Orio V et al. Severe pulmonary embolism: pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology*. 2006; 239(3):884-91.
- Choi KJ, Cha SI, Shin KM, Lim J, Yoo SS, Lee J et al. Prognostic implications of computed tomographic right ventricular dilation in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2014; 133(2):182-6.
- Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6(4):e010324.



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

Mais Estudos devem ser Realizados sobre o Volume Vascular Pulmonar Estimado por Software Automatizado em Embolia Pulmonar Aguda

Ventricular Repolarization as a Tool to Monitor Electrical Activity of the Heart

Marcelo Souto Nacif^{1,2} 

Complexo Hospitalar de Niterói - Radiologia Cardiovascular,¹ Niterói, RJ - Brasil

Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antônio Pedro - Departamento de Radiologia,² Niterói, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Volume Vascular Pulmonar Estimado por Software Automatizado é um Preditor de Mortalidade após Embolia Pulmonar Aguda

A embolia pulmonar aguda (EPA) tem apresentação clínica heterogênea e o desenvolvimento de ferramentas clínicas para melhor estratificação do prognóstico dos pacientes é bastante desejável. Ser capaz de discernir qual paciente tem maior probabilidade de ter complicações ou até mesmo morrer é fundamental na era da medicina de precisão. Isso pode auxiliar na escolha de um tratamento mais intensivo e individualizado.¹

A angiotomografia pulmonar (ATCP) já é o método mais utilizado em emergências para o diagnóstico e estratificação de pacientes com EPA. A grande variabilidade das apresentações clínicas, seja em pacientes com câncer ou em diferentes condições trombotógicas, torna alguns dados quantitativos mais atrativos do que apenas a análise qualitativa do exame.²⁻⁵

Assim, o trabalho de Soriano et al.⁶ que desenvolve um algoritmo de análise de dados totalmente automatizado, capaz de extrapolar parâmetros que diferenciam os indivíduos com maior probabilidade de morrer em um curto período de tempo, é de grande valor.⁶

O principal resultado é que o volume vascular pulmonar ajustado (VVPa) diminuiu significativamente no grupo de não-sobreviventes em comparação ao grupo de sobreviventes ($21 \pm 6 \text{ cm}^3/\text{L}$ vs. $30 \pm 7 \text{ cm}^3/\text{L}$, $p = 0,001$).⁶ E o melhor ponto de corte do VVPa para determinar a mortalidade em um mês foi de $23 \text{ cm}^3/\text{L}$.⁶

Nesta etapa, eu gostaria de levantar pontos específicos que são fundamentais para uma boa leitura e compreensão do direcionamento que este trabalho nos fornece.

O tamanho da amostra provavelmente não foi suficiente para termos o poder de concluir que esse método pode ser extrapolado para outras populações, mas serve para

antecipar uma possível tendência e estimular novos estudos. Como discutido pelo grupo, a maioria dos estudos já publicados recrutou um número muito maior de participantes, como Coutance et al.,⁷ com 383 pacientes com EPA, Moroni et al.⁸ com 225 ATCP com EPA não grave e Kamamaru et al.,⁹ com 1.698 ATCP de pacientes com EPA.

Há um claro viés de seleção porque o código de embolia pulmonar (I26) não foi utilizado como critério de seleção no registro do banco de dados do hospital utilizando a Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID-10). Neste estudo, temos apenas os códigos referentes à embolia pulmonar com *cor pulmonale* aguda (I26.0) e embolia pulmonar sem *cor pulmonale* aguda (I26.9).

Além disso, dos 84 estudos sobre ATCP recuperados, apenas 61 (73%) puderam ser analisados de forma automatizada pelo software Yacta. Geralmente, pacientes com casos mais graves, maior dispneia e instabilidade hemodinâmica serão aqueles que terão conjuntos de dados com mais artefatos, dificultando o uso do algoritmo do Yacta.

Outro ponto no qual ainda tenho dúvida é a utilização desse método para diferentes tipos de tomógrafos computadorizados. Portanto, estou satisfeito em ver o desenvolvimento alcançado, mas ainda vejo muitas questões a serem respondidas em um estudo prospectivo e multicêntrico com tomógrafos de múltiplos detectores.

Por fim, espero que o uso de inteligência artificial ajustada a um banco de dados possa melhorar a eficiência do software, reduzindo os casos atualmente excluídos. Também acredito que este banco de dados pode ser usado para categorizar os achados. Que venham mais estudos!!!

Palavras-chave

Embolia Pulmonar Aguda/complicações; Prognóstico; Medicina de Precisão; Tomografia Computadorizada/métodos; Algoritmos; Software; Inteligência Artificial/tendências.

Correspondência: Marcelo Souto Nacif •

Complexo Hospitalar de Niterói – Cardiologia - Rua La Sale, 12. CEP 24020-096, Niterói - Brasil
E-mail: msnacif@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200959>

Referências

1. Hendriks BMF, Eijssvoegel NG, Kok M, Martens B, Wildberger JE and Das M. Optimizing Pulmonary Embolism Computed Tomography in the Age of Individualized Medicine: A Prospective Clinical Study. *Invest Radiol*. 2018;53(10):306-12.
2. Akhoundi N, Langroudi TF, Rajebi H, Haghi S, Paraham M, Karami S, Langroudi FK. Computed tomography pulmonary angiography for acute pulmonary embolism: prediction of adverse outcomes and 90-day mortality in a single test. *Pol J Radiol*. 2019;84:e436-e446.
3. Li C, Lin CT, Kligerman SJ, Hong SN, White CS. Enhancement Characteristics of the Computed Tomography Pulmonary Angiography Test Bolus Curve and Its Use in Predicting Right Ventricular Dysfunction and Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *J Thorac Imaging*. 2015;30(4):274-81.
4. Mean M, Tritschler T, Limacher A, Breault S, Rodondi N, Aujesky D, Qanadli SD. Association between computed tomography obstruction index and mortality in elderly patients with acute pulmonary embolism: A prospective validation study. *PLoS One*. 2017;12:e0179224.
5. Venkatesh SK, Wang SC. Central clot score at computed tomography as a predictor of 30-day mortality after acute pulmonary embolism. *Ann Acad Med Singap*. 2010;39:442-7.
6. XSoriano L, Santos MK, Wada DT, Vilalva K, Castro TT, Weinheimer O, et al. Pulmonary Vascular Volume Estimated by Automated Software is a Mortality Predictor after Acute Pulmonary Embolism. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(5):809-818.
7. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:R103.
8. Moroni AL, Bosson JL, Hohn N, Carpentier F, Pernod G, Ferretti GR. Non-severe pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Eur J Radiol*. 2011;79:452-8.
9. Kumamaru KK, Saboo SS, Aghayev A, Cai P, Quesada CG, George E, Hussain Z, et al. CT pulmonary angiography-based scoring system to predict the prognosis of acute pulmonary embolism. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(6):473-9.



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

Melhora no Consumo Máximo de Oxigênio e na Ventilação após Tratamento com Sacubitril-Valsartana

Maximal Oxygen Uptake and Ventilation Improvement Following Sacubitril-Valsartan Therapy

António Valentim Gonçalves,¹ Tiago Pereira-da-Silva,¹ Ana Galrinho,¹ Pedro Rio,¹ Rui Soares,¹ Joana Feliciano,¹ Rita Ilhão Moreira,¹ Sofia Silva,¹ Sandra Alves,¹ Eunice Capilé,¹ Rui Cruz Ferreira¹

Hospital de Santa Marta,¹ Lisboa – Portugal

Resumo

Fundamento: O tratamento com sacubitril-valsartana teve seu benefício prognóstico confirmado no ensaio PARADIGM-HF. No entanto, dados sobre alterações no teste de esforço cardiopulmonar (TECP) com o uso de sacubitril-valsartana são escassos.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar os parâmetros do TECP antes e depois do tratamento com sacubitril-valsartana.

Métodos: Avaliação prospectiva de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) crônica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$, mesmo sob terapia padrão otimizada, que iniciaram tratamento com sacubitril-valsartana, sem expectativa de tratamentos adicionais para a IC. Os dados do TECP foram coletados na semana anterior e 6 meses depois do tratamento com sacubitril-valsartana. Diferenças estatísticas com valor $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

Resultados: De 42 pacientes, 35 (83,3%) completaram o seguimento de 6 meses, uma vez que 2 (4,8%) morreram e 5 (11,9%) interromperam o tratamento devido a eventos adversos. A média de idade foi de $58,6 \pm 11,1$ anos. A classe NYHA (classificação da New York Heart Association) melhorou em 26 (74,3%) pacientes. O consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) (14,4 vs. 18,3 ml/kg/min, $p < 0,001$), a inclinação VE/VCO_2 (36,7 vs. 31,1, $p < 0,001$) e a duração do exercício (487,8 vs. 640,3 s, $p < 0,001$) também melhoraram com o uso de sacubitril-valsartana. O benefício foi mantido mesmo com a dose de 24/26 mg (13,5 vs. 19,2 ml/kg/min, $p = 0,018$) de sacubitril-valsartana, desde que esta tenha sido a maior dose tolerada.

Conclusões: O tratamento com sacubitril-valsartana está associado a uma melhora acentuada do VO_{2max} , da inclinação VE/VCO_2 e da duração do exercício no TECP. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):821-827)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Consumo de Oxigênio, Fração de Ejeção Ventricular, Ventilação Pulmonar, Sacubitril-Valsartana, Anti-Hipertensivos.

Abstract

Background: Sacubitril/valsartan had its prognosis benefit confirmed in the PARADIGM-HF trial. However, data on cardiopulmonary exercise testing (CPET) changes with sacubitril-valsartan therapy are scarce.

Objective: This study aimed to compare CPET parameters before and after sacubitril-valsartan therapy.

Methods: Prospective evaluation of chronic heart failure (HF) patients with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ despite optimized standard of care therapy, who started sacubitril-valsartan therapy, expecting no additional HF treatment. CPET data were gathered in the week before and 6 months after sacubitril-valsartan therapy. Statistical differences with a p -value < 0.05 were considered significant.

Results: Out of 42 patients, 35 (83.3%) completed the 6-month follow-up, since 2 (4.8%) patients died and 5 (11.9%) discontinued treatment for adverse events. Mean age was 58.6 ± 11.1 years. New York Heart Association class improved in 26 (74.3%) patients. Maximal oxygen uptake (VO_{2max}) (14.4 vs. 18.3 ml/kg/min, $p < 0.001$), VE/VCO_2 slope (36.7 vs. 31.1, $p < 0.001$), and exercise duration (487.8 vs. 640.3 sec, $p < 0.001$) also improved with sacubitril-valsartan. Benefit was maintained even with the 24/26 mg dose (13.5 vs. 19.2 ml/kg/min, $p = 0.018$) of sacubitril-valsartan, as long as this was the highest tolerated dose.

Conclusions: Sacubitril-valsartan therapy is associated with marked CPET improvement in VO_{2max} , VE/VCO_2 slope, and exercise duration. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):821-827)

Keywords: Heart Failure; Oxygen Consumption; Stroke Volume; Pulmonary Ventilation; Sacubitril-Valsartan; Hypertension; Antihypertensive Agents

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

Correspondência: António Valentim Gonçalves •

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

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

Artigo recebido em 08/07/2019, revisado em 21/09/2019, aceito em 23/10/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190443>

Introdução

O prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) mudou consideravelmente após a publicação de ensaios fundamentais (1987 – CONSENSUS,¹ 1999 – CIBIS-II² e RALES³), que demonstraram o benefício do uso de antagonistas neuro-hormonais [inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), betabloqueadores (BB) e antagonistas da aldosterona (AA), respectivamente] na melhora da sobrevida de pacientes com IC e na redução da fração de ejeção.

Vinte e sete anos depois do ensaio CONSENSUS, o ensaio PARADIGM-HF mostrou que o uso de sacubitril-valsartana, uma combinação de inibidor da neprilisina e bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), poderia reduzir a hospitalização por IC e a mortalidade cardiovascular em 20% em comparação com o Enalapril.⁴

Como resultado, o sacubitril-valsartana recebeu uma recomendação de Classe I, nível de evidência B, como substituto do IECA em pacientes ambulatoriais com IC e fração de ejeção reduzida (ICFER) que permanecem sintomáticos mesmo sob tratamento ideal com IECA (ou BRA se o IECA não for tolerado), BB e AA.⁵ Contudo, o uso de sacubitril-valsartana não tem sido tão alto quanto esperado.⁶

Os objetivos do tratamento para pacientes com IC não são apenas prevenir a internação e reduzir a mortalidade, mas também melhorar o estado clínico e a capacidade funcional. O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é um forte preditor de mortalidade em pacientes com IC. Ele é utilizado como critério padrão para avaliar a necessidade de transplante cardíaco eletivo,⁷ sendo o consumo máximo de O₂ (VO₂max) e a relação entre ventilação e produção de CO₂ (inclinação VE/VCO₂) as ferramentas de avaliação de risco mais adotadas.⁸

O volume de informação tem aumentado recentemente, já que alguns ensaios demonstraram melhora sintomática e funcional significativa após o início do tratamento com sacubitril-valsartana.⁹⁻¹² Entretanto, o impacto na capacidade funcional requer pesquisas adicionais, pois a maioria dos ensaios tinha delineamento retrospectivo e, até onde sabemos, apenas um estudo prospectivo apresenta as alterações de parâmetros do TECP após o tratamento com sacubitril-valsartana.¹³

O objetivo deste estudo foi analisar prospectivamente a eficácia do tratamento com sacubitril-valsartana em uma coorte de pacientes com IC crônica sob terapia padrão otimizada, comparando os dados do TECP antes e depois do tratamento.

Métodos

A pesquisa foi conduzida em conformidade com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinque. O comitê de ética institucional e a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd, número de autorização 5962) aprovaram o protocolo do estudo.

Todos os pacientes forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito.

População de pacientes

O estudo apresenta uma análise prospectiva de único centro realizada entre outubro de 2017 e junho de 2018.

Durante esse período, todos os pacientes ambulatoriais sob terapia padrão otimizada para IC crônica, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ e classe $\geq$ II na classificação da New York Heart Association (NYHA) foram orientados a iniciar o tratamento com sacubitril-valsartana de acordo com as diretrizes vigentes.⁵

Definição de IC crônica sob terapia padrão otimizada

A terapia padrão otimizada para IC crônica foi definida como mais de seis meses de tratamento com a dose máxima tolerada de um IECA ou BRA, conforme apropriado, um BB e um AA. O cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e/ou a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) podem ser utilizados se indicados pelas diretrizes vigentes e se o paciente tiver sido adequadamente tratado de acordo com os padrões aplicáveis para doença coronariana e insuficiência mitral (IM)⁵ e não haja expectativa de alteração do tratamento adicional da IC nos 6 meses seguintes. Foram excluídos os pacientes que iniciaram um programa de exercícios nos 3 meses anteriores ou durante o tratamento com sacubitril-valsartana.

Protocolo do estudo

Todos os pacientes forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito. Em seguida, foram obtidos dados clínicos, laboratoriais, de ecocardiograma transtorácico (ETT) e de TECP na semana anterior ao início do tratamento com sacubitril-valsartana.

Um período de eliminação (*washout*) de 36 horas permitiu a alteração de um IECA para o sacubitril-valsartana. O tratamento com sacubitril-valsartana foi preferencialmente iniciado com a dose de 49/51 mg duas vezes ao dia ou 24/26 mg duas vezes ao dia em pacientes com dose < 10 mg/dia de Enalapril ou equivalente. Foram feitas tentativas de duplicar a dose a cada 2 a 4 semanas para atingir a dose-alvo de manutenção de 97/103 mg duas vezes ao dia, exceto em pacientes com pressão sistólica < 100 mmHg, hipotensão sintomática, hiperpotassemia $> 5,5$ mEq/L ou diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) para menos de 60 ml/min, avaliada pela equação de Cockcroft-Gault.

Todos os pacientes foram acompanhados por seis meses a partir da data de conclusão dos exames e os dados clínicos, laboratoriais, de ETT e de TECP foram coletados novamente após seis meses de tratamento com sacubitril-valsartana.

O apêndice complementar fornece informações relativas a todos os dados levantados.

Teste de esforço cardiopulmonar

Um TECP máximo ou sintoma-limitado foi realizado em esteira utilizando o protocolo de Bruce modificado (esteira ergométrica GE Marquette Série 2000). A análise de gases foi precedida pela calibração do equipamento. A ventilação minuto, o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono foram obtidos respiração a respiração, por meio de um analisador de gases SensorMedics Vmax

Artigo Original

229. O VO_2max foi definido como a maior média de 30 segundos alcançada durante o exercício e foi normalizado para o índice de massa corporal.¹⁴ O limiar anaeróbico (LA) foi determinado pela combinação de métodos padrão (inclinação V preferencialmente e equivalentes ventilatórios). A inclinação VE/VCO_2 foi calculada por regressão linear por mínimos quadrados, com base nos dados adquiridos ao longo de todo o exercício. Os pacientes foram incentivados a realizar o exercício até que a razão de troca respiratória (RTR) fosse $\geq 1,10$.

Análise estatística

As características iniciais são expressas em frequências (porcentagens) para variáveis categóricas e como médias e desvios padrão para variáveis contínuas. Todas as análises compararam os parâmetros dos pacientes no início e seis meses depois do tratamento com sacubitril-valsartana.

A distribuição normal das variáveis contínuas foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste t para amostras pareadas comparou as variáveis antes e depois do tratamento com sacubitril-valsartana. Diferenças estatísticas com valor $p < 0,05$ foram consideradas significativas. Os dados foram analisados no programa Statistical Package for the Social Science para Windows, versão 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Visão geral da população estudada

Um total de 42 pacientes participaram do estudo. Destes, 35 (83,3%) completaram o seguimento de seis meses com sacubitril-valsartana, já que 2 (4,8%) pacientes morreram (1 com hemorragia intracraniana pós-trauma e 1 com morte súbita cardíaca) e 5 (11,9%) interromperam o tratamento devido a eventos adversos (2 com insuficiência renal aguda reversível e 3 com hipotensão sintomática com a menor dose de sacubitril-valsartana). Não houve perda de seguimento durante os seis meses.

A Tabela 1 apresenta as características iniciais dos 35 pacientes que completaram o seguimento de seis meses com sacubitril-valsartana. A média de idade foi de $58,6 \pm 11,1$ anos, com 29 (82,9%) pacientes do sexo masculino e etiologia isquêmica em 15 (42,9%) participantes.

Esses pacientes eram altamente sintomáticos, como comprovado pela classe NYHA $\geq$ III em 51,4% deles e pelos 42,9% de hospitalizações por piora da IC no ano anterior ao tratamento com sacubitril-valsartana. Todos os pacientes usavam um IECA ou BRA associado a um BB e 94,3% tomavam um AA. O CDI já estava implantado em 30 (85,6%) pacientes, dos quais 7 (20,0%) tinham o sistema TRC-D. Três (8,6%) pacientes haviam sido previamente submetidos a um reparo percutâneo da valva mitral por meio do sistema de MitraClip®.

Dose de sacubitril-valsartana

O tratamento com sacubitril-valsartana foi iniciado com doses de 24/26 mg duas vezes ao dia em 18 (51,4%) pacientes e 49/51 mg duas vezes ao dia em 17 (48,6%) pacientes. Aos seis meses, a dose de 24/26 mg duas vezes

Tabela 1 – Características iniciais da população do estudo (n=35)

Características	n (%)
Média de idade (anos)	58,60 $\pm$ 11,14
Etiologia isquêmica	15 (42,9%)
Sexo masculino	29 (82,9%)
NYHA $\geq$ III	18 (51,4%)
Média do índice de massa corporal (kg/m^2)	28,09 $\pm$ 3,77
Hospitalização por insuficiência cardíaca no ano anterior	15 (42,9%)
Média de PNB (pg/ml)	375,30 $\pm$ 342,19
Fumante	7 (20,0%)
Hipertensão anterior	25 (71,4%)
Dislipidemia	25 (71,4%)
Diabetes mellitus	11 (31,4%)
Doença arterial periférica	4 (11,4%)
Histórico familiar de insuficiência cardíaca	1 (2,9%)
Fibrilação atrial	14 (40%)
Doença renal crônica	2 (5,7%)
Doença hepática crônica	0 (0,0%)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	29 (82,9%)
Bloqueador do receptor de angiotensina II	6 (17,1%)
Betabloqueadores	35 (100,0%)
Antagonista da aldosterona	33 (94,3%)
Ivabradina	13 (37,1%)
Digoxina	9 (25,7%)
Cardioversor desfibrilador implantável	30 (85,6%)
Terapia de ressincronização cardíaca (TRC-D)	7 (20%)
Reparo percutâneo da valva mitral com MitraClip®	3 (8,6%)

NYHA: New York Heart Association; PNB: peptídeo natriurético tipo B.

ao dia era administrada a 10 (28,6%) pacientes, 49/51 mg duas vezes ao dia a 11 (31,4%) e 97/103 mg duas vezes ao dia a 14 (40,0%).

Não foram encontradas alterações significativas quanto à dose expressa em porcentagem da dose-alvo de BB ($68,8 \pm 28,6\%$ vs. $70,6 \pm 28,0\%$, $p=0,278$) e AA ($51,6 \pm 19,0\%$ vs. $53,2\% \pm 24,4\%$, $p=0,352$) ou à dose de diurético de alça expressa em equivalentes de furosemida ($43,6 \pm 27,6\%$ vs. $39,1 \pm 26,5\%$, $p=0,191$) no início e após seis meses do tratamento com sacubitril-valsartana.

Avaliação clínica

Os 35 pacientes que completaram os seis meses de tratamento com sacubitril-valsartana apresentaram uma melhora relevante na classe NYHA, já que apenas 9 (25,7%) deles permaneceram na mesma classe, enquanto 24 (68,6%) melhoraram uma classe NYHA e 2 (5,7%) melhoraram duas classes. Nenhum paciente teve piora da classe NYHA durante os seis meses de tratamento com sacubitril-valsartana e apenas 3 (8,6%) permaneceram na classe III.

Avaliação do ecocardiograma transtorácico

A Tabela 2 apresenta os resultados da análise do ETT. As dimensões do ventrículo esquerdo (VE) e os volumes atriais foram significativamente menores aos seis meses de tratamento. A excursão sistólica do anel tricúspide não apresentou diferenças significativa, independentemente da presença de diminuição na pressão sistólica da artéria pulmonar aos 6 meses de terapia. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo teve elevação média absoluta de 5,9%.

Análise do TECP

O tratamento com sacubitril-valsartana demonstrou um impacto substancial na capacidade funcional (Tabela 3). O VO_2max , o VO_2max previsto, a inclinação VE/VCO_2 e a duração do exercício tiveram uma melhora importante após o tratamento, sem diferença significativa no esforço do exercício, avaliado pela razão de troca. Não foram identificadas

diferenças significativas relativas aos parâmetros de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial.

A Tabela 4 fornece os parâmetros do TECP de acordo com a dose de sacubitril-valsartana. Os pacientes com doses de 24/26 mg e 49/51 mg aos 6 meses de tratamento com sacubitril-valsartana apresentaram o maior aumento nos valores de VO_2max e de inclinação VE/VCO_2 .

Pacientes com IC tanto isquêmica ($16,9 \pm 7,1$ ml/kg/min vs. $20,2 \pm 4,2$ ml/kg/min, $p=0,014$) quanto não-isquêmica ($12,6 \pm 4,6$ ml/kg/min vs. $17,0 \pm 5,1$ ml/kg/min, $p=0,004$) demonstraram melhora no VO_2max aos 6 meses de tratamento com sacubitril-valsartana.

Discussão

O TECP é um forte preditor de mortalidade em pacientes com IC. Ele é utilizado como critério padrão para indicação de

Tabela 2 – Dados ecocardiográficos antes e seis meses depois do tratamento com sacubitril-valsartana

	Tempo 0	6 meses	p
Dados Ecocardiográficos			
Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm)	71,3 $\pm$ 8,4	66,9 $\pm$ 7,6	0,001
Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (mm)	57,8 $\pm$ 9,4	53,1 $\pm$ 9,3	0,002
Septo interventricular (mm)	9,6 $\pm$ 1,7	9,9 $\pm$ 1,9	0,280
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	29,3 $\pm$ 6,4	35,17 $\pm$ 8,6	0,001
Volume do átrio esquerdo (ml/m ²)	51,5 $\pm$ 22,6	43,7 $\pm$ 15,8	0,004
Volume do átrio direito (ml/m ²)	33,1 $\pm$ 4,4	28,5 $\pm$ 13,5	0,036
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	38,3 $\pm$ 12,2	30,9 $\pm$ 10,6	<0,001
Excursão sistólica do anel tricúspide (mm)	19,2 $\pm$ 4,4	20,0 $\pm$ 4,8	0,404

Valores são expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Tabela 3 – Dados do teste de esforço cardiopulmonar antes e seis meses depois do tratamento com sacubitril-valsartana

	Tempo 0	6 meses	p
Dados do teste de esforço cardiopulmonar			
Frequência cardíaca máxima (bpm)	114,1 $\pm$ 27,2	118,9 $\pm$ 24,7	0,110
Frequência cardíaca máxima prevista (%)	70,7 $\pm$ 16,0	73,9 $\pm$ 14,7	0,083
Recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto (bpm)	17,0 $\pm$ 12,3	17,8 $\pm$ 12,9	0,720
Pressão arterial sistólica inicial (mmHg)	115,8 $\pm$ 18,3	109,3 $\pm$ 16,5	0,094
Pressão arterial sistólica máxima (mmHg)	140,0 $\pm$ 29,8	139,7 $\pm$ 23,6	0,946
Consumo máximo de oxigênio (ml/kg/min)	14,4 $\pm$ 6,0	18,63 $\pm$ 4,9	<0,001
Consumo máximo de oxigênio previsto (%)	49,6 $\pm$ 18,7	65,7 $\pm$ 15,5	<0,001
Inclinação VE/VCO_2	36,7 $\pm$ 7,2	31,1 $\pm$ 5,8	<0,001
Razão de troca respiratória de pico	1,0 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1	0,396
Duração do exercício (s)	487,8 $\pm$ 289,3	640,3 $\pm$ 269,3	<0,001
Duração do exercício até o LA (s)	269,7 $\pm$ 277,1	292,5 $\pm$ 253,2	0,623
Consumo de oxigênio até o LA (ml/kg/min)	12,0 $\pm$ 4,3	13,7 $\pm$ 3,6	0,087

Valores são expressos como média $\pm$ desvio padrão; LA: limiar anaeróbico.

Artigo Original

Tabela 4 – Dados do teste de esforço cardiopulmonar de acordo com a dose de sacubitril-valsartana

	Tempo 0	6 meses	p
Dados do teste de esforço cardiopulmonar			
Consumo máximo de oxigênio (ml/kg/min)			
Dose de 24/26 mg	13,5 ± 5,9	19,2 ± 6,6	0,018
Dose de 49/51 mg	13,5 ± 6,6	17,6 ± 4,3	0,019
Dose de 97/103 mg	15,5 ± 5,9	18,1 ± 4,4	0,085
Consumo máximo de oxigênio previsto (%)			
Dose de 24/26 mg	44,9 ± 20,6	62,8 ± 18,3	0,004
Dose de 49/51 mg	47,8 ± 18,6	69,1 ± 14,1	0,008
Dose de 97/103 mg	53,7 ± 18,2	65,2 ± 15,6	0,048
Inclinação VE/VCO₂			
Dose de 24/26 mg	38,0 ± 8,9	28,1 ± 3,1	0,033
Dose de 49/51 mg	38,8 ± 5,5	31,9 ± 3,0	0,005
Dose de 97/103 mg	34,6 ± 7,3	32,0 ± 7,7	0,148

Valores são expressos como média ± desvio padrão.

transplante cardíaco,⁷ sendo o VO₂max e a inclinação VE/VCO₂ os instrumentos de avaliação de risco mais utilizados.⁸ Vários tratamentos de IC (IECA, BB, AA, CDI, TRC) demonstraram melhorar a sobrevida dos pacientes e reduzir a fração de ejeção. A necessidade de revisar os critérios de priorização existentes para transplante cardíaco foi tema de debate,¹⁵ uma vez que o ensaio que definiu o uso de um ponto de corte ≤14 ml/kg/min para o procedimento foi publicado antes de diversos avanços no tratamento da IC.¹⁶

Vários ensaios com BB não foram capazes de apresentar um aumento do VO₂max.^{17,18} Entretanto, o tratamento com BB aparentemente obteve um prognóstico melhor com o mesmo valor de VO₂max,^{19,20} que foi utilizado para reduzir o ponto de corte para a seleção do transplante cardíaco de 14 ml/kg/min para 12 ml/kg/min.²¹ Por outro lado, a TRC apresentou aumento da capacidade de exercício em um ensaio, com crescimento médio de 1,1 ml/kg/min aos 6 meses,²² mas não conseguiu repetir o desempenho em outros ensaios.^{23,24}

Com o objetivo de melhorar a capacidade funcional dos pacientes, alguns tratamentos recentes de IC, como a modulação da contratilidade cardíaca, revelaram aumento do VO₂max de 0,65 ml/kg/min²⁵ para 0,84 ml/kg/min²⁶ aos 6 meses, enquanto o reparo percutâneo da insuficiência mitral secundária teve capacidade funcional preservada em um ensaio, avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos,²⁷ mas não apresentou diferença em outro.²⁸ O treinamento com exercícios também mostrou melhora no VO₂max em ensaios anteriores, de 0,6 ml/min/kg aos 3 meses²⁹ a 2,1 ml/min/kg aos 2 meses.³⁰

Após o ensaio PARADIGM-HF confirmar que o tratamento com sacubitril-valsartana poderia reduzir a hospitalização por IC e a mortalidade cardiovascular em 20% em comparação com o Enalapril,⁴ o volume de informações tem aumentado, já que alguns ensaios revelaram melhora sintomática e funcional significativa depois do início do tratamento com sacubitril-valsartana.⁹⁻¹² Contudo, a maioria dos ensaios tinha

delineamento retrospectivo e, até onde sabemos, apenas um estudo prospectivo mostra as alterações de parâmetros do TECP após o tratamento com sacubitril-valsartana.¹³ Neste ensaio, com mediana de seguimento de 6 meses, o VO₂max aumentou em média 2,6 ml/min/kg e a inclinação VE/VCO₂ apresentou redução média de 2,4.

Nossos resultados mostram um grupo de pacientes com ICFER crônica altamente sintomáticos, como comprovado pela classe NYHA ≥ III em 51,4% deles (apenas 23,9% no ensaio PARADIGM-HF), pela pontuação inicial do Heart Failure Survival Score (HCSS) de 7,2 e pela taxa de hospitalização por piora da IC no ano anterior ao estudo de 42,9%. Os pacientes recebiam terapia padrão otimizada, com percentual numericamente maior de indivíduos tratados inicialmente com BB (100% vs. 93,1%), AA (94,3% vs. 52,2%), CDI (85,6% vs. 14,9%) e TRC (20% vs. 7%) em relação ao ensaio PARADIGM-HF.⁴ O tratamento com sacubitril-valsartana foi iniciado com doses de 24/26 mg duas vezes ao dia em 18 (51,4%) pacientes e 49/51 mg duas vezes ao dia em 17 (48,6%) pacientes. Este procedimento é similar ao de um estudo recente de dados reais que iniciou o tratamento com sacubitril-valsartana com uma dose de 24/26 mg duas vezes ao dia em 51% dos pacientes, 49/51 mg duas vezes ao dia em 38% e 97/103 mg duas vezes ao dia em 11%.³¹ No presente estudo, a dose média diária aos seis meses foi ligeiramente maior que a do estudo anterior (251 mg/dia vs. 207 mg/dia), mas menor que a do ensaio PARADIGM-HF (375 mg/dia).⁴

Nessa população altamente sintomática, o tratamento com sacubitril-valsartana foi capaz de melhorar a classificação NYHA em pelo menos uma classe em 74,3% dos pacientes. Além da redução da classe NYHA, os dados do TECP demonstraram um aumento médio no VO₂max de 3,9 ml/kg/min e uma redução média na inclinação VE/VCO₂ de 5,6, um valor numericamente maior que o benefício relatado anteriormente.¹³ Os valores mais elevados da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e do

VO₂max levaram a um crescimento significativo da HFSS ($7,2 \pm 1,0$ vs. $7,9 \pm 0,9$, $p=0,001$).

Esses resultados podem ser importantes ao se considerar pacientes que não estão sob tratamento com sacubitril-valsartana para transplante cardíaco com base nos valores do TECP, já que aos 6 meses de tratamento, o percentual de pacientes com VO₂max ≤ 12 ml/min/kg diminuiu de 37 para 11% e com inclinação VE/CO₂ >35 , de 52,4 a 17,1%. Mais ensaios são necessários para verificar se os pontos de corte atuais para transplante cardíaco devem ser mantidos com o tratamento com sacubitril-valsartana.

Surpreendentemente, os pacientes com doses de 24/26 mg e 49/51 mg aos 6 meses de tratamento com sacubitril-valsartana apresentaram o maior aumento nos valores de VO₂max e inclinação VE/CO₂, revelando o benefício desse tratamento desde que a maior dose tolerada seja administrada. Esses resultados podem complementar o contexto do uso de sacubitril-valsartana na população com ICFER, pois a dose de 24/26 mg não foi usada no ensaio PARADIGM-HF.⁴

Não é fácil explicar o aumento maior dos valores de VO₂max e inclinação VE/CO₂ com a menor dose de sacubitril-valsartana. No entanto, esse cenário pode representar um viés, já que os pacientes que toleraram a maior dose de sacubitril-valsartana tinham valores iniciais de VO₂max elevados e valores baixos de inclinação VE/CO₂, possivelmente tornando esse grupo menos propenso a ter um benefício maior com o tratamento.

Limitações do estudo

Este estudo tem limitações que devem ser referenciadas na interpretação dos resultados. Esta é uma experiência prospectiva de centro único; portanto, os achados podem refletir a prática local. Embora a amostra não seja grande, o estudo mostrou resultados promissores após apenas seis meses de tratamento, o que pode ser considerado uma motivação para aumentar o uso de sacubitril-valsartana em pacientes com tal indicação, conforme recomendam as diretrizes.⁵

Apesar de ser um estudo prospectivo, foram comparados os resultados iniciais e após seis meses de tratamento com sacubitril-valsartana sem um grupo controle que continuaria o tratamento com IECA ou BRA. Após os resultados do ensaio PARADIGM-HF,⁴ não seria ético deixar alguns dos pacientes sem um tratamento que demonstrou melhorar a sobrevida.

Uma estratégia para tentar reduzir o viés relacionado à melhora concomitante causada por outros tratamentos que não o com sacubitril-valsartana foi a escolha de pacientes para

o estudo previamente sob terapia padrão otimizada (exceto o tratamento com sacubitril-valsartana) por mais de seis meses e que passaram por procedimento cardiovascular significativo não recente (implante de CDI ou TRC, procedimento de revascularização coronariana, tratamento valvar ou ablação por cateter de fibrilação atrial). Isso fica evidente por não haver diferenças na dosagem de BB e AA após seis meses de tratamento ou novo procedimento de revascularização coronariana, tratamento valvar ou ablação por cateter de fibrilação atrial.

Conclusões

O tratamento com sacubitril-valsartana aparentemente aumentou a capacidade funcional de pacientes com IC crônica, com melhora acentuada no VO₂max, VO₂max previsto, inclinação VE/CO₂ e duração do exercício, bem como redução da classe NYHA. Esses resultados podem complementar o contexto do uso de sacubitril-valsartana na população com ICFER, mostrando manutenção do benefício mesmo com a menor dose do tratamento, desde que esta seja a maior dose tolerada.

Contribuição dos autores

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

1. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The New England journal of medicine. 1987;316(23):1429-35.
2. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353(9146):9-13.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine. 1999;341(10):709-17.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England journal of medicine. 2014;371(11):993-1004.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2016;18(8):891-975.

Artigo Original

6. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, Mi X, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Early Adoption of Sacubitril/Valsartan for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *JACC Heart failure*. 2017;5(4):305-9.
7. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016;35(1):1-23.
8. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(5):787-93.
9. Sgorbini L, Rossetti A, Galati A. Sacubitril/Valsartan: Effect on Walking Test and Physical Capability. *Cardiology*. 2017;138 Suppl 1:17-20.
10. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA cardiology*. 2018;3(6):498-505.
11. Beltran P, Palau P, Dominguez E, Faraudo M, Nunez E, Guri O, et al. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study. *International journal of cardiology*. 2018;252:136-9.
12. Lau CW, Martens P, Lambeets S, Dupont M, Mullens W. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. *Acta cardiologica*. 2018;1-8.
13. Vitale G, Romano G, Di Franco A, Caccamo G, Nugara C, Ajello L, et al. Early Effects of Sacubitril/Valsartan on Exercise Tolerance in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(2).
14. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016;133(24):e694-711.
15. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25(9):1024-42.
16. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86.
17. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation*. 2000;102(5):546-51.
18. Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, Skardal R, Fagertun H, Wikstrand J, et al. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure - a substudy to the MERIT-HF trial. *European journal of heart failure*. 2001;3(4):463-8.
19. Zugck C, Haunstetter A, Kruger C, Kell R, Schellberg D, Kubler W, et al. Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(10):1615-22.
20. Pohwani AL, Murali S, Mathier MM, Tokarczyk T, Kormos RL, McNamara DM, et al. Impact of beta-blocker therapy on functional capacity criteria for heart transplant listing. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2003;22(1):78-86.
21. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, de las Fuentes L, Meyer T, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2003;22(10):1141-8.
22. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *Jama*. 2003;289(20):2685-94.
23. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110(18):2864-8.
24. De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, Lowes B, Higginbotham MB, Ghali JK, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *Journal of cardiac failure*. 2008;14(1):9-18.
25. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelaguru S, Raval N, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *American heart journal*. 2011;161(2):329-37 e1-2.
26. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart failure*. 2018;6(10):874-83.
27. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018;379(24):2307-18.
28. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2018;379(24):2297-306.
29. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(14):1439-50.
30. Karapolat H, Engin C, Eroglu M, Yagdi T, Zoghi M, Nalbantgil S, et al. Efficacy of the cardiac rehabilitation program in patients with end-stage heart failure, heart transplant patients, and left ventricular assist device recipients. *Transplantation proceedings*. 2013;45(9):3381-5.
31. Martens P, Belien H, Dupont M, Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. *ESC heart failure*. 2018;5(3):275-83.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, [clique aqui](#).



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

Terapia com o Inibidor da Neprilisina e do Receptor de Angiotensina e Melhora de Parâmetros de Exercício na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition Therapy and Improved Exercise Parameters in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Pedro Schwartzmann¹

Hospital Unimed Ribeirão Preto,¹ Ribeirão Preto, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Melhora no Consumo Máximo de Oxigênio e na Ventilação após Tratamento com Sacubitril-Valsartana

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) aumentou significativamente nas últimas três décadas e está associada a alta morbidade e mortalidade.¹ Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), a intolerância ao exercício sugerida pela dispnéia ou fadiga aos esforços é a marca registrada da doença. Além disso, sabe-se que a qualidade de vida é acentuadamente reduzida em pacientes com ICFER. A gravidade desta limitação ao exercício e a baixa qualidade de vida têm demonstrado correlação com pior prognóstico.² Para esta avaliação funcional e objetiva, o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) tem desempenhado um papel importante na identificação de pacientes com pior prognóstico e tem sido capaz de avaliar a eficácia de diferentes terapias para esta população com IC,³ como a troca de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) pelo inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina-neprilisina (INRA).

O estudo *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF) randomizou pacientes com ICFER e classe funcional da New York Heart Association (NYHA) II-IV para uma dose de INRA (sacubitril-valsartana) de 200 mg duas vezes ao dia ou enalapril 10 mg duas vezes ao dia, mostrando uma redução consistente de morte cardiovascular, morte por todas as causas e hospitalizações relacionadas à IC no grupo sacubitril-valsartana.⁴ Além disso, o estudo PARADIGM-HF mostrou melhora na qualidade de vida geral, conforme determinado pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).⁵ Especificamente, as maiores limitações basais e melhoras após a administração de sacubitril-valsartana foram relacionadas a atividades como corrida e relação sexual, que podem ser um marcador substituto de melhor capacidade de esforço após a troca da terapia, ainda que muito subjetiva.

Embora as diretrizes atuais tenham endossado o TCPE como uma ferramenta 'padrão-ouro' para avaliação prognóstica e avaliação da capacidade de esforço para pacientes com ICFER,^{1,6} faltam estudos robustos com foco em parâmetros objetivos da capacidade de exercício. Dados adicionais foram relatados em

um pequeno estudo com 35 pacientes. Malfatto et al.⁷ relataram benefícios consideráveis nos parâmetros do TCPE, como aumento do consumo de pico de oxigênio (VO_2), pulso de oxigênio e redução da inclinação VE/VCO_2 , além de melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e hipertensão pulmonar após seis meses de tratamento.⁷ Neste número dos Arq Brasil Cardiol, o estudo⁸ apresentou dados importantes que contribuem para o avanço do conhecimento atual de como a terapia com INRA exerce efeitos favoráveis em pacientes com ICFER.

Gonçalves et al.⁸ conduziram o estudo, um estudo aberto, não randomizado, de centro único, que incluiu 42 pacientes com ICFER (mas apenas 35 pacientes completaram o seguimento de seis meses) que apresentavam principalmente classe funcional da New York Heart Association (NYHA) III ou IV em 51,4% da população, e 42,9% apresentavam hospitalização prévia por IC e faziam uso de betabloqueadores (100%), IECA/BRA (100%) e antagonista do receptor mineralocorticoide (94,3%). Neste estudo prospectivo, todos os pacientes tiveram seu tratamento trocado para INRA e seguimento por 6 meses, não havendo grupo controle principalmente devido a questões éticas relacionadas à não disponibilização da terapia com INRA em pacientes com ICFER. O objetivo principal foi comparar os parâmetros do TCPE (VO_2 pico e VO_2 pico predito, inclinação VE/VCO_2 , limiar anaeróbio e duração do teste de esforço) antes e após 6 meses de terapia com INRA e também avaliar marcadores de remodelamento reverso através do ecocardiograma (FEVE, volume do átrio esquerdo, diâmetros diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo). Os pacientes foram tratados com doses crescentes de sacubitril-valsartana, com alvo de 97/103 mg duas vezes ao dia.

Neste estudo, o VO_2 pico ($14,4 \pm 6,0$ vs. $18,63 \pm 4,9$, $p < 0,001$) e o VO_2 pico predito ($49,6\% \pm 18,7$ vs. $65,7\% \pm 15,5$) apresentaram um aumento importante após a introdução de INRA e também uma redução significativa da inclinação VE/VCO_2 ($36,7 \pm 7,2$ vs. $31,1 \pm 5,8$, $p < 0,001$). Essas variáveis do TCPE têm sido fortemente relacionadas ao prognóstico da IC e sua melhora está bem correlacionada a melhores desfechos.⁹ Além disso, os benefícios dos parâmetros do TCPE também foram observados nos subgrupos com dose alvo de INRA submáxima.

Além disso, houve um aumento na duração do exercício durante o teste cardiopulmonar e isso provavelmente reflete o benefício relatado na classe da NYHA após o tratamento, o qual foi relatado como uma porcentagem significativa (74,3%) de pacientes que apresentaram ao menos melhora de uma classe da NYHA.

Essas mudanças favoráveis de classe funcional da NYHA também foram relatadas em uma coorte retrospectiva do mundo real, embora com uma porcentagem menor de pacientes que

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Fadiga; Mortalidade; Morbidade; Prognóstico; Intolerância ao Exercício.

Correspondência: Pedro Schwartzmann •

Rua Auxiliar Olhos D'Água, Ac Anel Viário, 105 – Distrito de Bonfim Paulista, CEP 14110-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil
E-mail: pedrovs.usp@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200566>

melhoraram a classe da NYHA. Lau et al.¹⁰ coletaram dados basais e de seguimento em 201 pacientes que receberam sacubitril-valsartana e foram acompanhados por 221 ± 114 dias.¹⁰ Em contraste, os dados do TCPE do mundo real não mostraram uma diferença significativa em 45 pacientes recebendo INRA, mas houve uma melhora de atividade do paciente em domicílio. Esses achados divergentes podem ser explicados pelo fato de que a população do mundo real era mais velha e menos sintomática (mais pacientes em classe II da NYHA, o que pode reduzir o efeito da terapia), junto com as limitações de uma coorte observacional retrospectiva e coleta incompleta de dados.

Avaliando a capacidade do tratamento com INRA em promover remodelamento reverso através de parâmetros ecocardiográficos, o estudo também mostrou aumento significativo da FEVE média, de 5,9%, com evidências de remodelamento reverso (menor volume do ventrículo esquerdo e também do átrio, redução da pressão sistólica arterial pulmonar). A melhora desses parâmetros ecocardiográficos foi muito semelhante à magnitude do remodelamento reverso observada no estudo PROVE-HF, que mostrou um aumento na média da FEVE em seis meses (5,2%) e doze meses (9,4%).¹¹

Existem possíveis implicações clínicas destes 2 estudos (PROVE-HF e de Gonçalves et al.⁸). Em primeiro lugar, é provável que o remodelamento reverso observado promova uma melhora significativa na FEVE e possa evitar a terapia com cardioversor/desfibrilador para prevenção primária. Além disso, os benefícios impressionantes para o TCPE e a NYHA deste estudo provavelmente serão traduzidos em uma melhor qualidade de vida e capacidade funcional, podendo também reduzir a indicação de terapia de ressincronização cardíaca para alguns pacientes com IC. Finalmente, o estudo Gonçalves et al.,⁸ acrescenta evidências favoráveis às recomendações

baseadas em evidências sobre a eficácia do INRA e fornece outras iniciativas para a ampla disseminação desse tratamento para pacientes com ICFER.¹²

Entretanto, o estudo de Gonçalves et al.,⁸ assim como o estudo PROVE-HF, não foi randomizado, e a ausência de um grupo controle representa uma limitação considerável, além do fato de que os efeitos notáveis nos parâmetros do TCPE podem estar relacionados a outras terapias para a IC. Além disso, os pacientes com IC do estudo de Gonçalves et al.,⁸ eram mais graves do que os pacientes dos estudos PARADIGM-HF e PROVE-HF, com uma porcentagem maior de pacientes com hospitalização prévia relacionada à IC e mais pacientes com NYHA III e IV, o que provavelmente influenciou na magnitude do benefício da terapia com INRA e pode, em parte, explicar a falta de benefício no TCPE em uma coorte de pacientes do mundo real.¹⁰ Com relação às variáveis do TCPE, alguns parâmetros importantes estavam ausentes, como ventilação oscilatória durante o esforço, trajetória do pulso de oxigênio, inclinação da eficiência do consumo de oxigênio e pico do PETCO₂, os quais poderiam ter acrescentado informações sobre o efeito do INRA nessa população.

Em conclusão, o estudo de Gonçalves et al.,⁸ publicado nesta edição dos Arq Bras Cardiol, sugere fortemente que a terapia com INRA pode promover mudanças significativas na capacidade funcional e nos parâmetros obtidos pelo TCPE, bem como uma melhora considerável nas variáveis ecocardiográficas relacionadas ao remodelamento reverso de pacientes com ICFER. Embora este não seja um ensaio randomizado, certamente adiciona mais dados benéficos da terapia com INRA na população com ICFER. Especificamente para a morbidade relacionada à IC, abordagens mais direcionadas são necessárias para fornecer uma melhor qualidade de vida e melhores desfechos clínicos.

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats JAS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
2. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 2002;87(3):235-41.
3. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):607-16.
4. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
5. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):498-505.
6. Rohde LE, Montera MW, Bocchi EA, Clausell N, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.
7. Malfatto G, Ravaro S, Caravita S, Baratto C, Sorropago A, Giglio A, et al. Improvement of functional capacity in sacubitril-valsartan treated patients assessed by cardiopulmonary exercise test. *Acta Cardiol*. 2019 Oct 2;1-5. [Epub ahead of print].
8. Gonçalves AV, Pereira-Silva T, Gabrinho A, Rio P, Soares R, Feliciano J, et al. Melhora no consumo máximo de oxigênio e na ventilação após tratamento com sacubitril-valsartana. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(5):821-827.
9. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: what is its value? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1618-36.
10. Lau CW, Martens P, Lambeets S, Dupont M, Mullens W. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. *Acta Cardiol*. 2019;74(5):405-12.
11. Januzzi Jr JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of change in N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1-11.
12. Drazner MH. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition (ARNI) therapy and reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*. 2019 Sep 2;1-3. [Epub ahead of print].



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

Frequência e Motivos para a não Administração e Suspensão de Medicamentos durante um Evento de Síndrome Coronariana Aguda. Estudo ERICO

Frequency and Reasons for Non-Administration and Suspension of Drugs During an Acute Coronary Syndrome Event. The ERICO Study

Rafael C. O. Santos,¹ Isabela M. Bensenor,^{1,2} Alessandra C. Goulart,¹ Paulo A. Lotufo,^{1,2} Itamar S. Santos^{1,2} 

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

Universidade de São Paulo - Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamentos: Poucos estudos discutiram causas para o subtratamento medicamentoso na SCA.

Objetivos: Avaliar a não-administração e suspensão de medicamentos durante o tratamento intra-hospitalar da SCA na Estratégia de Registro de Síndrome Coronariana Aguda (estudo ERICO).

Métodos: Analisamos prontuários de 563 participantes ERICO para avaliar a frequência e motivos da não administração e/ou suspensão de medicamentos. Construímos modelos de regressão logística para avaliar se sexo, idade ≥ 65 anos, nível educacional ou subtipo de SCA estavam associados com (a) não administração de ≥ 1 medicamentos; e (b) não administração ou suspensão de ≥ 1 medicamentos. O nível de significância foi 5%.

Resultados: A amostra é composta por 58,1% de homens e com idade mediana de 62 anos. Em 183 (32,5%) participantes ≥ 1 medicamentos não foram administrados e 288 (51,2%) apresentaram ≥ 1 medicamentos não administrados ou suspensos. As causas mais frequentes foram risco de sangramento (aspirina, clopidogrel e heparina), insuficiência cardíaca (betabloqueadores) e hipotensão (inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina). Indivíduos com idade ≥ 65 anos (razão de chances [RC]:1,51; intervalo de confiança de 95% [IC95%]:1,05-2,19) e com angina instável (RC:1,72; IC95%:1,07-2,75) tiveram maior chance de não-administração. Considerando apenas pacientes com infarto do miocárdio, idade ≥ 65 anos foi associada tanto à não administração quanto à não administração ou suspensão.

Conclusões: A não administração ou suspensão de ≥ 1 medicamento não foi rara no estudo ERICO. Indivíduos com idade ≥ 65 anos ou com angina instável tiveram maior chance de não administração e podem ser subtratados nesse cenário. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):830-839)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda/mortalidade; Suspensão do Tratamento/tratamento farmacológico; Morbidade; Atenção à Saúde.

Abstract

Background: Few studies have discussed the reasons for pharmacological undertreatment of Acute Coronary Syndrome (ACS).

Objectives: To determine the frequency and reasons for the non-administration and suspension of medications during in-hospital treatments of ACS in the Strategy of Registry of Acute Coronary Syndrome (ERICO) study.

Methods: The present study analyzed the medical charts of the 563 participants in the ERICO study to evaluate the frequency and reasons for the non-administration and/or suspension of medications. Logistic regression models were built to analyze if sex, age ≥ 65 years of age, educational level, or ACS subtype were associated with (a) the non-administration of ≥ 1 medications; and (b) the non-administration or suspension of ≥ 1 medications. The significance level was set at 5%.

Results: This study's sample included 58.1% males, with a median of 62 years of age. In 183 (32.5%) participants, ≥ 1 medications were not administered, while in 288 (51.2%), ≥ 1 medications were not administered or were suspended. The most common reasons were the risk of bleeding (aspirin, clopidogrel, and heparin), heart failure (beta blockers), and hypotension (angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers). Individuals aged ≥ 65 (odds ratio [OR]:1.51; 95% confidence interval [95% CI]:1.05-2.19) and those with

Correspondência: Itamar S. Santos •

Universidade de São Paulo – Av. Prof. Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: itamarss@usp.br

Artigo recebido em 14/05/2019, revisado em 26/09/2019, aceito em 23/10/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190317>

unstable angina (OR:1.72; 95% CI:1.07-2.75) showed a higher probability for the non-administration of ≥ 1 medication. Considering only patients with myocardial infarction, being ≥ 65 years of age was associated with both the non-administration and the non-administration or suspension of ≥ 1 medication.

Conclusions: Non-administration or suspension of ≥ 1 medication proved to be common in this ERICO study. Individuals of ≥ 65 years of age or with unstable angina showed a higher probability of the non-administration of ≥ 1 medication and may be undertreated in this scenario. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):830-839)

Keywords: Acute Coronary Syndrome/mortality; Withholding Treatment /drug therapy; Morbidity; Health Care (Public Health).

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

Introdução

A doença arterial coronária (DAC) continua a ser a principal causa de mortalidade e esperança de vida corrigida pela incapacidade em todo o mundo, inclusive no Brasil.¹⁻⁴ O tratamento adequado e no momento certo pode reduzir a morbidade e mortalidade.⁵ Há evidências de que a qualidade do tratamento farmacológico durante a fase hospitalar de um caso de síndrome coronariana aguda (SCA), definido pela administração de medicamentos orientados pelas diretrizes, está associada à sobrevivência à internação hospitalar⁶ e à sobrevivência seis meses após alta hospitalar.⁷

No maior estudo brasileiro que relata a frequência da prescrição de medicamentos orientada por diretrizes em pacientes de SCA hospitalizados até agora, Wang et al.,⁸ analisaram dados de 2.453 indivíduos com SCA de 65 hospitais brasileiros (aproximadamente 90% de hospitais terciários) no estudo do Registro *Acute Coronary Care Evaluation of Practice* (ACCEPT) de agosto de 2010 a dezembro de 2011. Entre os medicamentos analisados em seu estudo, a aspirina foi o medicamento mais comumente receitado nas primeiras 24 horas (97,6%). As estatinas também foram prescritas com alta frequência (90,6%).

Poucos estudos discutiram os motivos para o subtratamento da SCA. Isso ganha importância especial à medida que a idade dos pacientes de SCA aumenta. Efeitos adversos e contraindicações são mais frequentes⁹ em indivíduos mais velhos, contribuindo para morbidade e mortalidade associadas mais altas.^{10,11} Marino et al.,¹² avaliaram 583 indivíduos diagnosticados com SCA em seis hospitais de emergência em Montes Claros. Nas primeiras 24 horas de tratamento, o uso de medicamentos para o tratamento de SCA variou de 63,8% (heparinas) a 96,6% (aspirina). Dos 181 pacientes (31,0% da amostra) que não receberam betabloqueadores dentro de 24 horas, 39 (21,5%) apresentaram contraindicações identificáveis. Não foram relatadas outras descrições das causas para o subtratamento durante as primeiras 24 horas.

O presente artigo tem o objetivo de analisar os dados de eventos de SCA, o que levou ao cadastro de 563 participantes do Estudo de Estratégia Registro de Insuficiência Coronariana (ERICO), um estudo prospectivo que está em andamento no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP). Nossa equipe buscou determinar a frequência de uso, juntamente com os motivos para não administração e suspensão dos medicamentos usados durante o tratamento hospitalar de um evento de SCA e seus fatores associados.

Métodos

Desenho do Estudo ERICO

O desenho do estudo ERICO foi descrito em detalhe em outro local.^{13,14} Resumidamente, ERICO é um estudo prospectivo de observação de 1.085 indivíduos internados no HU-USP devido a um evento de SCA entre fevereiro de 2009 e dezembro de 2013. O HU-USP é um hospital comunitário no Butantã, um bairro da cidade de São Paulo, com uma população aproximada de 428.000 habitantes, em 2010, e desigualdades sociais pronunciadas.

Para participar do estudo ERICO, os participantes precisavam atender a critérios diagnósticos de infarto do miocárdio com supradesnivelamento de ST (*ST-elevation myocardial infarction* - STEMI), infarto do miocárdio sem supradesnivelamento de ST (*Non ST-elevation myocardial infarction* - NSTEMI) ou angina instável (AI). Para o diagnóstico do infarto do miocárdio (IM), ambos os critérios a seguir devem estar presentes: (I) Sintomas consistentes com isquemia cardíaca nas primeiras 24 horas de internação hospitalar e (II) Níveis de troponina I acima do 99º percentil, com um coeficiente de variação específico do teste $< 10\%$. O diagnóstico de STEMI exige ambos os seguintes critérios: (I) Critérios para diagnóstico de IM e (II) Um dos seguintes: (a) supradesnivelamento persistente do segmento ST ≥ 1 mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas ou (b) a presença de um bloqueio do ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo. Para o diagnóstico de NSTEMI, os participantes devem apresentar: (I) Critérios para diagnóstico de IM e (II) Ausência de diagnóstico de STEMI. Para diagnóstico de AI, todos os três critérios a seguir devem ser atendidos: (I) Sintomas consistentes com isquemia cardíaca 24 horas antes da internação hospitalar, (II) Ausência de critérios de IM, e (III) Pelo menos um dos seguintes: (a) histórico de doença arterial coronária; (b) teste positivo de estratificação de doença coronária (invasivo ou não invasivo); (c) alterações do segmento ST transitórias $\geq 0,5$ mm em duas derivações contíguas, novas inversões de onda T de ≥ 1 mm e/ou pseudonormalização de ondas T invertidas previamente; (d) troponina I $> 0,4$ ng/ml; ou (e) concordância no diagnóstico de dois médicos independentes. A síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST (SCASST) é um termo comum que abrange NSTEMI e AI.

Na linha de base, entrevistadores treinados obtiveram dados sobre aspectos sociodemográficos e fatores de risco cardiovascular, bem como sobre medicamentos usados anteriormente. Durante a fase de internação hospitalar, todos os sujeitos foram tratados a critério da equipe do hospital,

com procedimentos padrão, e sem influência do protocolo do estudo. O acompanhamento de longo prazo continua sendo feito, com contatos telefônicos anuais.

Desenho do estudo ERICO-APS

O presente trabalho é uma análise de um estudo ERICO (Estratégia Registro de Insuficiência Coronariana - Atenção Primária à Saúde; estudo ERICO-APS). Maiores detalhes sobre o estudo ERICO-APS podem ser encontrados em uma publicação anterior.¹⁵ O ERICO-APS tem o objetivo de estudar determinantes da qualidade da atenção de saúde e a mortalidade, com foco especial na unidade do primeiro contato (atenção primária ou hospital) durante o evento inicial de SCA. O ERICO-APS é composto por 130 participantes para os quais uma unidade de atenção primária de saúde foi a unidade onde aconteceu o primeiro contato durante o evento inicial, e 700 participantes que vieram diretamente ao hospital, todos cadastrados no estudo principal de fevereiro de 2009 a dezembro de 2012.

Amostra do estudo

Em nossas análises, os participantes do ERICO-APS que vieram diretamente ao hospital foram considerados elegíveis. Esse estudo excluiu 44 (6,3%) participantes cujos prontuários médicos não puderam ser obtidos, e 93 (13,3%) cujos prontuários médicos estavam incompletos (por exemplo, devido a transferência para outros hospitais). Nossa amostra final foi composta de 563 participantes do ERICO-APS.

Variáveis do estudo

Os diagnósticos de hipertensão, diabetes, dislipidemia, e doença arterial coronária (DAC) prévia foram definidos por autorrelato. O tabagismo foi classificado em nunca fumou, ex-fumante e fumante. O nível de escolaridade foi autorrelatado, e classificado em sem educação formal, de 1 a 7 anos de educação formal, e ≥ 8 anos de educação formal. Em algumas das análises, a idade foi categorizada usando-se uma linha de corte de 65 anos.

Os prontuários médicos e as prescrições foram revisados para se analisar a frequência de administração, os motivos para a não administração, e os motivos para a suspensão dos seguintes medicamentos: aspirina, clopidogrel, heparinas, betabloqueadores, e inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de receptores da angiotensina (IECA/BRA). A frequência da administração de estatinas, nitratos, e morfina também foi analisada.

“Não administração” foi definida como a não prescrição de medicamentos desde a admissão até a alta hospitalar. “Suspensão” foi definida como a retirada de medicamentos prescritos inicialmente durante o período de internação hospitalar. Uma exceção foi a retirada da prescrição de heparina após o oitavo dia de internação hospitalar.¹⁶ Os motivos foram separados por classe farmacológica: (a) aspirina: alergia, sangramento ou risco de sangramento, e cirurgia de revascularização; (b) clopidogrel: sangramento ou risco de sangramento e *bypass* de artéria coronária; (c) heparina: sangramento ou risco de sangramento, cirurgia de revascularização, síndrome coronariana aguda de baixo risco, e

angiografia coronária; (d) betabloqueadores: broncoespasmo, bradicardia, choque/hipotensão, insuficiência cardíaca descompensada, e testes não invasivos de isquemia; e (e) IECA/BRA: insuficiência renal crônica (IRC), choque/hipotensão, insuficiência renal aguda (IRA), e hipercalemia.

Esses motivos estão descritos na tabela suplementar 1, juntamente com os medicamentos mais comumente prescritos para cada classe farmacológica. A não administração (ou suspensão) de qualquer medicamento foi definida como a não administração (ou suspensão) de um ou mais dos seguintes medicamentos: aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueadores, estatinas, e/ou inibidores ECA/BRA.

Quando o motivo da não administração ou da suspensão do medicamento havia sido anotado nos prontuários médicos, essa informação era recuperada e classificada de acordo com esse motivo explícito. Quando os motivos da não administração ou da suspensão do medicamento não eram explícitos, um médico e um farmacêutico do estudo analisavam o prontuário médico para verificar se algum dos motivos descritos estavam implícitos. Portanto, os motivos da não administração ou da suspensão foram classificados como “não descritos”, “implícitos”, ou “explícitos”.

O status vital foi avaliado por entrevista telefônica 30 dias após o evento inicial, de acordo com o protocolo do estudo ERICO.^{14,17} Os registros oficiais de mortes foram obtidos com a colaboração de registros de óbitos municipais e estaduais sempre que se verificou que o participante havia falecido, ou se o paciente não pudesse ser contatado naquele momento.

Considerações éticas

O protocolo do estudo estava de acordo com a Declaração de Helsinki. O comitê de análise institucional do hospital aprovou o protocolo de pesquisa (Aprovação do comitê de ética 866/08). Foi obtido o consentimento informado por escrito de todos os pacientes de SCA internados no hospital que concordaram em participar do estudo, e cada sujeito recebeu uma cópia do formulário de consentimento informado.

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas em contagem absoluta e em proporções, e comparadas utilizando-se testes qui-quadrados. Devido a sua distribuição não normal (avaliada por gráficos de densidade e pelo teste de Shapiro-Wilk), a idade é apresentada como média e faixa interquartil e comparada entre os grupos, utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis. Este estudo também realizou comparações por pares (com correção de Holm) da distribuição das idades em grupos de STEMI, NSTEMI e AI. Modelos de regressão logística bruta ou múltipla foram construídos para analisar sexo, idade ≥ 65 anos, nível de escolaridade, ou subtipo de SCA foram associados com (a) a não administração de qualquer medicamento e (b) a não administração ou suspensão de qualquer medicamento. Como análise de sensibilidade, esses modelos foram repetidos: (a) excluindo a não administração/suspensão devido a angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) e/ou enxerto de *bypass* da artéria coronária (*coronary artery bypass graft* CABG) agendados e (b) excluindo os casos com angina instável, já que

Artigo Original

alguns medicamentos podem não ter sido prescritos devido à SCA de baixo risco. As curvas de Kaplan-Meier e o teste de *long-rank* foram usados para determinar se a sobrevivência após 30 dias estava associada com ≥ 1 medicamentos não administrados ou suspensos. O nível de significância foi definido em 5%. O software R, versão 3.2.0, foi utilizado na realização dessas análises.¹⁸

Resultados

A tabela 1 mostra as características de linha de base da amostra do estudo, de acordo com subtipo de SCA. A amostra desse estudo teve uma predominância de sujeitos do sexo masculino ($n=327$; 58,1%), com uma média de 62 anos de idade. Indivíduos com STEMI tinham idade mais baixa em comparação com os indivíduos com NSTEMI ($p=0,002$) e AI ($p=0,024$). A distribuição de idades dos participantes com

NSTEMI e AI não é significativamente diferente ($p=0,35$). Hipertensão ($n=421$; 76,5%) e sedentarismo ($n=369$; 70,3%) foram os fatores de risco cardiovascular mais frequentes na amostra. Apenas 150 (29,1%) dos participantes tinham um diagnóstico prévio de DAC antes do evento de SCA que havia levado ao cadastro no estudo ERICO.

A tabela 2 mostra a frequência da administração de aspirina, clopidogrel, heparinas, estatinas, betabloqueadores, IECA ou BRA, nitratos, e morfina durante o tratamento hospitalar. Considerando os principais medicamentos no tratamento da SCA (aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueadores, estatinas, e/ou inibidores de ECA/BRA), este estudo identificou 183 (32,5%) dos participantes aos quais um ou mais medicamentos não foram administrados. O uso de nitrato foi semelhante, de acordo com o subtipo de SCA ($p=0,32$) e, conforme esperado, a administração de

Tabela 1 - Características da linha de base da amostra do estudo

	STEMI (N=162)	NSTEMI (N=232)	AI (N=169)	Total (N=563)
Idade (anos; média [FIQ])	59,0 [50,0 - 68,0]	64,0 [53,8 - 74,0]	62,0 [53,0 - 73,0]	62,0 [52,0 - 72,0]
Sexo masculino	106 (65,4%)	140 (60,3%)	81 (47,9%)	327 (58,1%)
Nível de escolaridade				
Sem educação formal	16 (9,9%)	24 (10,3%)	22 (13,0%)	62 (11,0%)
1 a 7 anos	69 (42,9%)	107 (46,1%)	62 (36,7%)	238 (42,3%)
≥ 8 anos	76 (47,2%)	101 (43,5%)	85 (50,3%)	262 (46,6%)
Hipertensão	101 (64,3%)	174 (76,0%)	146 (89,0%)	421 (76,5%)
Diabetes	49 (31,4%)	99 (42,9%)	67 (41,4%)	215 (39,2%)
Dislipidemia	66 (50,0%)	113 (53,3%)	83 (57,2%)	262 (53,6%)
Sedentarismo	98 (66,2%)	156 (70,6%)	115 (73,7%)	369 (70,3%)
Tabagismo				
Nunca fumou	37 (23,7%)	69 (31,7%)	60 (38,5%)	166 (31,3%)
Ex-fumante	57 (36,5%)	81 (37,2%)	62 (39,7%)	200 (37,7%)
Fumante	62 (39,7%)	68 (31,2%)	34 (21,8%)	164 (30,9%)
DAC Prévia	25 (16,9%)	50 (23,3%)	75 (49,3%)	150 (29,1%)

FIQ: faixa interquartil; STEMI: infarto do miocárdio com supradesnívelamento de ST; NSTEMI: infarto do miocárdio sem supradesnívelamento de ST; AI: angina instável; DAC: doença arterial coronária.

Tabela 2 – Administração de medicamentos orientados por diretrizes durante internação hospitalar

Medicamento	STEMI	NSTEMI	AI	Total
Aspirina	158 (97,5%)	229 (98,7%)	165 (97,6%)	552 (98,0%)
Clopidogrel	159 (98,1%)	226 (97,4%)	158 (93,5%)	543 (96,4%)
Heparina	153 (94,4%)	228 (98,3%)	160 (94,7%)	541 (96,1%)
Estatinas	152 (93,8%)	217 (93,5%)	147 (87,0%)	516 (91,7%)
Betabloqueadores	138 (85,2%)	194 (83,6%)	142 (84,0%)	474 (84,2%)
IECA/BRA	136 (84,0%)	201 (86,6%)	132 (78,1%)	469 (83,3%)
Nitrato	95 (58,6%)	119 (51,3%)	95 (56,2%)	309 (54,9%)
Morfina	37 (22,8%)	30 (12,9%)	9 (5,3%)	76 (13,5%)

STEMI: infarto do miocárdio com supradesnívelamento de ST; NSTEMI: infarto do miocárdio sem supradesnívelamento de ST; AI: angina instável; IECA/BRA: inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores de receptores da angiotensina.

morfina foi mais frequente nos participantes com diagnóstico de STEMI ($p < 0,001$). Em 288 (51,2%) participantes, este estudo observou a não administração ou a suspensão de um ou mais dos principais medicamentos durante o tratamento hospitalar.

A tabela 3 apresenta os motivos para a não administração ou suspensão de aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueadores e IECA/BRA. Observou-se que a não administração de aspirina, clopidogrel, e heparina é rara, geralmente associada a um maior risco de sangramento. Os motivos mais frequentes para a não administração de betabloqueadores foram a insuficiência cardíaca descompensada, e choque/hipotensão. A insuficiência cardíaca também foi o motivo mais frequente para a suspensão de betabloqueadores. Choque/hipotensão foi o motivo mais frequente para a não administração e suspensão de IECA/BRA. A tabela suplementar 2 relata as frequências da presença dos motivos da não administração/suspensão dos medicamentos nos prontuários médicos. Observou-se que os motivos da não administração não foram descritos nos prontuários médicos em 64,0% dos casos, e os motivos para a suspensão não foram descritos em 26,4%.

A tabela 4 mostra a razão de chances (a partir de modelos múltiplos) para a não administração e não administração/suspensão de um ou mais medicamentos (aspirina, clopidogrel, heparina, estatinas, e/ou inibidores de ECA/BRA) associados a idade, sexo, nível de escolaridade, e subtipo de SCA. A análise de toda a amostra revelou que indivíduos com 65 anos de idade ou mais ($p = 0,027$) e indivíduos com angina instável ($p = 0,025$) apresentaram uma probabilidade mais alta de não administração de um ou mais medicamentos. Quando os indivíduos com angina instável foram excluídos, ter ≥ 65 anos de idade foi associado com a não administração ($p = 0,023$) ou a não administração/suspensão ($p = 0,035$) de um ou mais medicamentos. Nessa subamostra, os indivíduos com STEMI ou NSTEMI apresentaram probabilidade semelhante de não administração ($p = 0,73$) ou a não administração/suspensão ($p = 0,85$) de um ou mais medicamentos.

Análises de sensibilidade, considerando que o fato de participantes terem ACTP e CABG agendados não se qualificava como um motivo para a não administração e/ou a suspensão de clopidogrel e heparinas (tabela suplementar 3), levaram a conclusões semelhantes, exceto por uma associação significativa entre ter ≥ 65 anos de idade e a

Tabela 3 – Causas da não administração ou suspensão de medicamentos na amostra

Medicamento	Causa	Não administração	Suspensão
Aspirina	Alergia	4	0
	Sangramento ou risco de sangramento	1	5
	Enxerto de <i>bypass</i> da artéria coronária	0	5
	Total	5	10
Clopidogrel	Sangramento ou risco de sangramento	1	15
	Enxerto de <i>bypass</i> da artéria coronária	1	2
	Angiografia coronária	0	22
	Total	2	39
Heparina	Sangramento ou risco de sangramento	2	7
	Enxerto de <i>bypass</i> da artéria coronária	0	4
	Angiografia coronária	0	35
	Síndrome coronariana aguda de baixo risco	2	0
	Total	4	46
Betabloqueadores	Insuficiência cardíaca descompensada	16	11
	Broncoespasmo	14	5
	Choque/hipotensão	14	5
	Bradycardia	6	4
	Teste não invasivo de isquemia	0	1
IECA/BRA	Choque/hipotensão	14	9
	Insuficiência renal crônica	6	0
	Hipercalcemia	3	5
	Insuficiência renal aguda	1	7
	Total	24	21

IECA/BRA: inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores de receptores da angiotensina

Artigo Original

Tabela 4 – Razão de chances (95% IC) de vários modelos para a associação entre não administração e não administração e suspensão com idade, sexo, nível de escolaridade, e subtipo de SCA

	Todos os tipos de SCA		Excluindo participantes com AI	
	Não administração	Não administração ou suspensão	Não administração	Não administração ou suspensão
Sexo masculino	0,96 (0,67 - 1,39)	0,88 (0,62 - 1,24)	0,98 (0,62 - 1,55)	0,93 (0,61 - 1,41)
Idade ≥ 65 anos	1,51 (1,05 - 2,19)	1,36 (0,96 - 1,92)	1,69 (1,07 - 2,67)	1,57 (1,03 - 2,40)
Nível de escolaridade				
Sem educação formal	0,58 (0,31 - 1,11)	0,58 (0,32 - 1,03)	0,58 (0,25 - 1,33)	0,55 (0,26 - 1,13)
1 a 7 anos	0,90 (0,61 - 1,31)	1,10 (0,77 - 1,58)	0,95 (0,60 - 1,51)	1,16 (0,76 - 1,76)
≥ 8 anos	1.0 (Referência)	1.0 (Referência)	1.0 (Referência)	1.0 (Referência)
Subtipo de SCA				
STEMI	1.0 (Referência)	1.0 (Referência)	1.0 (Referência)	1.0 (Referência)
NSTEMI	1,10 (0,70 - 1,73)	0,98 (0,65 - 1,48)	1,08 (0,69 - 1,71)	0,96 (0,64 - 1,45)
AI	1,72 (1,07 - 2,75)	1,23 (0,79 - 1,91)	-	-

p < 0,05 em negrito. SCA: Síndrome coronariana aguda; STEMI: infarto do miocárdio com supradesnivelamento de ST; NSTEMI: infarto do miocárdio sem supradesnivelamento de ST; AI: angina instável.

não administração/suspensão de um ou mais medicamentos (razão de chances: 1,44; 95% IC: 1,02 – 2,04). As tabelas suplementares 4 e 5 mostram os resultados obtidos dos modelos brutos.

Após 30 dias, oito (2,9%) indivíduos aos quais todos os medicamentos foram administrados sem suspensão, e 20 (6,9%) indivíduos com um ou mais medicamentos não administrados ou suspensos haviam morrido (Figura 1). A sobrevivência após 30-dias foi significativamente associada à presença de um ou mais medicamentos não administrados ou suspensos (*p*=0,03).

Discussão

O presente estudo observou que, durante o tratamento hospitalar do evento inicial de SCA no estudo ERICO, a não administração de um ou mais medicamentos ocorreu em aproximadamente um terço da amostra, e a não administração/suspensão de um ou mais medicamentos ocorreu em aproximadamente metade da amostra. Os motivos para a não administração não foram descritos nos prontuários médicos dos pacientes em 64% dos casos, e os motivos para suspensão não foram descritos em 26,4% dos casos. Indivíduos com idade ≥ 65 e aqueles com diagnóstico de angina instável apresentaram uma probabilidade mais alta de não administração de um ou mais medicamentos. Indivíduos de 65 anos de idade também apresentaram uma probabilidade mais alta de não administração/suspensão de um ou mais medicamentos.

A frequência da não administração ou suspensão do medicamento durante o tratamento de um evento de SCA foi reportada em outros cenários. Candela et al.¹⁹ analisaram dados de 1.134 pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST tratados em hospitais terciários na Espanha. Esses autores analisaram grupos de acordo com as opções de tratamento por ACTP e/ou CABG, e identificaram que, nas primeiras 24 horas, de 96,3% a 99,2% receberam aspirina, de 75,8% a 83,6% receberam heparina, e de 67,7% a 77,9% receberam clopidogrel (essa proporção pode subir para estar

entre 78,3% e 99,2% entre os grupos, quando a proporção dos indivíduos que receberam prasugrel e/ou ticagrelor é acrescentada) Khedri et al.,²⁰ analisaram uma amostra grande de 75.129 pacientes com SCA na Suécia usando um sistema nacional online. Nesse cenário, na alta hospitalar, aspirina não foi prescrita para 6,8% dos pacientes, betabloqueadores, para 4%, e IECA/BRA, para 31,9%. Considerando a ausência de prescrição na alta hospitalar como resultado da não administração/suspensão do medicamento durante o tratamento hospitalar, nosso estudo observou índices mais baixos de não administração ou suspensão de aspirina (3,7%) e IECA/BRA (21,5%), e índices mais altos de não administração ou suspensão de betabloqueadores (23,1%). Como razões específicas não foram exploradas no estudo de Khedri et al.,²⁰ é impossível fazer inferências posteriores relacionadas às razões para tais diferenças.

Outros autores exploraram os motivos da não administração ou suspensão de medicamentos. Entretanto, diferentemente de nosso estudo, a maioria limita suas descrições a um número menor de medicamentos, ou têm o objetivo de quantificar a frequência de um motivo específico para a não administração ou suspensão. Consistente com nossos achados, Marino et al.¹² identificaram que complicações hemorrágicas explicaram uma proporção significativa da não administração ou suspensão da aspirina, embora nossos índices de prescrição contínua durante a internação hospitalar foram ligeiramente mais altos do que seus índices de prescrição na alta hospitalar (96,3% x 93,3%). Em contraste, Bandara et al.,²¹ analisaram 81 participantes com STEMI e identificaram que 95% receberam aspirina, clopidogrel, e estatina no momento da internação hospitalar, enquanto apenas 88% receberam essas medicações no momento da alta hospitalar. Eles descrevem que o medicamento que foi suspenso com mais frequência foi a aspirina, e o motivo mais frequente foi dor epigástrica ou suspeita de hemorragia gastrointestinal. Isso contraria nossos achados, já que o uso da aspirina raramente foi suspenso durante o tratamento. Um fator de contribuição para essas diferenças é que nossa amostra não identificou nenhum indivíduo em que o tratamento com aspirina não foi prescrito

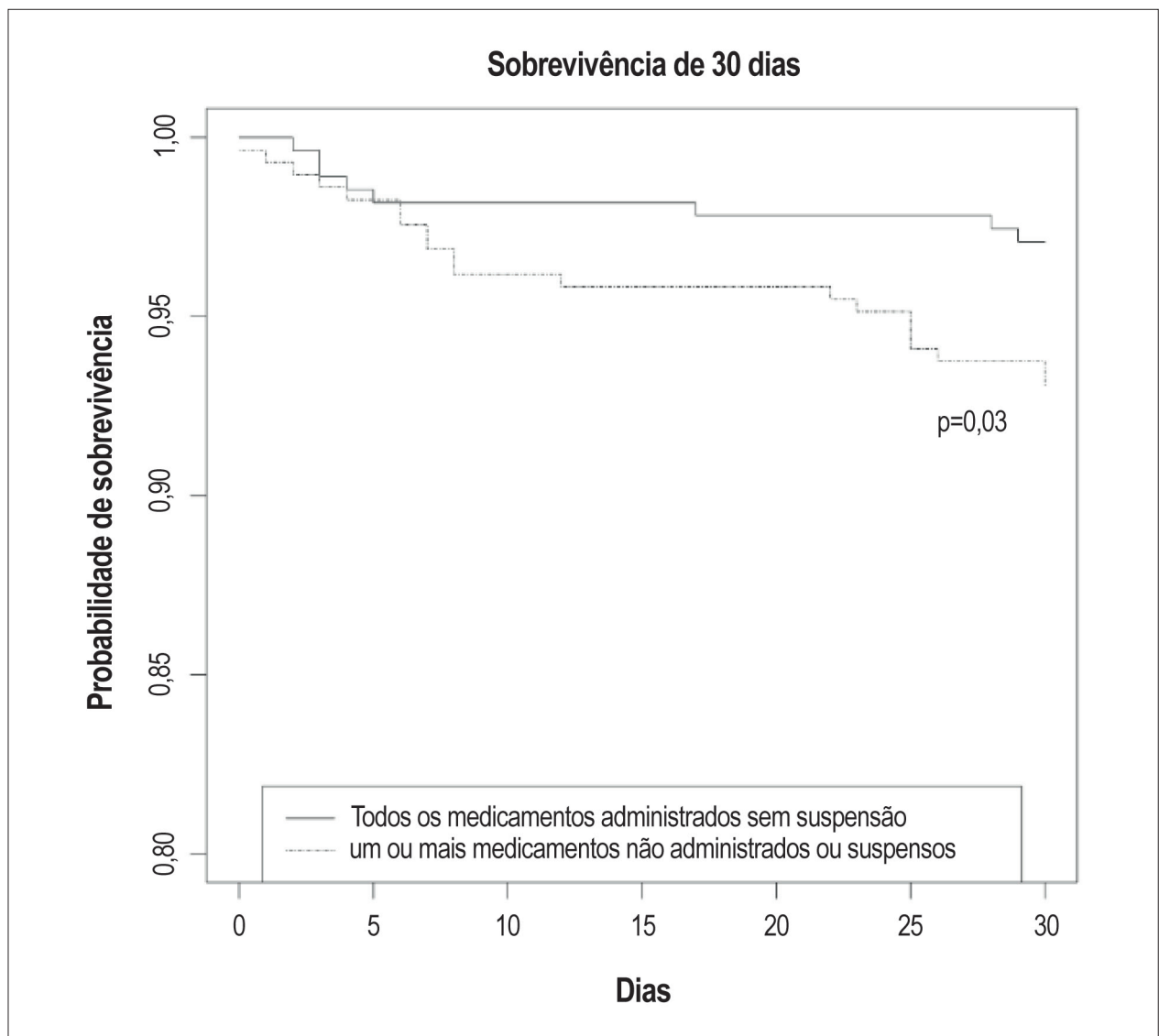


Figura 1 - Sobrevivência após 30 dias para indivíduos que (a) tiveram todos os medicamentos administrados sem suspensão, e (b) tiveram um ou mais medicamentos não administrados ou suspensos.

ou foi retirado exclusivamente devido a dor epigástrica, já que essa não é uma contraindicação formal para o tratamento com aspirina.²²

Marino et al.,¹² também relataram dados sobre o uso de betabloqueadores em sua amostra. Entre 181 (30,5%) pacientes com SCA que não receberam betabloqueadores nas primeiras 24 horas em seu estudo, 39 (21,5%) tinham contraindicações identificáveis para o uso do medicamento. Embora deva haver algum cuidado com a comparação direta entre dados de pacientes nas primeiras 24 horas e dados de pacientes de todo o período de internação hospitalar, no presente estudo, os índices de não administração de betabloqueadores (15,8%) e de suspensão (4,8%) foram mais baixos, enquanto a proporção de indivíduos em que uma contraindicação poderia ser rastreada dos prontuários médicos era mais alta (56,2% e 63,4% para não administração

e suspensão, respectivamente). Algumas hipóteses podem ser levantadas em relação a essas diferenças. Primeiramente, Marino et al.,¹² incluíram indivíduos que vieram ao hospital via serviços pré-hospitalares ou que foram transferidos por ambulância de outras unidades. Como o presente estudo avaliou apenas indivíduos que vieram espontaneamente ao hospital, pode-se questionar se a proporção de indivíduos com casos mais graves (e, possivelmente, com mais contraindicações ao uso de betabloqueadores) é mais baixo em nossa amostra. Os dados de mortalidade de ambos estudos corroboraram essa hipótese. Enquanto 17,2% dos pacientes com STEMI do estudo de Marino et al.¹² morreram antes da alta hospitalar, a mortalidade após um ano de pacientes com STEMI no estudo ERICO foi de 9,6%.¹⁴ Segundo, pode haver desigualdades no preenchimento dos dados do prontuário médico. Isso também é confirmado pelo estudo de Marino et

Artigo Original

al.,¹² o choque cardiogênico foi a contraindicação mais frequente para o uso de betabloqueadores. Complicações menos graves (tais como insuficiência cardíaca descompensada e broncoespasmo) podem ter mais tendência a serem subnotificadas em comparação com as mais graves. Portanto, é possível que seus índices mais baixos de motivos definidos no prontuário médico para a não administração de betabloqueadores pode ser parcialmente causada por essa subnotificação.

Nosso estudo adotou uma estratégia conservadora em algumas análises sensíveis, excluindo indivíduos com angina instável de modelos de regressão lógica, tratando as variáveis associadas às medicações não administradas ou suspensas. Entretanto, o achado na análise principal de que os pacientes de angina instável apresentaram uma probabilidade mais alta para a não administração de um ou mais medicamentos não deve ser desconsiderado. É possível que alguns desses pacientes não tenham recebido alguns medicamentos devido a angina estável de baixo risco (caracterizado pela ausência de um histórico de doença cardiovascular, ECG normal, troponina normal, e estabilidade clínica²³). Entretanto, algumas características do estudo ERICO coorte sugere que isso não explique totalmente nossos achados. Primeiramente, o diagnóstico de angina instável no estudo ERICO exige evidência confirmatória de SCA (por exemplo, as alterações de ECG de linha de base ou testes não invasivos positivos) ou, como alternativa, concordância de dois médicos independentes. Em segundo lugar, os indivíduos com SCA de baixo risco têm mais chances de receberem alta antecipada do atendimento de emergência. Embora essas características não impeçam a inclusão de indivíduos com angina instável de baixo risco no estudo ERICO, sua representação na amostra provavelmente estará reduzida. Portanto, nossos resultados podem, na verdade, indicar o subtratamento de indivíduos com angina instável de risco intermediário ou alto. Os achados de Breuckmann et al.,²⁴ também confirmam essa interpretação. Em seu estudo, os autores analisaram dados de 1.400 pacientes com angina instável em 30 unidades de dor no peito na Alemanha e constataram que 78% dos pacientes de alto risco foram subtratados. Juntamente com nossos resultados, as evidências disponíveis que os médicos devem saber que devem evitar abordagens excessivamente conservadoras (incluindo a baixa testagem e o subtratamento) na gestão dos pacientes com angina instável.

O preenchimento dos prontuários médicos ainda é um desafio, e é importante enfatizar que uma proporção significativa dos motivos da não administração (e, em um grau mais baixo, suspensão) não pode ser recuperada dos prontuários médicos em nosso estudo. Essa informação geralmente não é relatada em outros artigos. Com base em nossos achados, pode-se questionar o fato de que é bastante possível que os prestadores de cuidado registrem situações clínicas que exigem uma mudança na prescrição (ou seja, a suspensão), mas raramente documentem as razões da introdução de medicamentos indicados por outros motivos. Como o preenchimento do prontuário é um ponto importante em relação à segurança do paciente²⁵ e na tomada de decisão nos níveis individual e organizacional, nossos dados podem indicar uma oportunidade adicional de melhoria da qualidade do cuidado nesse sentido.

Nossos resultados sugerem que a idade mais alta é um marcador importante para o uso insuficiente de medicamento durante o tratamento de um evento de SCA. Isso deve ser esperado, já que a prevalência de algumas contraindicações e a incidência de efeitos adversos pode aumentar com a idade,^{26,27} embora existam evidências conflitantes.²⁸ Roe et al.,²⁹ analisaram dados do estudo *Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes - TRILOGY ACS* (Inibição de plaquetas dirigida para esclarecer a estratégia ideal para gerenciar síndromes coronárias agudas por medicamentos) e identificaram que indivíduos de ≥ 75 anos de idade tinham um risco mais alto de sangramento importante durante 30 meses de acompanhamento, em comparação com indivíduos de <75 anos de idade (índice de risco, 2,15, 95% IC, 1,44-3,20). Embora o estudo não tenha tido o objetivo de analisar a fase hospitalar do tratamento de SCA, pode-se levantar a hipótese de que esse risco mais alto possa influenciar a decisão do médico de prescrever um medicamento específico. Entretanto, chama a atenção que, no estudo de Roe et al.,²⁹ a frequência de sangramentos importantes no subgrupo de indivíduos com idade ≥ 75 ainda tenha sido baixa (1,8%). É plausível que, mesmo considerando-se a frequência mais alta de efeitos adversos e a contraindicação, os indivíduos com idade mais alta possivelmente estão sendo subtratados.

A presença de medicamentos não administrados ou suspensos também foi associada a um índice menor de sobrevivência após 30 dias, em nossas análises. Pode-se argumentar que esse achado reflete, pelo menos parcialmente, um efeito de subtratamento prejudicial para a sobrevivência. Entretanto, nesse contexto de um estudo de observação como o nosso, esse resultado também pode ser interpretado com cuidado. Indivíduos com doenças mais graves podem ter uma probabilidade maior de contraindicação de terapia médica. Dessa forma, as diferenças na mortalidade em curto prazo entre os grupos também podem ser influenciadas por desigualdades nas características da linha de base ou no curso da doença. A proporção baixa de indivíduos que morreram nos primeiros 30 dias (5,0%) também limita a força das conclusões dessa análise.

Nosso estudo tem alguns pontos fortes. Poucos estudos prévios apresentam uma descrição completa das razões da não administração e da suspensão dos medicamentos usados durante um evento de SCA. Especificamente, quando esses dados são apresentados, eles se limitam a um medicamento ou a um pequeno subgrupo de medicamentos. A amostra do estudo ERICO^{13,14} foi derivada de um hospital comunitário, um cenário que frequentemente não tem representação adequada em estudo coorte de SCA. Como esse estudo usou uma análise completa dos prontuários médicos, foi possível identificar as razões da não administração e da suspensão de medicamentos mesmo quando não foram explicitamente informadas nos diagnósticos dos pacientes. Nosso estudo deve ser interpretado dentro de seu contexto. Como esse é um estudo unicêntrico, conduzido em um hospital comunitário, as conclusões podem se aplicar a contextos similares aos nossos. Os dados de tratamento foram coletados na linha de base do estudo ERICO, e as alterações no cenário do estudo desde então, poderiam, potencialmente, alterar nossos achados. Entretanto, os autores acreditam que não foram feitas alterações

significativas no cenário do estudo de forma a considerar que nossos achados não são mais válidos. Mesmo que fosse o caso, nossas descrições dos motivos da não administração e da suspensão dos medicamentos, a qualidade comparativa do preenchimento dos prontuários médicos (entre medicamentos não administrados e suspensos), e o subtratamento de indivíduos mais velhos são aplicáveis, principalmente, em outros cenários. Os motivos para a não administração e a suspensão não foram descritos nos prontuários médicos em 64,0% e 26,4% dos casos, respectivamente. Como discutido acima, o preenchimento do prontuário médico no atendimento de emergência raramente é descrito em artigos. Os dados faltando em nosso estudo é comparável à descrição encontrada no estudo de Marino et al.,¹² Por outro lado, em comparação com centros terciários, os pacientes em hospitais comunitários (como o nosso) têm menos doenças graves e comorbidades. Pode-se considerar que existe uma tendência maior de não relatar contraindicações mais leves, e, portanto, isso pode se refletir na frequência relativa dos motivos da não administração ou suspensão de medicamentos em nossa amostra. Não pudemos recuperar dados de aproximadamente um quinto dos participantes potencialmente elegíveis. Devido ao desenho e aos objetivos deste estudo, apenas os indivíduos cujos dados de internação estavam completos puderam ser incluídos. Algumas dessas perdas se deveram a transferências para outros hospitais para tratamento especializado (ACTP ou cirurgia), e é possível que o subconjunto de pacientes esteja sub-representado. O ERICO é um estudo de observação e não influencia o protocolo de tratamento médico. Portanto, a decisão de não administrar ou suspender medicamentos ficava a critério do médico da emergência. Por último, como a maioria das informações do prontuário médico estava em arquivos físicos (não eletrônicos), nossos resultados para registros em prontuários médicos em relação aos motivos para não administração e/ou suspensão de medicamentos pode não ser transponível para cenários que usam principalmente registros médicos eletrônicos.

Referências

1. Global Burden of Disease. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159):1736–88.
2. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159):1859–922.
3. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(5):448–457.
4. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 109(6):745–9.
5. Silva FMF, Pesaro AEP, Franken M, Wajngarten M. Acute management of unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Einstein* 2015; 13(3):454–61.
6. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association Between Hospital Process Performance and Outcomes Among Patients With Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2006; 295(16):1912–1920.

Conclusões

Neste estudo ERICO, a não administração ou a suspensão de um ou mais medicamentos ocorreu em 51,2% da amostra. Indivíduos com 65 anos ou mais e aqueles com diagnóstico de angina instável apresentaram uma probabilidade mais alta de não administração de um ou mais medicamentos. O registro adequado em prontuários médicos ainda é um desafio e pode significar uma oportunidade adicional de melhoria da qualidade da assistência.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de financiamento: Bensenor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Santos IS; Obtenção de dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Santos RCO, Santos IS; Análise e interpretação dos dados: Santos RCO, Santos IS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bensenor IM, Goulart AC, Lotufo PA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP Grant 2011/16301-4.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Rafael C. O. Santos pela Universidade de São Paulo.

7. Goodman SC, Huang W, Yan AT, Budaj A, Kennelly BM, Gore JM, et al; Expanded Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE2) Investigators. The Expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2009;158(2):193–201.
8. Wang R, Neuenschwander FC, Lima Filho A, Moreira CM, Santos ES, Reis HJL, et al. Uso de Intervenções Baseadas em Evidências na Síndrome Coronária Aguda – Subanálise do Registro ACCEPT Use of Evidence-Based Interventions in Acute Coronary Syndrome – Subanalysis of the ACCEPT Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):319–26.
9. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Foody JM, et al. Evolution in Cardiovascular Care for Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Results From the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1479–87.
10. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/ AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(8):2022–60.

Artigo Original

11. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999–3054.
12. Marino BCA, Marcolino MS, Reis RS, França ALN, Passos PFO, Lemos TR, et al. Perfil Epidemiológico e Indicadores de Qualidade em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda na Região Norte de Minas Gerais - Projeto Minas Telecardio 2. *Arq. Bras. Cardiol*. 2016;107(2):106-15.
13. Goulart AC, Santos IS, Sitnik D, Staniak HL, Fedeli LM, Pastore CA, et al. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study). *Clinics*. 2013; 68(3):431-4.
14. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RCO, Bittencourt MS, Sitnik D, Pereira AC, Pastore CA, Samesima N, Lotufo PA, Bensenor IM. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(1):53-64.
15. Santos RCO, Goulart AC, Kisukuri ALX, Brandão RM, Sitnik D, Staniak HL et al. Tempo para Tratamento durante Síndrome Coronariana Aguda e Unidade de Primeiro Contato no Estudo ERICO. *Arq. Bras. Cardiol*. 2016; 107(4):323-30.
16. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1-105.
17. Brandão RM, Samesima N, Pastore CA, Staniak HL, Lotufo PA, Bensenor IM, et al. ST-segment abnormalities are associated with long-term prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ERICO-ECG study. *J Electrocardiol* 2016;49(3):411-6.
18. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2015.
19. Candela E, Marín F, Rivera-Caravaca JM, Vicente Ibarra N, Carrillo L, Esteve-Pastor MA, et al. Conservatively managed patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome are undertreated with indicated medicines. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0208069
20. Khedri, M., Szummer, K., Carrero, J.-J., Jernberg, T., Evans, M., Jacobson, S. H., et al. Systematic underutilisation of secondary preventive drugs in patients with acute coronary syndrome and reduced renal function. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(7):724-34.
21. Bandara R, Medagama A, Munasinghe R, Dinamithra N, Subasinghe A, Herath J, et al. Management and outcomes of acute ST-segmentelevation myocardial infarction at a tertiary-care hospital in Sri Lanka: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(1):1.
22. Smyth EM, Burke A, FitzGerald GA. Analgésicos – antipiréticos; Farmacoterapia da gota. In: GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2010. P:601-19
23. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RC, Casey Jr DE, Ganiats TC, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354-94.
24. Breuckmann F, Hochadel M, Darius H, Giannitsis E, Münzel T, Maier LS et al. Guideline-adherence and perspectives in the acute management of unstable angina – Initial results from the German chest pain unit registry. *J Cardiol*. 2015; 66(2):108–13.
25. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med*. 2010;25(5):441-7.
26. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
27. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;10(8):1254-62.
28. Sousa LAO, Fonteles MMF, Monteiro MP, Mengue SS, Bertoldi AD, Pizzol TSD, et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2018;34(4):e00040017.
29. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, Stevens SR, Hochman JS, Gottlieb S, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel vs. standard-dose clopidogrel. *Circulation*. 2013; 128(8):823-33.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

Circunferência do Pescoço e Risco Cardiovascular em 10 Anos na Linha de Base do ELSA-Brasil: Diferenciais por Sexo

Neck Circumference and 10-Year Cardiovascular Risk at the Baseline of the ELSA-Brasil Study: Difference by Sex

Acácia Antônia Gomes de Oliveira Silva,¹ Larissa Fortunato de Araujo,² Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz,³ Paulo Andrade Lotufo,⁴ Isabela Martins Bensenor,⁴ Sandhi Maria Barreto,³ Luana Giatti³ 

Universidade Federal de Ouro Preto - Campus Morro do Cruzeiro - Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição,¹ Ouro Preto, MG - Brasil

Universidade Federal do Ceará,² Fortaleza, CE - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A circunferência do pescoço (CP) é uma medida indireta do tecido adiposo subcutâneo da parte superior do corpo, apontada como um preditor independente de doenças cardiometabólicas.

Objetivos: Verificar a associação entre a CP e o risco cardiovascular em 10 anos (risco de doença cardiovascular [DCV] em 10 anos) em homens e mulheres separadamente.

Métodos: Análise seccional com inclusão de 13.920 participantes da linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). A associação entre a CP (utilizada como variável contínua e agregada em quartis) e o risco de DCV em 10 anos, estimado pelo Framingham Global Risk Score (FGRS), foi investigada por meio de modelos lineares generalizados após ajustes por características sociodemográficas, comportamentos em saúde, índice de massa corporal e circunferência da cintura. O nível de significância estatístico adotado foi de 5%.

Resultados: A média da CP foi de 39,5 cm (desvio-padrão [DP] de $\pm 3,6$) nos homens e 34,0 cm (DP de $\pm 2,9$) nas mulheres. Após ajustes, o aumento de 1 cm na CP foi associado ao incremento de 3% (IC 95%: 1,02 a 1,03) e 5% (IC 95%: 1,04 a 1,06) na média aritmética do risco de DCV em homens e mulheres, respectivamente. No último quartil da CP, homens e mulheres apresentaram um incremento de 18% (IC 95%: 1,13 a 1,24) e 35% (IC 95%: 1,28 a 1,43), respectivamente, na média aritmética do risco de DCV após ajustes.

Conclusões: Verificamos associação positiva e independente entre a CP e o risco de DCV em 10 anos. Resultados sugerem que a CP pode contribuir para a predição de risco cardiovascular além daquele observado pelas medidas antropométricas clássicas. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):840-848)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Gênero; Adiposidade; Risco Cardiovascular.

Abstract

Background: Neck circumference (NC), an indirect measure of upper-body subcutaneous adipose tissue, has been pointed out as an independent predictor of cardiometabolic diseases.

Objectives: To assess the association between NC and 10-year cardiovascular risk in men and in women.

Methods: Cross-sectional analysis of 13,920 participants of the (baseline) Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). The association between NC (used as continuous variable and grouped into quartiles) and the 10-year cardiovascular risk was estimated by the Framingham Global Risk Score and analyzed by generalized linear models after adjustments for sociodemographic characteristics, health behaviors, body mass index and waist circumference. The significance level adopted was 5%.

Results: Mean NC was 39.5 cm ($SD \pm 3.6$) in men and 34.0 cm ($SD \pm 2.9$) in women. After adjustments, a one-centimeter increase in NC was associated with an increment of 3% (95%CI 1.02-1.03) and 5% (95% 1.04-1.05) in the arithmetic mean of the 10-year CVD risk in men and women, respectively. Men and women in the last quartile showed an increment of 18% (95%CI 1.13-1.24) and 35% (95%CI 1.28-1.43), respectively in the arithmetic mean of the 10-year CVD risk, after adjustments.

Correspondência: Luana Giatti •

Universidade Federal de Minas Gerais - Medicina Preventiva e Social - AV. Alfredo Balena, 190. CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: luana.giatti@gmail.com

Artigo recebido em 02/05/2019, revisado em 18/09/2019, aceito em 29/10/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190289>

Conclusions: We found a positive, independent association between NC and the 10-year cardiovascular disease risk. NC may contribute to the prediction of cardiovascular risk, over and above traditional anthropometric measures. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):840-848)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Metabolic Diseases; Risk Factors; Gender, Hypertension; Diabetes; Adiposity; Metabolic Syndrome.

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

Introdução

Evidências apontam que a localização do tecido adiposo importa na determinação do risco à saúde.¹ Sabe-se que a adiposidade localizada na parte superior do corpo está mais fortemente associada a DCV, resistência à insulina e diabetes tipo 2 do que a adiposidade localizada na parte inferior.² Adicionalmente, evidências indicam que a gordura visceral abdominal está ligada, independentemente de outras medidas de adiposidade, ao risco cardiometabólico aumentado,³ sendo tal relação mais forte do que a observada com a gordura subcutânea abdominal.⁴

Entretanto, a presença do tecido adiposo visceral abdominal não explica toda a variação nos modelos de risco cardiometabólico, o que sugere que depósitos de gordura em outras localidades possam ser relevantes.⁵ Desse modo, tem crescido o interesse no estudo do risco metabólico associado à gordura subcutânea da parte superior do corpo, especificamente da região do pescoço.⁶

A CP, uma medida antropométrica simples e prática, é considerada um indicador indireto do acúmulo de tecido adiposo subcutâneo na parte superior do corpo.⁷ Sugere-se que a CP represente um risco cardiometabólico adicional, independente de outras medidas de adiposidade.⁵ Resultados de análises seccionais mostraram que ela esteve positivamente associada a síndrome metabólica,⁸ hiperinsulinemia,⁹ pressão arterial elevada¹⁰ e um conjunto de fatores de risco cardiometabólicos,¹¹ após considerar a adiposidade corporal global e a abdominal. Resultados da linha de base do ELSA-Brasil também confirmaram associação positiva entre a CP e fatores de risco cardiometabólicos.¹² Por essa razão, uma CP aumentada tem sido considerada um fator de risco cardiovascular¹³ e proposta como medida adicional não invasiva de predição desse risco.¹⁴

O FGRS tem por objetivo prever o risco de DCV em 10 anos,¹⁵ sendo utilizado para identificar indivíduos sob maior risco de DCV e orientar a prática clínica.¹⁶ Considerando que a CP já se mostrou mais fortemente associada à síndrome metabólica em homens e mais fortemente ligada à hipertensão arterial em mulheres,¹⁷ este estudo investigou se a CP está relacionada ao risco de DCV em 10 anos, estimado pelo FGRS, em homens e mulheres separadamente. Assim, foi investigada a hipótese de que, quanto maior a CP, maior o risco de DCV em 10 anos, e que essa associação é independente do índice de massa corporal (IMC) e da circunferência da cintura, com magnitude diferente entre homens e mulheres.

Métodos

Foi feita uma análise seccional utilizando dados da linha de base do ELSA-Brasil. Trata-se de uma coorte multicêntrica constituída por servidores públicos ativos e aposentados, de 35 a 74 anos de idade, de instituições de ensino e pesquisa

localizadas em seis capitais brasileiras (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória), que visa investigar os fatores associados ao desenvolvimento e à progressão das DCV e do diabetes. A coorte incluiu voluntários (76% do total da amostra) e participantes recrutados ativamente (24%). Esforços foram feitos para selecionar proporções similares de homens e mulheres e proporções pré-definidas de grupos etários e categorias ocupacionais. Os critérios de exclusão foram a intenção de sair da instituição, mulheres grávidas ou ter estado grávida há menos de quatro meses, apresentar grave dificuldade cognitiva ou de comunicação e, se aposentado, residir fora da região metropolitana correspondente.¹⁸ Na linha de base (2008-2010), foram incluídos 15.105 participantes, dos quais 54,4% eram mulheres, 52,2% declaravam ter raça/cor de pele branca, e 52,7% tinham grau universitário.¹⁹ Detalhes sobre o desenho do estudo e o perfil da coorte podem ser encontrados em publicações anteriores.^{18,19}

Os dados foram obtidos por meio de entrevista face a face, aferição de medidas e exames realizados por profissionais treinados e certificados, utilizando instrumentos e procedimentos padronizados. O ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições de ensino e pesquisa participantes, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para o propósito deste estudo, foram excluídos indivíduos com relato de DCV (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e cirurgia cardíaca de revascularização; n = 738) e informações faltantes para DCV (n = 26), para a CP (n = 11), para o FGRS (n = 28) e para covariáveis (n = 382). Ao final, a amostra analítica incluiu 13.920 indivíduos.

Variável Resposta

A variável resposta foi o risco de DCV em 10 anos (contínua) mensurado pelo FGRS, que estima o risco de desenvolver, em 10 anos, pelo menos um dos seguintes eventos: doença arterial coronariana, eventos cerebrovasculares, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca.¹⁵ O escore é sexo-específico e composto por: idade (em anos), tabagismo atual, colesterol total sérico, HDL-colesterol, pressão arterial sistólica, presença de diabetes e uso de anti-hipertensivos.¹⁵

Indivíduos que relataram terem fumado pelo menos 100 cigarros ou cinco maços de cigarro na vida, e que ainda fumavam, foram considerados fumantes; os demais foram classificados como não fumantes. A pressão arterial foi mensurada com o dispositivo automático Omron®, usando procedimentos padrões, sendo utilizada a média da segunda e terceira medidas.²⁰ Presença de diabetes foi definida pelo autorrelato de diagnóstico médico da doença ou de uso de medicamento para o tratamento dela nas duas últimas

semanas, ou níveis de glicemia em jejum $\geq 7,0$ mmol/l, ou glicemia após 2 horas de ingestão de solução padronizada de glicose $\geq 11,1$ mmol/l, ou hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$. A glicemia foi mensurada pelo método da hexoquinase (ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois), e a HbA1c foi mensurada por cromatografia líquida (Bio-Rad Laboratories, Hercules, Califórnia). O uso de medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos foi definido com o autorrelato e a verificação de prescrições e embalagens de medicamentos. O colesterol total e o HDL-colesterol foram obtidos utilizando ADVIA 1200 Siemens®. Os parâmetros laboratoriais foram dosados em amostras de sangue após jejum médio de 12 horas (mínimo de 10 e máximo de 14 horas), processadas em um único laboratório.²¹

Variável Explicativa

A CP foi medida com uma fita inelástica (mm) posicionada acima da cartilagem cricoide e perpendicular ao eixo longo do pescoço, com o participante em posição sentada. Foi utilizada como variável contínua em centímetros e categorizada em quartis.

Covariáveis

As covariáveis incluíram as características sociodemográficas: idade em faixa etária (35 a 44, 45 a 54, 55 a 64, 65 a 74) na descrição da população e como variável contínua nos modelos de regressão; raça/cor da pele autodeclarada (branca, parda, preta, amarela e indígena) e escolaridade (superior completo, médio completo, fundamental completo e fundamental incompleto).

Incluíram-se também comportamentos relacionados à saúde. O consumo semanal de álcool ("consumo moderado", "não consome" e "consumo excessivo") foi obtido por autorrelato do número de doses e tipo de bebida consumidos por semana, transformados em gramas. O consumo excessivo foi definido como ≥ 210 g para homens e ≥ 140 g para mulheres; qualquer consumo abaixo desses valores foi considerado como moderado. A atividade física no lazer foi obtida usando a seção de tempo no lazer da versão longa do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), categorizado a partir da soma do tempo em cada tipo de atividade ponderando pela intensidade da mesma (forte: ≥ 3.000 MET-min/semana; moderada: 600 a 3.000 MET-min/semana; fraca: < 600 MET-min/semana).²²

Outras medidas antropométricas consideradas na análise foram o IMC (kg/m^2) e a circunferência da cintura em centímetros. Foram descritas como variáveis categóricas, sendo o IMC categorizado em "sem excesso de peso" (IMC < 25), "sobrepeso" (IMC ≥ 25 e < 30) e "obesidade" (IMC ≥ 30). A circunferência da cintura foi categorizada em "adequada" e "inadequada" (≥ 88 cm para as mulheres e ≥ 102 cm para os homens).²³ As duas medidas foram utilizadas como variáveis contínuas nos modelos de regressão. Essas aferições foram realizadas em jejum, utilizando procedimentos padronizados. A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca na linha axilar média.²⁴

Análise de Dados

As características da população do estudo e dos componentes do FGRS foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas (variáveis categóricas) e médias e DP ou medianas (1º e 3º quartis), que são variáveis contínuas com e sem distribuição normal, respectivamente. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade das variáveis. Foram utilizados teste de Qui-quadrado de Pearson para comparação de frequências, teste t de Student não pareado para comparação de médias e teste de Mann-Whitney para comparação de medianas. Realizou-se análise de variância (ANOVA - Oneway) com teste *pos-hoc* de Bonferroni para estimar diferenças nas médias da CP segundo as categorias de risco de DCV em 10 anos (baixo: $< 6\%$; intermediário: $\geq 6\%$ e $\leq 20\%$; e alto: $> 20\%$). O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

A magnitude da associação entre a CP e o risco de DCV em 10 anos foi estimada por meio de modelos lineares generalizados (MLG), que são uma generalização do modelo linear clássico que permite erros não normais e função de ligação não identificada.²⁵ Utilizou-se o MLG com distribuição gama e função de ligação logarítmica. Os resultados representam a razão de média aritmética (RMA) obtida pela exponenciação dos coeficientes da regressão.

Inicialmente, foi estimada a associação bruta entre a CP (contínua) e o risco de DCV em 10 anos (modelo 0). Em seguida, foram estimados modelos multivariados, realizando ajustes sucessivos por: idade, raça/cor da pele e escolaridade atual (modelo 1); atividade física e consumo de bebidas alcoólicas (modelo 2); IMC (modelo 3) e, por fim, circunferência da cintura (modelo 4). Adicionalmente, a magnitude da associação entre a CP e o risco DVC em 10 anos foi estimada utilizando a CP categorizada em quartis, realizando análise multivariada com a mesma sequência de ajustes. Todas as análises foram estratificadas por sexo.

Análises de sensibilidade foram realizadas com a exclusão de participantes em uso de hipolipemiantes e corticoide, bem como de mulheres em uso de anticoncepcional ou reposição hormonal. O uso de medicamentos foi obtido com base em autorrelato e verificação de prescrições médicas e embalagens no dia da entrevista. As análises foram realizadas no *Software Stata* versão 13 (Stata Corporation, College Station, EUA).

Resultados

Entre 13.920 participantes, 55% eram mulheres, e a idade média foi 51,7 anos (DP $\pm 7,6$). A maioria dos homens e mulheres relatou raça/cor branca e nível superior de escolaridade. A prevalência de sobrepeso foi mais elevada em homens, e a de obesidade, em mulheres. A circunferência da cintura inadequada foi mais frequente nas mulheres do que nos homens (44,3% versus 25,5%). A média da CP foi de 39,5 cm (DP $\pm 3,6$) nos homens e 34 cm (DP $\pm 2,9$) nas mulheres (Tabela 1).

A descrição dos componentes do FGRS está apresentada na Tabela 2. A média da CP aumentou com o incremento do risco de DCV em 10 anos agrupado em categorias de risco (baixo: $< 6\%$; intermediário: $\geq 6\%$ e $\leq 20\%$; alto $> 20\%$) em ambos os sexos (Figura 1).

Tabela 1 – Descrição das características da população de estudo em homens e mulheres segundo o ELSA-Brasil, 2008-2010

Características	Homens		Mulheres		Valor de p
	(n = 6.261)		(n = 7.659)		
	n	%	n	%	
Idade (anos)					
35-44	1.481	23,7	1.708	22,3	0,009*
45-54	2.518	40,2	3.086	40,3	
55-64	1.634	26,1	2.165	28,3	
65-75	628	10,0	700	9,1	
Raça/cor de pele autorreferida					
Branca	3.299	52,7	3.981	52	< 0,001*
Parda	1.888	30,2	2.041	26,7	
Preta	870	13,9	1.351	17,6	
Amarela	120	1,9	225	2,9	
Indígena	84	1,3	61	0,8	
Escolaridade					
Superior completo	3.162	50,5	4.245	55,4	< 0,001*
Ensino médio completo	2.094	33,5	2.744	35,8	
Ensino fundamental completo	516	8,2	396	5,2	
Ensino fundamental incompleto	489	7,8	274	3,6	
Consumo de álcool					
Moderado	3.994	63,8	4.673	61,0	< 0,001*
Não consome ou é ex-usuário	1.486	23,7	2.718	35,5	
Excessivo	781	12,5	268	3,5	
Atividade física no lazer					
Leve	4.596	73,4	6.100	79,7	< 0,001*
Moderado	1086	17,4	1.143	14,9	
Forte	579	9,2	416	5,4	
Índice de massa corporal (IMC) (Kg/m²)					
Sem excesso de peso	2.179	34,8	3.040	39,7	< 0,001*
Sobrepeso	2.819	45,0	2.756	36,0	
Obesidade	1.263	20,2	1.863	24,3	
Circunferência da cintura (CC) (cm)					
Adequado	4.662	74,5	4.270	55,7	< 0,001*
Inadequado	1.599	25,5	3.389	44,3	
Circunferência do pescoço (CP) (cm), média (± DP)					
	39,5	(±3,6)	34,0	(±2,9)	< 0,001**
Escore de risco cardiovascular em 10 anos (%), mediana (1º/3º quartil)					
	11,3	(6,2- 19,9)	4,4	(2,4-8,3)	< 0,001***

IMC: sem excesso de peso, < 24,9 kg/m²; sobrepeso, 25,0 a 29,9 kg/m²; obesidade, ≥ 30 kg/m². CC: inadequado, ≥ 88 cm para as mulheres e ≥ 102 cm para os homens; adequado, < 88 cm para as mulheres e < 102 cm para homens. *Teste Qui-quadrado de Pearson; **Teste t de Student não pareado; ***Teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Descrição dos componentes do Framingham Global Risk Score em homens e mulheres segundo o ELSA-Brasil, 2008-2010

Fatores de risco	Homens (n = 6.261)		Mulheres (n = 7.659)		Valor de p
Idade (anos), média ($\pm$ DP)	51,7	$\pm 11,5$	51,8	$\pm 10,0$	0,53*
Colesterol total (mg/dl), mediana (1º e 3º quartis)	210	(185-239)	214	(189-241)	< 0,001**
Colesterol HDL (mg/dl), mediana (1º e 3º quartis)	49	(43-57)	60	(51-70)	< 0,001**
Uso de anti-hipertensivo, n (%)	1.687	26,9	2.071	27,0	0,90***
Pressão arterial sistêmica, média ($\pm$ DP)	125,3	$\pm 20,9$	117,2	$\pm 18,9$	< 0,001*
Presença de diabetes, n (%)	1.200	19,2	1.068	14,0	< 0,001***
Presença de tabagismo, n (%)	889	14,4	927	12,1	< 0,001***

*Teste t de Student não pareado; **Teste de Mann-Whitney; ***Teste Qui-quadrado de Pearson.

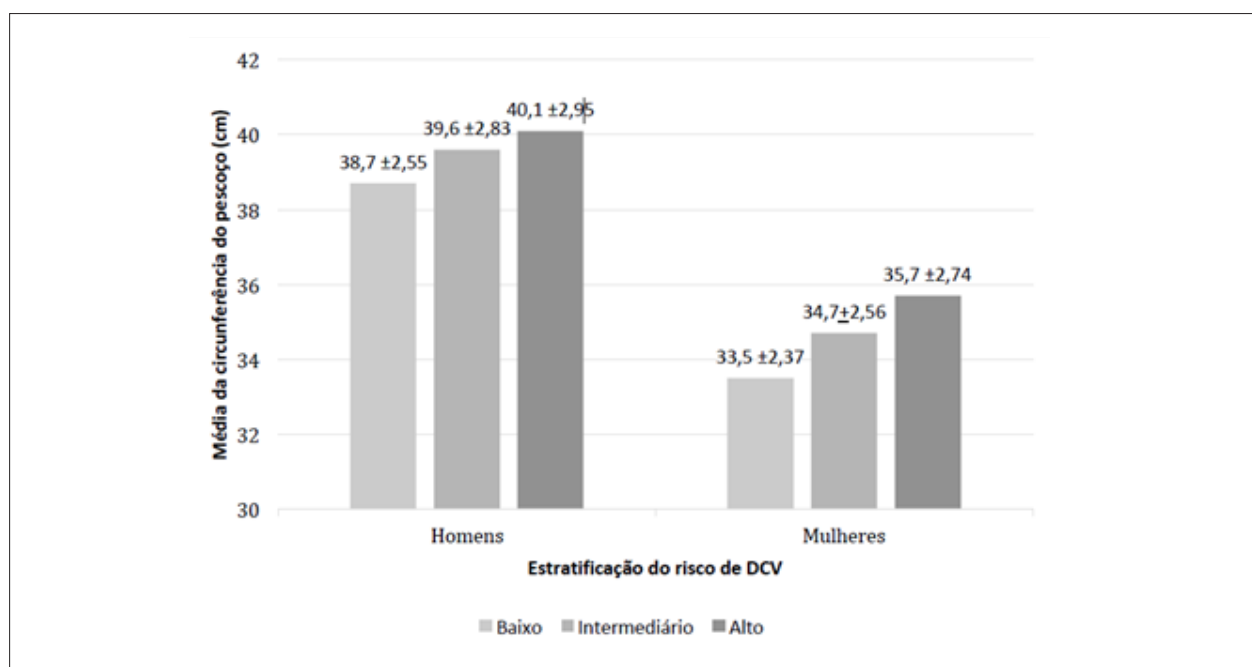


Figura 1 – Média (cm) da circunferência do pescoço de acordo com a estratificação do risco de DCV em 10 anos em homens e mulheres, ELSA-Brasil, 2008-2010. Risco baixo: < 6%; risco intermediário: $\geq 6\%$ e $\leq 20\%$; risco alto: > 20%. Teste ANOVA oneway e teste post hoc de Bonferroni.

Os resultados dos modelos de regressão com a variável CP contínua são apresentados na Tabela 3. Em homens, observou-se que o aumento de 1 cm na CP foi associado ao incremento de 5% (IC 95%: 1,04 a 1,05) na média aritmética do risco de DCV em 10 anos (modelo 0). Essa associação se manteve estatisticamente significativa após todos os ajustes (RMA: 1,03; IC 95%: 1,02 a 1,03) (modelo 4). Já entre as mulheres, o aumento de 1 cm da CP foi associado ao incremento de 11% na média aritmética do risco de DCV em 10 anos (IC 95%: 1,10 a 1,12) (modelo 0). Após todos os ajustes (modelo 4), o incremento de 1 cm da CP foi associado ao aumento de 5% (IC 95%: 1,04 a 1,06) na média aritmética do risco de DCV em 10 anos (Tabela 3).

Os resultados dos modelos de regressão utilizando a CP agrupada em quartis são apresentados na Tabela 4. Após todos os ajustes, observou-se que, comparados ao primeiro quartil,

todos os demais apresentaram aumento gradual na média aritmética no risco de DCV em 10 anos, que chegou a um incremento de 18% entre os que estavam no último quartil (IC 95%: 1,13 a 1,24) entre os homens e a 35% (IC 95%: 1,28 a 1,43) entre as mulheres (modelo 4).

As análises de sensibilidade com a exclusão de participantes em uso de hipolipemiantes e corticoides e de mulheres em uso de anticoncepcional ou em reposição hormonal não alteraram os resultados observados.

Discussão

Os resultados deste estudo apontam uma associação direta entre o aumento da CP e o incremento na estimativa do risco de DCV em 10 anos, independentemente de potenciais

Tabela 3 – Análise multivariada entre a circunferência do pescoço e o risco de desenvolver DCV em 10 anos em homens e mulheres, ELSA-Brasil, 2008-2010

	Homens	Mulheres
	RMA (IC 95%)	RMA (IC 95%)
Modelo 0	1,05 (1,04 – 1,05)	1,11 (1,10 – 1,12)
Modelo 1	1,06 (1,05 – 1,06)	1,09 (1,08 – 1,10)
Modelo 2	1,06 (1,05 – 1,06)	1,09 (1,08 – 1,10)
Modelo 3	1,03 (1,02 – 1,04)	1,07 (1,06 – 1,08)
Modelo 4	1,03 (1,02 – 1,03)	1,05 (1,04 – 1,06)

RMA (IC 95%): razão de médias aritméticas (RMA) obtidas por meio dos modelos lineares generalizados e seu intervalo com 95% de confiança. Modelo 0: RMA não ajustada; modelo 1: ajuste por idade, raça/cor autorreferida e escolaridade; modelo 2: modelo 1 + ajuste por consumo de álcool e atividade física no lazer; modelo 3: modelo 2 + ajuste por índice de massa corporal; modelo 4: modelo 3 + circunferência da cintura.

Tabela 4 – Análise multivariada entre a circunferência do pescoço agrupada em quartis e o risco de DCV em 10 anos em homens e mulheres, ELSA-Brasil, 2008-2010

	Homens RMA (IC 95%)				Mulheres RMA (IC 95%)			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Modelo 0	1,00	1,14 (1,08-1,21)	1,21 (1,14-1,28)	1,42 (1,34-1,51)	1,00	1,23 (1,16-1,31)	1,59 (1,49-1,70)	2,04 (1,91-2,18)
Modelo 1	1,00	1,14 (1,10-1,19)	1,30 (1,25-1,35)	1,52 (1,47-1,58)	1,00	1,16 (1,11-1,21)	1,37 (1,31-1,43)	1,78 (1,71-1,86)
Modelo 2	1,00	1,14 (1,10-1,18)	1,28 (1,24-1,33)	1,49 (1,43-1,54)	1,00	1,16 (1,11-1,20)	1,36 (1,30-1,41)	1,76 (1,69-1,84)
Modelo 3	1,00	1,07 (1,04-1,11)	1,16 (1,11-1,21)	1,24 (1,18-1,30)	1,00	1,10 (1,06-1,15)	1,25 (1,19-1,31)	1,50 (1,42-1,58)
Modelo 4	1,00	1,05 (1,02-1,09)	1,12 (1,08-1,17)	1,18 (1,13-1,24)	1,00	1,06 (1,02-1,11)	1,17 (1,12-1,23)	1,35 (1,28-1,43)

RMA (IC 95%): razão de médias aritméticas (RMA) obtidas por meio dos modelos lineares generalizados e seu intervalo com 95% de confiança. Q1, Q2, Q3, Q4: intervalo interquartil. Modelo 0: RMA não ajustada; modelo 1: ajuste por idade, raça/cor autorreferida e escolaridade; modelo 2: modelo 1 + ajuste por consumo de álcool e atividade física no lazer; modelo 3: modelo 2 + ajuste por índice de massa corporal; modelo 4: modelo 3 + circunferência da cintura.

fatores de confusão e de outras medidas de adiposidade corporal, especificamente o IMC e a circunferência da cintura, em participantes livres de DCV. Resultados similares foram observados ao se analisar a CP agrupada em quartis, que apresentou a indicação de um gradiente dose-resposta, reforçando a associação observada. A magnitude das associações entre CP (contínua e em quartis) e o risco de DCV em 10 anos foi mais elevada nas mulheres do que nos homens.

Os resultados identificaram associação direta entre a CP e o risco de DCV em 10 anos. Foi encontrado apenas um estudo que investigou a relação entre a CP e a predição de risco de doença arterial coronariana em 10 anos estimado pelo *Framingham Coronary Artery Disease Risk Score*. Esse estudo, que incluiu apenas 100 indivíduos livres de DCV, apontou correlação positiva entre o aumento da CP e do risco de doença arterial coronariana em 10 anos.¹⁴ Todavia, estudos prévios apontaram associação positiva e independente entre a CP e o espessamento da camada média intimal (IMT),²⁶ medida de aterosclerose subclínica preditora de risco cardiovascular. Análise da linha de base do ELSA-Brasil também mostrou associação entre a CP e a IMT, mas não encontrou relação entre CP e calcificação da artéria coronariana, outra medida de aterosclerose subclínica.^{27,28}

Os mecanismos pelos quais o tecido adiposo da região do pescoço pode contribuir para a ocorrência de desfechos cardiovasculares ainda não estão estabelecidos.²⁹ O tecido adiposo da região do pescoço é considerado como gordura ectópica,¹ o que pode explicar parte do seu efeito sistêmico. A formação de depósitos ectópicos de tecido adiposo em vários órgãos, inclusive no tecido adiposo subcutâneo do pescoço, ocorre devido à deposição de triglicérides em células de tecidos não adiposos, que normalmente contém pequenas quantidades de gorduras e parece ser particularmente relevante para o risco cardiovascular,^{30,31} especialmente a gordura ectópica pericárdica e do fígado.³² A atividade disfuncional da gordura ectópica está associada a estresse oxidativo, disfunção endotelial e liberação de citocinas pró-inflamatórias e redução da liberação das adiponectinas anti-inflamatórias, dando início à inflamação crônica e alteração do metabolismo lipídico³³ envolvido no processo aterosclerótico. Evidências suportam a associação entre a maior CP e os marcadores inflamatórios, notadamente fatores do complemento sérico C-3 e C-4, proteína C reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α),³⁴ e marcadores de disfunção endotelial como a E-seletina.⁹ Ademais, a gordura ectópica parece ser um componente

fundamental que diferencia obesos metabolicamente saudáveis de obesos não metabolicamente saudáveis.²⁶

Adicionalmente, a maioria dos vasos sanguíneos, incluindo as artérias carótidas, está envolvida pelo tecido adiposo perivascular, que auxilia a regulação do tônus vascular e da função endotelial.³⁵ À medida que esse tecido aumenta e se torna disfuncional, há uma ação pró-inflamatória direta nas artérias carótidas, o que poderia explicar o maior risco cardiovascular relacionado ao incremento da CP.³⁰ Vale ressaltar ainda que o aumento da CP é um fator de risco reconhecido para a apneia obstrutiva do sono, que, por sua vez, está associado a maior risco de DCV e diabetes tipo 2.³⁶

Nossos achados mostraram associações mais fortes entre a CP e o risco de DCV em 10 anos nas mulheres. Corroborando isso, uma análise do *Framingham Heart Study* identificou que a CP elevada estava mais fortemente ligada à dislipidemia e hipertensão nas mulheres,¹¹ e maior risco de desenvolver diabetes associado ao aumento da CP foi observado no sexo feminino.³⁷ Por outro lado, a CP foi mais fortemente relacionada ao risco de doença arterial coronariana em 10 anos estimado pelo *Framingham Coronary Artery Disease Risk Score* nos homens do que nas mulheres.¹⁴ Ausência de diferença de gênero nas magnitudes das associações entre CP e alterações cardiometabólicas também foi relatada.¹⁰

É possível que os padrões de acúmulo de gordura no pescoço,³⁸ as diferenças na distribuição da adiposidade subcutânea³⁹ e o metabolismo dos ácidos graxos livres¹¹ expliquem os diferenciais de sexo observados neste e em outros estudos. Em mulheres, há tendência ao maior acúmulo de tecido adiposo subcutâneo, enquanto nos homens, há maiores depósitos de gordura visceral.⁴⁰ O tecido adiposo subcutâneo na parte superior do corpo libera mais ácidos graxos livres na circulação sistêmica do que o visceral,⁴¹ e altos níveis deles no plasma contribuem para o aumento da resistência à insulina, da produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very low density lipoprotein*) e de triglicerídeos, além de induzir o estresse oxidativo e estar associado ao aumento da pressão arterial.^{11,41} Sabe-se também que o tecido adiposo cervical está distribuído em três compartimentos distintos (tecido adiposo cervical subcutâneo, tecido adiposo cervical posterior e tecido adiposo cervical perivertebral), que parecem influenciar de maneira diferente o risco cardiovascular.³⁸ As mulheres têm forte tendência a armazenar tecido adiposo no compartimento subcutâneo na região do pescoço, enquanto homens têm maior armazenamento nos outros locais.³⁰ Parece que o tecido adiposo dos compartimentos subcutâneo e cervical posterior está mais fortemente associado ao risco cardiometabólico, especialmente entre as mulheres.³⁸

Nossos resultados mostraram que as mulheres apresentaram mediana do escore de risco cardiovascular em 10 anos inferior à dos homens, o que pode ser explicado por níveis de HDL-colesterol mais altos, média de pressão sistólica mais baixa e menor prevalência de diabetes e tabagismo observada nas mulheres. Esses resultados corroboram diferenciais de gênero conhecidos na exposição aos fatores de risco cardiovascular^{30,38,40,41} e ao maior cuidado com a saúde, incluindo maior uso dos serviços de saúde observado em mulheres.⁴²

Os resultados apresentados neste estudo apontam que o aumento da CP pode contribuir para a predição do risco de DCV em 10 anos, independentemente do IMC e da circunferência da cintura, medidas de adiposidade mais

frequentemente estudadas. Alguns autores apontam vantagens da CP em relação à circunferência da cintura, pois é uma medida mais simples, de mais fácil execução e menos sujeita a erro de medida.⁴³ É interessante ressaltar que os achados sugerem que a CP pode estar mais fortemente associada ao risco de DCV em 10 anos. Isso porque, após todos os ajustes, o aumento de 1 cm na CP foi associado a maior incremento na média aritmética do risco de DCV do que o aumento de 1 cm da circunferência da cintura (mulheres: 5% [RMA: 1,05; IC 95%: 1,04 a 1,06] versus 3% [RMA: 1,03; IC 95%: 1,01 a 1,02]; homens: 3% [RMA: 1,03; IC 95%: 1,02 a 1,03] versus 1% [RMA: 1,01; IC 95%: 1,01 a 1,02], respectivamente). Ressalta-se também que meta-análise recente reforça a associação entre a CP e doença arterial coronariana.⁴⁴

Adicionalmente, o estudo apresenta pontos fortes, como o tamanho da amostra, o rigor metodológico, a possibilidade de ajustes por potenciais fatores de confusão e, por fim, o fato de investigar a associação entre a CP e o risco de DCV em 10 anos, mensurado pelo *FGRS*, um escore reconhecidamente preditor de risco cardiovascular e já incorporado à prática clínica, o qual, como a CP, não exige medidas invasivas.

Limitações a ser pontuadas incluem a natureza seccional da análise, a ausência de validação do *FGRS* para a população brasileira e o fato de a CP ter sido mensurada apenas uma vez. Além disso, não se pode descartar a ocorrência de confusão residual.

Conclusão

Neste estudo foi identificada uma associação positiva entre o aumento da CP e o risco cardiovascular em 10 anos, independentemente de medidas de adiposidade global e visceral. Esses achados sugerem que a CP pode contribuir para estimar o risco cardiovascular para além das medidas antropométricas clássicas (IMC e circunferência da cintura). Análises longitudinais poderão contribuir com novas evidências acerca do seu papel causal no risco cardiovascular.

Agradecimentos

Os autores agradecem a equipe e os participantes do estudo do ELSA-Brasil por suas importantes contribuições. A pesquisa foi apoiada pelos Ministérios da Saúde do Brasil (DECIT) e de Ciência e Tecnologia (FINEP/CNPq). Acácia Antônia Gomes de Oliveira Silva recebeu bolsa de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Sandhi Maria Barreto, Isabela Bensenor e Paulo Lotufo são bolsistas de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva AAGO, Araujo LF, Diniz MFHS, Barreto SM, Giatti L; Obtenção de dados: Diniz MFHS, Lotufo P, Bensenor I, Barreto SM, Giatti L; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Silva AAGO, Araujo LF, Giatti L; Obtenção de financiamento: Diniz MFHS, Lotufo P, Bensenor I, Barreto SM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Diniz MFHS, Lotufo P, Bensenor I, Barreto SM, Giatti L.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde (Departamento de Ciência e Tecnologia), Ministério da Ciência e Tecnologia (FINEP e CNPq) e foi parcialmente financiado

pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Acácia Antônia Gomes de Oliveira Silva pela Universidade Federal de Ouro Preto.

Referências

1. Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):166-76.
2. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;11(2):90-100.
3. Lim S, Meigs JB. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Thromb Vasc Biol.* 2014;34(9):1820-6.
4. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39-48.
5. Lee JJ, Pedley A, Therkelsen KE, Hoffman U, Massaro JM, Levy D, et al. Upper body subcutaneous fat is associated with cardiometabolic risk factors. *Am J Med.* 2017;130(8):958-66.
6. Rosenquist KJ, Therkelsen KE, Massaro JM, Hoffman U, Fox CS. Development and reproducibility of a computed tomography-based measurement for upper body subcutaneous neck fat. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e000979.
7. Stabe C, Vasques ACJ, Lima MMO, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol.* 2013;78(6):874-81.
8. Cizza G, Piaggi P, Lucassen EA, Jonge L, Walter M, Mattingly MS, et al. Obstructive sleep apnea is a predictor of abnormal glucose metabolism in chronically sleep deprived obese adults. *PLoS One.* 2013;8(5):e65400.
9. Almeida Pititto B, Silva IT, Goulart AC, Fonseca MIH, Bittencourt MS, Santos RD, et al. Neck circumference is associated with non-traditional cardiovascular risk factors in individuals at low-to-moderate cardiovascular risk: cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr.* 2018 Nov 20;10:82.
10. Zhou JY, Ge H, Zhu MF, Wang LJ, Chen L, Tan YZ, et al. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 May 16;12:76.
11. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino Sr RB, Levy D, Robins SJ, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3701-10.
12. Baena CP, Lotufo PA, Fonseca MGM, Santos IS, Goulart AC, Benseñor IMJ. Neck circumference is independently associated with cardiometabolic risk factors: cross-sectional analysis from ELSA-Brasil. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016;14(3):145-53.
13. Bruyndonck L, Vrints CJ. Assessing cardiovascular risk - should physicians start measuring neck circumference? *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(6):1774-5.
14. Koppad AK, Kaulgud RS, Arun BS. A study of correlation of neck circumference with Framingham risk score as a predictor of coronary artery disease. *J Clin Diag Res.* 2017;11(9):17-20.
15. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
16. D'Agostino RB, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular disease risk assessment: insights from Framingham. *Glob Heart.* 2013;8(1):11-23.
17. Yan Q, Sun D, Li X, Zheng Q, Li L, Gu C, et al. Neck circumference is a valuable tool for identifying metabolic syndrome and obesity in Chinese Elder subjects: a community-based study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(1):69-76.
18. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GMS, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(Suppl 2):105-12.
19. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315-24.
20. Mill JC, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(Suppl 2):54-62.
21. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(Suppl 2):63-71.
22. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) — Short and long forms; 2002.
23. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: WHO; 2008.
24. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign (IL): Human Kinetics Books; 1988.
25. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. London: Chapman & Hall; 1989.
26. Rosenquist KJ, Massaro JM, Pencina KM, D'Agostino RB, Beiser A, O'Connor GT, et al. Neck circumference, carotid wall intima-media thickness, and incident stroke. *Diabetes Care.* 2013;36(9):153-4.
27. Baena CP, Lotufo PA, Santos IS, Goulart AC, Bittencourt MS, Duncan BB, et al. Neck circumference is associated with carotid intima-media thickness but not with coronary artery calcium: Results from the ELSA-Brasil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(3):216-22.
28. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, et al. Low impact of traditional risk factors on carotid intima-media thickness: the ELSA-Brasil cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(9):2054-9.
29. Aoi S, Miyake T, Iida T, Ikeda H, Ishizaki F, Chikamura C, et al. Association of changes in neck circumference with cardiometabolic risk in postmenopausal healthy women. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(6):728-36.
30. Jaksic VP, Grizelj D, Livun A, Boscic D, Ajduk M, Kusec R, et al. Neck adipose tissue-tying ties in metabolic disorders. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;33(2):1-9.
31. Mittendorfer B. Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):535-41.
32. Morelli M, Gaggini M, Daniele G, Marraccini P, Sicari R, Gastaldelli A. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb Haemost.* 2013;110(4):651-60.

33. Smith U, Hammarstedt A. Antagonistic effects of thiazolidinediones and cytokines in lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):377-80.
34. Castro-Pinero J, Delgado-Alfonso A, Gracia-Marco L, Gómez-Martínez S, Esteban-Cornejo I, Veiga OL, et al. Neck circumference and clustered cardiovascular risk factors in children and adolescents: cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016048.
35. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3496-513.
36. Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, Koyama H, Shoji T, Shoji S, et al. Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity*. 2011;19(2):276-82.
37. Cho NH, Oh TJ, Kim KM, Choi SH, Lee JH, Park KS, et al. Neck circumference and incidence of diabetes mellitus over 10 years in the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *Sci Rep*. 2015 Dec 18;5:18565.
38. Torriani M, Gill CM, Daley S, Oliveira AL, Azevedo DC, Bredella MA, et al. Compartmental neck fat accumulation and its relation to cardiovascular risk and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(5):1244-51.
39. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairstorn KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5419-26.
40. Sugiyama MG, Agellon LB. Sex differences in lipid metabolism and metabolic disease risk. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(2):124-41.
41. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*. 2004;113(11):1582-8.
42. Travassos C, Viacava F, Pinheiro R, Brito A. Utilization of health care services in Brazil: gender, family characteristics, and social status. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11(5-6):365-73.
43. Ataie-Jafari A, Namazi N, Djalalinia S, Chaghamirzayi P, Abdar ME, Zadehe SS, et al. Neck circumference and its association with cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Sep 29;10:72.
44. Yang GR, Dye TD, Zand MS, Fogg TT, Yuan SY, Yang JK, et al. Association between neck circumference and coronary heart disease: a meta-analysis. *Asian Pac Isl Nurs J*. 2019;4(1):34-46.



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

Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 Anos de Contrastes nas Regiões Brasileiras

Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in Brazil from 1996 to 2016: 21 Years of Disparities in Brazilian Regions

Letícia de Castro Martins Ferreira,¹ Mário Círio Nogueira,¹ Marília Sá Carvalho,² Maria Teresa Bustamante Teixeira¹

Universidade Federal de Juiz de Fora - Faculdade de Medicina,¹ Juiz de Fora, MG - Brasil

Fundação Oswaldo Cruz Programa de Computação Científica – PROCC,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: O infarto agudo do miocárdio (IAM), principal causa de morte no Brasil, apresenta disparidades regionais nas tendências temporais das taxas de mortalidade dos últimos anos. Estudos anteriores de tendências temporais não fizeram correção para os códigos-lixo de causas de mortalidade, o que pode ter enviesado as estimativas.

Objetivo: Analisar as desigualdades regionais e por sexo na tendência de mortalidade por IAM no Brasil no período de 1996 a 2016.

Métodos: Estudo de séries temporais de 21 anos (1996 a 2016). Os dados são do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e das estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foram feitas correções de óbitos por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registro. As séries temporais desagregadas por grandes regiões, sexo, capitais e interior foram analisadas utilizando a técnica de regressão linear segmentada por Jointpoint. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados: No período, a mortalidade diminuiu mais acentuadamente no sexo feminino (–2,2%; IC 95%: –2,5; –1,9) do que no masculino (–1,7%; IC 95%: –1,9; –1,4), e mais nas capitais (–3,8%; IC 95%: –4,3; –3,3) do que no interior (–1,5%; IC 95%: –1,8; –1,3). Foram verificadas desigualdades regionais com aumento para homens residentes no interior do Norte (3,3; IC 95%: 1,3; 5,4) e Nordeste (1,3%; IC 95%: 1,0; 1,6). O nível de significância estatística adotado foi de 5%. As taxas de mortalidade após correções, principalmente pela redistribuição dos códigos-lixo, apresentaram expressiva diferença em relação às estimativas sem correções.

Conclusões: Embora a mortalidade por IAM apresente redução no Brasil nos últimos anos, essa tendência é desigual segundo região e sexo. Desse modo, as correções dos números de óbitos são essenciais para estimativas mais fidedignas. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):849-859)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio/mortalidade; Epidemiologia; Mortalidade; Estudos de Séries Temporais; Isquemia Miocárdica.

Abstract

Background: Acute myocardial infarction (AMI), the leading cause of death in Brazil, has presented regional disparities in mortality rate time trends in recent years. Previous time trend studies did not correct for cause-of-death garbage codes, which may have skewed the estimates.

Objective: To analyze regional and gender-based inequalities in the AMI mortality trend in Brazil from 1996-2016.

Methods: A 21-year time series study (1996-2016). Data are from the Mortality Information System and population estimates from the Brazilian Institute of Geography and Statistics. Corrections of deaths due to ill-defined causes of death, garbage codes, and underreporting were made. The time series broken down by major geographic regions, gender, capital cities, and other municipalities was analyzed using the linear regression technique segmented by Jointpoint. Statistical significance level was set at 5%.

Correspondência: Letícia de Castro Martins Ferreira •

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - Avenida Eugênio Nascimento, s/nO. CEP 36038-330, Dom Bosco, Juiz de Fora, MG - Brasil
E-mail: leticiacmferrreira@gmail.com

Artigo recebido em 02/04/2019, revisado em 07/10/2019, aceito em 29/10/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190438>

Results: In the period, mortality decreased more sharply in women (-2.2%; 95% CI: -2.5; -1.9) than in men (-1.7%; 95% CI: -1.9; -1.4) and more in the capital cities (-3.8%; 95% CI: -4.3; -3.3) than in other municipalities (-1.5%; 95% CI: -1.8; -1.3). Regional inequalities were observed, with an increase for men living in other municipalities of the North (3.3; 95% CI: 1.3; 5.4) and Northeast (1.3%; 95% CI: 1.0; 1.6). Statistical significance level was set at 5%. Mortality rates after corrections showed a significant difference in relation to the estimates without corrections, mainly due to the redistribution of garbage codes.

Conclusions: Although AMI-related mortality has decreased in Brazil in recent years, this trend is uneven by region and gender. Correcting the numbers of deaths is essential to obtaining more reliable estimates. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):849-859)

Keywords: Myocardial Infarction; Epidemiology; Mortality; Time Series Studies; Myocardial Ischemia.

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

Introdução

Nas últimas décadas, as doenças cardiovasculares (DCV), especificamente a doença isquêmica do coração (DIC), tornaram-se as principais causas de morte no mundo, embora as taxas de mortalidade padronizadas por idade tenham diminuído.¹

Em estudos sobre mortalidade é importante observar a qualidade dos registros de óbitos, que no Brasil é diferente entre as regiões brasileiras e entre os municípios, sendo melhor nas capitais. Alguns indicadores indiretos da qualidade padrão dos dados são: proporção de óbitos por causas mal definidas, uso de códigos-lixo, sub-registro, idade e sexo ignorados. Eles refletem as dificuldades de diagnóstico das doenças que causaram óbito, de acesso a serviços de saúde, de preenchimento do atestado de óbito e/ou digitação dos dados no sistema.² Um modo de minorar esse problema e estimar adequadamente taxas de mortalidade é efetuar correções para possibilitar maior comparabilidade entre regiões ao longo dos anos.^{1,3,4}

Este estudo tem por objetivo analisar as desigualdades regionais e por sexo na tendência de mortalidade por IAM no Brasil no período de 1996 a 2016, fazendo a correção dos óbitos por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registro.

Métodos

Foram analisadas séries temporais (21 anos: 1996 a 2016) de mortalidade por IAM nas capitais e no interior (demais municípios) das grandes regiões brasileiras. Os dados anuais de óbitos por IAM (código I21, CID-10) foram obtidos do SIM e da página eletrônica do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) (<http://datasus.saude.gov.br>), e as estimativas populacionais, do IBGE. Sendo dados secundários disponíveis publicamente, a pesquisa foi dispensada de aprovação por comitê de ética em pesquisa, conforme resolução do CONEP nº 510, de 07/04/2016. O SIM tem cobertura nacional e, nos últimos anos, melhorou sua qualidade de maneira diferenciada entre regiões e cidades brasileiras. Para possibilitar maior comparabilidade entre regiões e ao longo dos anos, os números obtidos do SIM foram corrigidos quanto a causas mal definidas, uso de códigos-lixo e sub-registro, utilizando procedimentos adotados em outras pesquisas.^{1,3,5}

Na Figura 1, foram esquematizados os procedimentos de correções dos óbitos por IAM para causas mal definidas, uso de códigos-lixo e sub-registro.

Óbitos por causa mal definida são aqueles em que a causa da morte não foi estabelecida e que são, portanto, classificados

nos códigos R00-R99 do Capítulo XVIII da CID-10: "Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte."^{2,5,6} A redistribuição das causas mal definidas de óbito (correção 1) foi feita do seguinte modo: para cada ano e região, foram calculados fatores de correção (FC1) com a equação (1), para cada sexo e faixa etária de cinco anos. Para a redistribuição dos óbitos, multiplicou-se o seu número pelo FC1.^{3,7}

(FC1)

Total de óbitos – óbitos por causas externas

$$= \frac{\text{(total de óbitos – óbitos por causas externas) – óbitos por causas mal definidas}}{\text{óbitos por causas mal definidas}}$$

Óbitos com códigos-lixo são aqueles em que são usados códigos da CID-10 que são inespecíficos e não caracterizam precisamente a causa básica de óbito.⁵ Em cardiologia, são considerados os seguintes códigos-lixo: I50, I46, I47.0, I47.1, I47.2, I47.9, I48, I49.0, I49.9, I51.4, I51.5, I51.6, I51.9, I70.0. A correção 2 por códigos-lixo foi feita somando os óbitos com códigos-lixo cardiológicos aos óbitos registrados como IAM na seguinte proporção: 70% dos óbitos por I50 em pessoas entre 30 e 60 anos e 80% para pessoas acima de 80 anos, e as demais causas 75% (30 a 60 anos) e 60% (maiores de 60 anos).⁵

Para a correção por sub-registro do óbito (correção 3), ou seja, os óbitos que não foram registrados no Sistema de Registro Civil e no SIM, foram utilizados os fatores de correção estimados para o Brasil, região e estados,⁷ disponíveis no Datasus.⁶ A correção 3 foi feita multiplicando-se o fator de correção de sub-registro pelos óbitos do interior. Para capitais, essa correção não foi realizada, pois estudos mostraram qualidade adequada do registro de óbitos.^{2,3,5} Nos anos de 1996 a 1999 e de 2014 a 2016, nos quais não havia disponibilidade dos fatores de correção, foram utilizados valores referentes aos anos mais próximos.

Correções por sexo e idade ignoradas não foram realizadas nesta pesquisa, pois apresentaram bom padrão de preenchimento no período estudado.⁴

As taxas de mortalidade foram calculadas e padronizadas por grupos etários de 5 em 5 anos, para os adultos (20 anos ou mais), usando como referência a nova população-padrão mundial,⁸ que foi proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para comparação das taxas de mortalidade entre populações com composições etárias distintas. As estimativas são preparadas para cada ano quinquenal de 1950 a 2025, com base em censos populacionais e outras fontes demográficas, ajustadas para erros de enumeração. A partir dessas estimativas foi construída uma estrutura etária média da população mundial. Nessa pesquisa, as

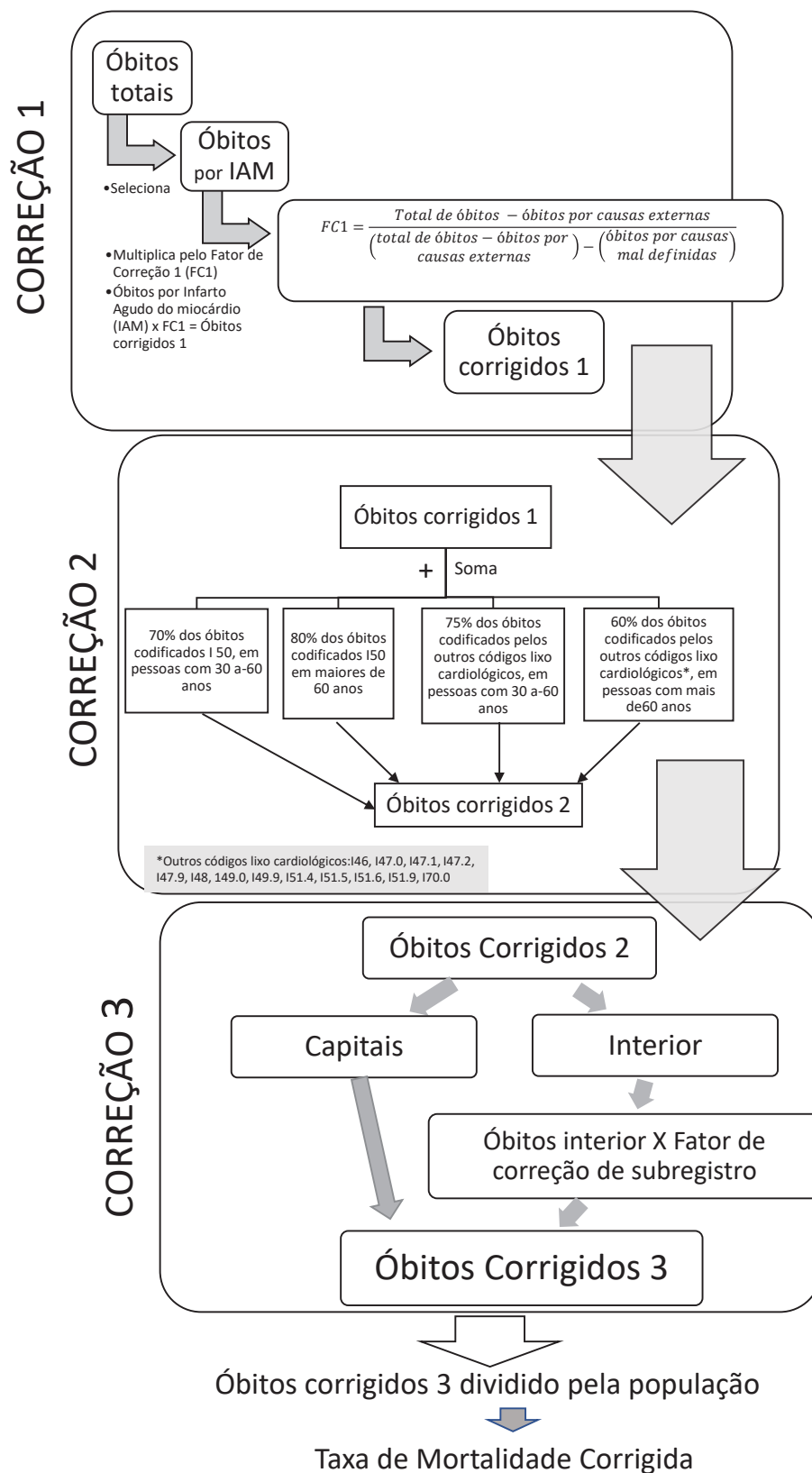


Figura 1 – Procedimentos das correções dos números de óbitos quanto a causas mal definidas, uso de códigos-lixo e sub-registro.

taxas de mortalidade específicas por faixas etárias foram aplicadas sobre os respectivos contingentes populacionais da população-padrão. Consequentemente, obteve-se o número de óbitos esperados para ocorrer em cada faixa etária, caso a população estudada tivesse a mesma composição etária da população-padrão. Dividindo-se o total de óbitos esperados pela população-padrão, obteve-se a taxa de mortalidade padronizada, que pôde ser comparada à de outras populações. As diferenças encontradas não são decorrentes das variações da estrutura etária.^{8,9}

A análise de tendência temporal das taxas corrigidas de mortalidade padronizadas por região, capitais e interior e sexo foi realizada por regressão linear segmentada, utilizando o programa Joinpoint v. 4.6.0.0,^{10,11} método utilizado em outros estudos de tendência temporal em IAM.^{12,13} Foram ajustados modelos com pontos de mudança na evolução temporal das taxas (*joint points*), variando de zero (tendência representada por um único segmento de reta) até três. Calcularam-se variações percentuais anuais (APC) para o período estudado. O nível de significância estatística adotado de 5%.

Resultados

A comparação das taxas de mortalidade por IAM nas regiões do Brasil sem e com correções por causas mal definidas (correção 1), códigos-lixo (correção 2) e sub-registro (correção 3) por sexo feminino e masculino são mostradas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente. Maiores aumentos ocorreram após correção pelos códigos-lixo, chegando à elevação de 92% entre mulheres residentes no interior da região Centro-oeste, no ano de 1996. A diferença proporcional das taxas sem e com correções de 1996 a 2016 mostrou pouca discrepância entre estimativas nas capitais. No interior, entretanto, observou-se uma disparidade importante entre elas (Tabela 2). A Figura 2 mostra que não apenas a magnitude das taxas de mortalidade aumenta após correções, mas também a inclinação das tendências temporais se modifica e percentuais de correção são maiores no início do período em relação ao final. A Tabela 3 mostra aumento na frequência dos códigos-lixo nas regiões brasileiras.

De maneira geral, as tendências das taxas de mortalidade por IAM corrigidas apresentam declínio. Capitais com maior mortalidade no início do período apresentaram um declínio mais acentuado e, consequentemente, menores taxas nos últimos anos. As taxas de mortalidade do sexo masculino são superiores às do sexo feminino em todo o período analisado, ambas em queda. Somente taxas de mortalidade de homens residentes no interior das regiões Norte e Nordeste apresentaram tendências ao aumento. No início da série, as taxas eram maiores nas regiões Sudeste e Sul e, devido ao declínio mais acentuado nessas regiões, elas passaram a ter valores menores ao final do período do que nas regiões Norte e Nordeste (Figura 3). Houve diferença percentual entre 1996 e 2016 no Brasil, de -43,6%, sendo maior na região Sul (-85,1%). As regiões Nordeste e Norte, que em 1996 apresentavam menores taxas, em 2016 passaram a ter as maiores (Tabela 4).

A análise de regressão segmentada indica declínio da mortalidade em todas as regiões, com exceção do Nordeste. As regiões Sul (APC = -3,4%; IC 95%: -3,8; -3,0) e Sudeste

(APC = -3,3%; IC 95%: -3,9; -2,7) apresentaram maior percentual de decréscimo, e a região Norte, o menor (APC = -0,8%; IC 95%: -1,3; -0,2). Observou-se ainda um padrão diferenciado entre capitais e interior e entre sexos. Houve queda nas taxas de mortalidade por IAM em todas as capitais, bem como no interior das regiões Sudeste, Sul e Centro-oeste. No interior das regiões Norte e Nordeste, as taxas aumentaram, sendo o maior percentual de aumento entre mulheres residentes na região Nordeste entre 2002 e 2006 (APC = 5,2%; IC 95%: 0,2%; 10,5%) (Tabela 5).

Maiores quedas nas taxas de mortalidade por IAM ocorreram entre mulheres moradoras nas capitais, com exceção da região Sudeste, onde foi maior entre homens. O maior decréscimo das taxas foi entre mulheres residentes nas capitais da região Sul de 1996 a 2016 (APC = -5,80%; IC 95%: -6,2%; -5,4%), e os menores decréscimos ocorreram entre homens moradores no interior, exceto no Norte (APC = 1,3%; IC 95%: 0,3; 2,3) e no Nordeste (APC = 1,3%; IC 95%: 1,0; 1,6), onde houve aumento (Tabela 5).

Discussão

Existem poucos estudos de base nacional que, utilizando os dados do SIM, estimaram taxas padronizadas com uso da população mundial padrão e com correções para proporção de óbitos por causas mal definidas, uso de códigos-lixo e sub-registro.⁴ Essas correções são utilizadas por pesquisas de âmbito mundial.^{2,3,14} Neste estudo, observa-se que o número de causas mal definidas vem diminuindo ao longo dos anos estudados, assim como o sub-registro mostrando melhorias na qualidade dos dados.³ Essa diminuição ocorreu de maneira diferenciada entre as regiões e entre capitais e cidades do interior. Nas regiões Norte e Nordeste e nas cidades do interior, foi mais recente do que nas outras regiões e capitais. Por outro lado, o uso de códigos-lixo não teve uma redução tão significativa quanto as outras, continuando em magnitude muito alta, com ocorrência significativa em todas as regiões.

O declínio nas tendências das taxas de mortalidade por IAM vem sendo observado no mundo e na maioria das regiões brasileiras,^{1,3,14-17} aqui analisadas pela primeira vez separando capitais e interior. Estudos desenvolvidos no Brasil de séries temporais de mortalidade por DCV analisaram grandes regiões brasileiras e evidenciaram diferenças na mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) nas regiões.^{3,16-19} Essa diferença se justifica em parte pelo aumento das taxas entre homens residentes no interior de tais regiões.

As discrepâncias encontradas na análise por capitais e interior podem ser explicadas pelas transições demográfica e epidemiológica, e pela implantação de políticas públicas de saúde que ocorreram diferentemente em cada região.^{16,20} Localidades com maior desenvolvimento socioeconômico tiveram transições demográfica e epidemiológica mais precoces através da urbanização, maior acesso à serviços e envelhecimento da população. Isso levou ao aumento das DCNT e das taxas de mortalidade por IAM. Posteriormente, com a implantação de políticas públicas, as taxas começaram a decrescer.²¹ Isso aconteceu em momentos distintos nas diversas cidades e regiões brasileiras. As regiões Sul e Sudeste tiveram essa transição anteriormente às regiões Norte e Nordeste, e

Tabela 1 – Comparação das taxas de mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) nas regiões brasileiras com e sem correções por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registro no sexo feminino

Região	Local	Ano	Taxas padronizadas				Mudanças %			
			Não corrigidas	Correção 1	Correção 2	Correção 3	Mudança % 1	Mudança % 2	Mudança % 3	Mudança % total
Brasil	Capital	1996	79,1	82,9	127,1	127,1	5	53	0	61
		2016	42,7	43,7	65,2	65,2	2	49	0	53
		Dif %	-46	-47	-49	-49				
	Interior	1996	52,9	64,3	105,4	116,5	21	64	11	120
		2016	53,6	56,2	85,6	89,4	5	52	4	67
		Dif %	1	-12	-19	-23				
Norte	Capital	1996	50,1	57,6	98,7	98,7	15	71	0	97
		2016	38,1	40,9	62,7	62,7	7	53	0	64
		Dif %	-24	-29	-36	-36				
	Interior	1996	22,5	37,6	57,7	83,4	67	54	45	271
		2016	51,4	55,4	83,1	97,7	8	50	18	90
		Dif %	129	47	44	17				
Nordeste	Capital	1996	56,0	59,1	105,5	105,5	6	79	0	88
		2016	42,5	43,8	63,8	63,8	3	46	0	50
		Dif %	-24	-26	-40	-40				
	Interior	1996	25,4	47,5	68,4	87,9	87	44	28	246
		2016	60,2	64,6	95,7	104,2	7	48	9	73
		Dif %	137	36	40	19				
Centro-oeste	Capital	1996	52,4	55,2	99,5	99,5	5	80	0	90
		2016	38,5	38,8	54,1	54,1	1	39	0	41
		Dif%	-27	-30	-46	-46				
	Interior	1996	46,6	54,8	105,2	120,4	18	92	14	158
		2016	54,4	55,6	83,1	90,0	2	49	8	66
		Dif%	17	2	-21	-25				
Sudeste	Capital	1996	91,7	95,7	140,1	140,1	4	46	0	53
		2016	46,4	47,2	72,5	72,5	2	54	0	56
		Dif %	-49	-51	-48	-48				
	Interior	1996	66,4	74,0	128,0	134,0	11	73	5	102
		2016	47,9	50,4	79,7	81,8	5	58	3	71
		Dif %	-28	-32	-38	-39				
Sul	Capital	1996	91,9	92,2	130,3	130,3	0	41	0	42
		2016	32,3	32,8	44,1	44,1	2	34	0	37
		Dif %	-65	-64	-66	-66				
	Interior	1996	78,4	86,7	136,4	141,9	11	57	4	81
		2016	44,1	45,4	74,2	76,9	3	63	4	74
		Dif %	-44	-48	-46	-46				

Correção 1: taxas de mortalidade por IAM corrigidas por causas mal definidas. Correção 2: taxas de mortalidade por IAM corrigidas por códigos-lixo. Correção 3: taxas de mortalidade por IAM corrigidas por sub-registro.

Tabela 2 – Comparação das taxas de mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) nas regiões brasileiras com e sem correções por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registro no sexo masculino

Região	Local	Ano	Taxas padronizadas				Mudanças %			
			Não corrigidas	Correção 1	Correção 2	Correção 3	Mudança % 1	Mudança % 2	Mudança % 3	Mudança % total
Brasil	Capital	1996	145,4	153,0	205,1	205,1	5	34	0	41
		2016	86,0	88,9	117,5	117,5	3	32	0	37
		Dif %	-41	-42	-43	-43				
	Interior	1996	86,5	105,2	150,2	167,3	22	43	11	93
		2016	89,4	95,8	131,7	138,4	7	37	5	55
		Dif %	3	-9	-12	-17				
Norte	Capital	1996	88,6	105,5	154,5	154,5	19	46	0	74
		2016	85,3	92,7	123,3	123,3	9	33	0	44
		Dif %	-4	-12	-20	-20				
	Interior	1996	37,5	62,8	85,9	122,8	68	37	43	228
		2016	88,3	96,7	131,2	153,6	10	36	17	74
		Dif %	136	54	53	25				
Nordeste	Capital	1996	101,2	107,1	160,6	160,6	6	50	0	59
		2016	84,9	88,0	119,3	119,3	4	36	0	41
		Dif %	-16	-18	-26	-26				
	Interior	1996	39,9	71,8	95,8	123,9	80	33	29	210
		2016	104,2	113,7	152,6	166,4	9	34	9	60
		Dif %	161	58	59	34				
Centro-oeste	Capital	1996	79,0	84,6	136,6	136,6	7	61	0	73
		2016	79,5	80,9	99,9	99,9	2	23	0	26
		Dif %	1	-4	-27	-27				
	Interior	1996	82,9	99,8	154,1	172,8	20	54	12	109
		2016	95,8	99,7	134,5	146,0	4	35	8	52
		Dif %	16	0	-13	-16				
Sudeste	Capital	1996	174,7	182,5	235,9	235,9	4	29	0	35
		2016	92,9	95,8	128,0	128,0	3	34	0	38
		Dif %	-47	-48	-46	-46				
	Interior	1996	118,5	134,1	195,1	206,1	13	46	6	74
		2016	88,5	94,7	129,9	133,2	7	37	3	50
		Dif %	-25	-29	-33	-35				
Sul	Capital	1996	164,6	165,6	208,9	208,9	1	26	0	27
		2016	67,1	68,5	82,3	82,3	2	20	0	23
		Dif %	-59	-59	-61	-61				
	Interior	1996	134,4	149,4	203,7	204,8	11	36	1	52
		2016	83,4	86,7	120,7	121,3	4	39	0	45
		Dif %	-38	-42	-41	-41				

Correção 1: taxas de mortalidade por IAM corrigidas por causas mal definidas. Correção 2: taxas de mortalidade por IAM corrigidas por códigos-lixo. Correção 3: taxas de mortalidade por IAM corrigidas por sub-registro.

Artigo Original

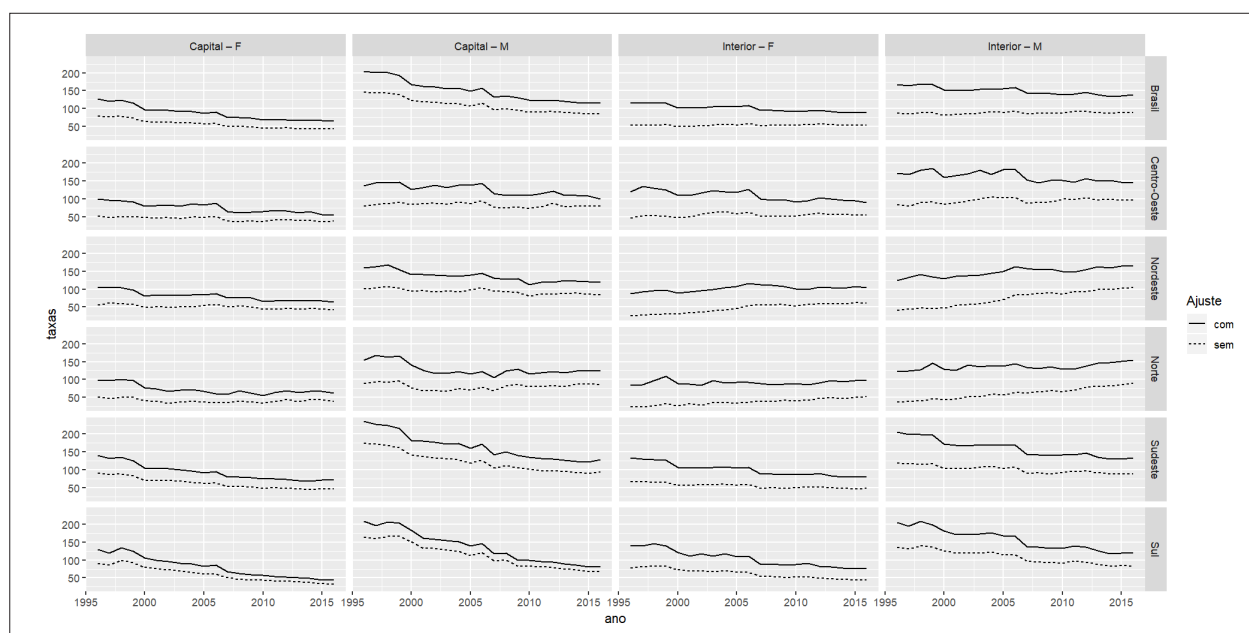


Figura 2 – Série temporal após correções de mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil, regiões, capitais e interior, por sexo, de 1996 a 2016.

Tabela 3 – Frequência de óbitos classificados com códigos-lixo para infarto agudo do miocárdio (IAM) por ano, sexo e região no Brasil de 1996 a 2016

Ano	Norte		Nordeste		Centro-oeste		Sudeste		Sul		Total		Geral
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
1996	883	813	4.865	5.117	1.670	1.501	14.198	15.996	4.429	5.140	26.045	28.567	54.612
1997	911	797	5.056	5.175	1.816	1.696	13.429	15.240	4.181	4.881	25.393	27.789	53.182
1998	972	898	5.547	5.540	1.758	1.594	13.342	15.350	4.507	5.221	26.126	28.603	54.729
1999	1.043	863	5.379	5.367	1.827	1.492	12.632	14.569	4.098	4.691	24.979	26.982	51.961
2000	1.046	821	5.402	5.431	1.674	1.511	12.138	13.859	4.157	4.837	24.417	26.459	50.876
2001	1.194	919	5.677	5.678	1.770	1.566	11.931	13.603	3.926	4.563	24.498	26.329	50.827
2002	1.103	900	5.783	6.109	1.963	1.668	11.649	13.821	3.915	4.784	24.413	27.282	51.695
2003	1.184	1.002	5.871	6.141	1.974	1.623	12.100	14.002	4.047	4.703	25.176	27.471	52.647
2004	1.183	935	6.484	6.644	1.967	1.700	12.798	14.552	4.196	4.864	26.628	28.695	55.323
2005	1.248	1.051	6.915	7.299	2.092	1.649	12.642	14.131	4.019	4.712	26.916	28.842	55.758
2006	1.329	1.008	8.210	8.463	2.104	1.870	13.354	15.142	4.009	4.939	29.006	31.422	60.428
2007	1.420	1.111	8.469	8.733	2.129	1.830	13.486	15.326	4.316	5.161	29.820	32.161	61.981
2008	1.454	1.205	8.541	8.888	2.125	1.849	13.784	15.670	4.379	5.207	30.283	32.819	63.102
2009	1.464	1.182	8.538	9.017	2.107	1.868	13.588	15.727	4.464	5.223	30.161	33.017	63.178
2010	1.551	1.237	8.300	8.616	2.179	1.965	14.372	16.825	4.464	5.394	30.866	34.037	64.903
2011	1.587	1.405	8.784	9.292	2.128	1.907	14.522	17.280	4.649	5.834	31.670	35.718	67.388
2012	1.611	1.369	8.583	9.038	2.155	2.072	14.340	16.909	4.514	5.302	31.203	34.690	65.893
2013	1.699	1.428	8.923	9.437	2.199	1.994	14.720	16.875	4.873	5.556	32.414	35.290	67.704
2014	1.737	1.458	8.609	9.238	2.197	2.085	14.589	17.028	4.709	5.564	31.841	35.373	67.214
2015	1.843	1.506	9.006	9.925	2.191	2.045	15.143	18.112	4.810	5.615	32.993	37.203	70.196
2016	1.866	1.586	9.200	9.829	2.013	1.770	16.496	18.841	5.260	6.063	34.835	38.089	72.924

F: feminino; M: masculino.

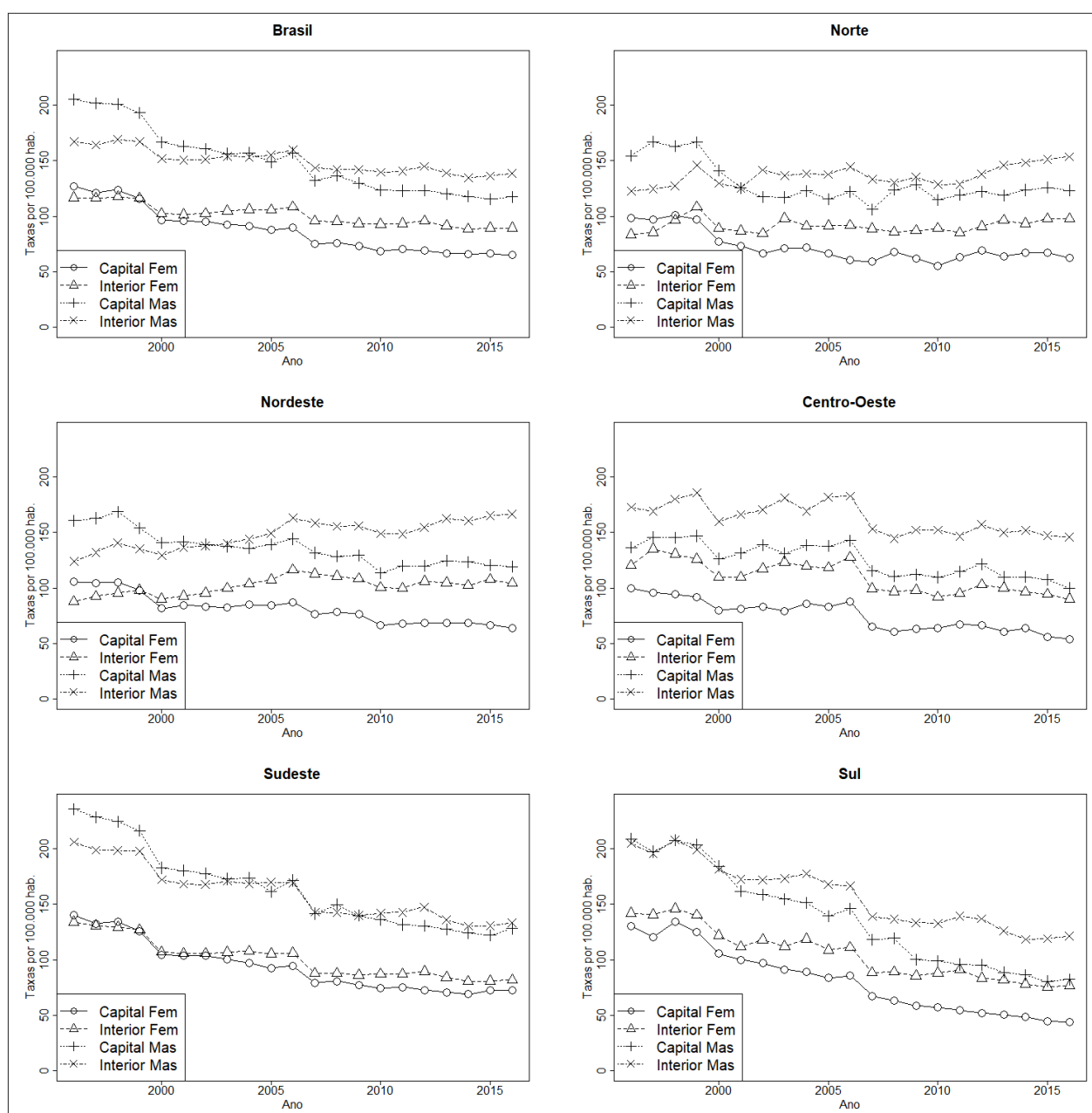


Figura 3 – Tendências temporais das taxas de mortalidade por infarto agudo do miocárdio antes (linha tracejada) e após correções por causas mal definidas, sub-registro e códigos-lixo (linha contínua) no Brasil, regiões, capitais e interior, por sexo, de 1996 a 2016.

as capitais precederam as cidades do interior.^{16,19} Isso porque, nas capitais, geralmente há mais recursos de saúde, melhores condições socioeconômicas, melhores indicadores de saúde e melhores registros de óbito. O acesso a serviços de média e alta complexidade é também maior. Portanto, taxas de mortalidade por IAM nas capitais foram menores do que no interior, principalmente no período final estudado. Na década de 1990, a série temporal mostra que as taxas no interior eram menores em algumas regiões e passaram por uma inversão no meio do período.^{14,16,17} Há de se considerar a questão do sub-registro, além da falta de acesso a serviços de saúde para

diagnóstico e preenchimento correto do atestado de óbito no interior, o que pode estar relacionado ao menor número de casos registrados no período,²⁰ o que, em parte, justifica a necessidade das correções realizadas.

É interessante ressaltar a inflexão que essas taxas sofrem a partir do ano 2000 em todas as regiões. No Sudeste, Sul e Centro-oeste, há uma queda maior a partir daquele ano, e nas regiões Norte e Nordeste, um aumento das taxas de mortalidade nas cidades do interior. No início deste século, políticas públicas na área da saúde tiveram ampliação e maior aporte de financiamento, como a Política Nacional de Atenção

Tabela 4 – Taxas de mortalidade* padronizadas pela nova população mundial de infarto agudo do miocárdio (IAM) nas regiões brasileiras nos anos de 1996 e 2016.

Região	1996	2016	Diferença %
Brasil	149,86	104,35	-43,6
Norte	107,05	112,48	4,8
Nordeste	107,42	121,30	11,4
Centro-oeste	135,32	100,47	-34,7
Sudeste	172,93	102,92	-68,0
Sul	168,74	91,14	-85,1

*Por 100.000 habitantes.

Básica (PNAB) e a Política Nacional de Atenção à Urgência (PNAU). O Serviço de Atenção Móvel de Urgência (SAMU) foi o primeiro componente da PNAU implantado no país no começo dos anos 2000; posteriormente, vieram incentivos para implantação das Unidades de Pronto Atendimento (UPA).²² Concomitantemente, os serviços de atenção básica tiveram uma estruturação ampliada com a implantação da Estratégia de Saúde da Família.²¹

Observam-se dois movimentos que propiciaram a diminuição das taxas. O primeiro refere-se a prevenção, controle e tratamento dos fatores de risco da DIC, com atenção básica de maior acesso e qualidade; o outro foi no transporte e diagnóstico precoce e tratamento das DIC com o SAMU e a UPA. Porém, nas regiões Norte e Nordeste, as taxas nas cidades do interior aumentaram, porque essas regiões, historicamente, eram as que tinham maior número de sub-registro e maiores dificuldades de acesso a serviços de saúde, especialmente no interior.^{2,3} Diante disso, incentivos financeiros federais para organização da atenção básica e dos serviços de urgência e emergência propiciaram a ampliação dos serviços de saúde e, com isso, melhoras nos diagnósticos e registros das causas dos óbitos. Somados às mudanças no perfil de envelhecimento populacional, esses fatores poderiam explicar o aumento dessas taxas.²²

Em consonância com dados encontrados na literatura, as taxas de mortalidade por DIC nas mulheres foram menores do que nos homens, e a redução de mortes femininas foi maior.^{15,16} A proteção cardíaca promovida pelos hormônios femininos (estrogênio) pode contribuir para isso. Ações dos estrogênios no endotélio cardiovascular aumentam a liberação

de óxido nítrico, que leva à vasodilatação, regula a produção de prostaglandina e inibe a proliferação de músculo liso, fatores que estão relacionados ao IAM.²³

As limitações deste estudo são inerentes à utilização de dados secundários, embora a qualidade dos registros de óbitos tenha apresentado melhoras ao longo do período analisado. Além disso, foram realizadas correções que contribuíram para aumentar a validade do estudo. Não foram objeto deste estudo os fatores associados a mortalidade por IAM, como obesidade, tabagismo e hipertensão arterial.²⁴ Permeando todos esses fatores estão as condições socioeconômicas e culturais com forte influência na mortalidade, identificadas nas diferenças regionais.¹⁵

Conclusões

A evolução da mortalidade por IAM no Brasil, no período de 1996 a 2016, apresenta tendência decrescente, caracterizada por desigualdades e contrastes importantes entre sexos, capitais e interior e regiões. Ressalta-se a importância de proceder à correção dos óbitos (por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registros) para possibilitar a construção de indicadores mais confiáveis, que possibilitariam avaliar adequadamente as tendências de mortalidade.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Ferreira LCM, Nogueira MC, Carvalho MS, Teixeira MTB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nogueira MC, Carvalho MS, Teixeira MTB.

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 Letícia de Castro Martins Ferreira pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

Tabela 5 – Análise da regressão segmentada da tendência da mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) por sexo, capitais e interior das regiões brasileiras, de 1996 a 2016

Região	Município	Sexo	Tendência 1			Tendência 2			Tendência 3			Tendência 4		
			Período	APC	IC 95%	Período	APC	IC 95%	Período	APC	IC 95%	Período	APC	IC 95%
Brasil	Capitais	F	1996 a 2010	-4,1	-4,7; -3,6	2010 a 2016	-1,1	-3,2; + 1,0						
		M	1996 a 2010	-3,5	-4,0; -3,1	2010 a 2016	-1,2	-3,0; +0,6						
	Interior	F	1996 a 2016	-1,4	-1,7; -1,1									
		M	1996 a 2016	-1	-1,3; -0,8									
	Todo	Ambos	1996 a 2016	-1,9	-1,7; -2,2									
Norte	Capitais	F	1996 a 2006	-5,1	-6,6; -3,6	2006 a 2016	0,9	-0,7; 2,5						
		M	1996 a 1999	0,6	-5,6; 7,2	1999 a 2002	-10,8	-23,0; 3,4	2002 a 2016	0,5	0,0; 1,0			
	Interior	F	1996 a 2016	0,20	-0,3; 0,7									
		M	1996 a 2005	1,3	0,3; 2,3	2005 a 2010	-1,8	-5,5; 2,0	2010 a 2016	3,3	1,3; 5,4			
	Todo	Ambos	1996 a 2010	-0,8	-1,3; -0,2	2010 a 2016	2,4	0,2; 4,7						
Nordeste	Capitais	F	1996 a 2000	-5,3	-9,1; -1,2	2000 a 2016	-2,0	-2,5; -1,6						
		M	1996 a 2016	-1,6	-2,0; -1,3									
	Interior	F	1996 a 2002	0,60	-	2002 a 2006	5,20	0,2; 10,5	2006 a 2010	-3,0	-7,6; +1,8	2010 a 2016	0,5	-1,1; 2,1
		M	1996 a 2016	1,30	1,0; 1,6									
	Todo	Ambos	1996 a 2003	0,0	-1,2; 1,3	2003 a 2006	5,2	-4,0; 15,3	2006 a 2010	-2,8	-7,2; 1,8	2010 a 2016	1,0	-0,6; 2,6
Centro-oeste	Capitais	F	1996 a 2016	-2,8	-3,3; -2,2									
		M	1996 a 2016	-1,7	-2,1; -1,2									
	Interior	F	1996 a 2016	-1,8	-2,2; -1,3									
		M	1996 a 2016	-1,0	-1,4; -0,6									
	Todo	Ambos	1996 a 2016	-1,7	-2,1; -1,2									
Sudeste	Capitais	F	1996 a 2010	-4	-5,0; -3,8	2010 a 2016	-0,6	-2,8; 1,6						
		M	1996 a 2001	-5,7	-8,1; -3,2	2001 a 2016	-2,9	-2,5; -3,3						
	Interior	F	1996 a 2001	-5,2	-7,5; -2,8	2001 a 2005	0,10	-5,5; 6,2	2005 a 2008	-6,4	-17,5; 6,1	2008 a 2016	-0,9	0,2; -2,1
		M	1996 a 2016	-2,3	-2,6; -1,9									
	Todo	Ambos	1996 a 2009	-3,3	-3,9; -2,7	2009 a 2016	-1,3	-2,9; 0,4						
Sul	Capitais	F	1996 a 2016	-5,8	-6,2; -5,4									
		M	1996 a 2016	-5,2	-5,5; -4,8									
	Interior	F	1996 a 2016	-3,4	-3,8; -3,0									
		M	1996 a 2016	-2,9	-3,3; -2,5									
	Todo	Ambos	1996 a 2016	-3,4	-3,8; -3,0									

F: feminino; M: masculino; ambos: masculino + feminino; todo: região completa. APC: variações percentuais anuais. IC 95%: intervalo de confiança. Nível de significância estatística: 5%.

Referências

1. GBD. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results; 2017. [acesso em 15 maio. 2020]. Disponível em: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
2. Malta DC, Moura L, Prado RR, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Chronic non-communicable disease mortality in Brazil and its regions, 2000-2011. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(4):599-608.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Stevens A, Luft V, Iser BPM, Moura L, et al. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Série C: estatística e informação em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011. p. 117-35.
4. Soares DA, Gonçalves MJ. Cardiovascular mortality and impact of corrective techniques for dealing with underreported and ill-defined deaths. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;32(3):199-206.
5. Gadelha AMJ, Leite IC, Valente JG, Schramm JMA, Portela MC, Campos MR. Relatório final do projeto estimativa da carga de doença do Brasil – 1998. Projeto Carga de Doença. Rio de Janeiro: FENSPTEC; 2002. (Tecnologias em Saúde para a Qualidade de Vida)
6. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informação de Mortalidade; 2018. [acesso em 15 maio 2020]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br>
7. Szwarcwald CL, Morais-Neto OL, Frias PG, Souza Jr PRB, Escalante JJC, Lima RB, et al. Busca ativa de óbitos e nascimentos no Nordeste e na Amazônia Legal: estimativa das coberturas do SIM e do SiNASC nos municípios brasileiros. In: Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011. p. 51-79.
8. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard; 2001. p. 14.
9. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 38-42.
10. Kim H, Fay M, Feuer E, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-51.
11. National Institute of Health. Joinpoint Regression Program, Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Internet]. USA: National Cancer Institute; 2018. [acesso em 15 maio 2020]. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint/tech-help/citation>.
12. Liu J, Chen T, Yu Y, Han X, Zheng X. Eleven-year trends of acute myocardial infarction incidence, mortality and case-fatality rate in Shanghai: a 1.09 million population based surveillance study. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(6):11385-96.
13. Vujcic IS, Sipetic SB, Dubljanin ES, Vlajinac HD. Trends in mortality rates from coronary heart disease in Belgrade (Serbia) during the period 1990-2010: a joinpoint regression analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013 Dec 9;13:112.
14. Marinho F, Passos VMA, Malta DC, França EB, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760-75.
15. Mansur AP, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in women and men in the five Brazilian regions, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(2):137-46.
16. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenor IJM, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(suppl 1):116-28.
17. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
18. Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, Schio NA, Sabbag Jr AE, Grarita-Souza LC, et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. *Heart*. 2013;99(18):1359-64.
19. França EB, Passos VMA, Malta DC, Duncan BB, Ribeiro ALP, Guimarães MDC, et al. Cause-specific mortality for 249 causes in Brazil and states during 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Popul Health Metrics*. 2017;15(1):39.
20. Borges GM. Health transition in Brazil: regional variations and divergence/convergence in mortality. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(8):e00080316.
21. Pinto LF, Giovannella L. The Family Health Strategy: expanding access and reducing hospitalizations due to ambulatory care sensitive conditions (ACSC). *Ciênc Saúde Coletiva*. 2018;23(6):1903-14.
22. O'Dwyer G, Konder MT, Reciputti LP, Macedo C, Lopes MGM. Implementation of the Mobile Emergency Medical Service in Brazil: action strategies and structural dimension. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(7):e00043716.
23. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute myocardial infarction in women. *Circulation*. 2016;133(9):916-47.
24. Gaziano TA, Prabhakaran D, Gaziano JMT. Risk factors: Global Burden of Cardiovascular Disease. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11. ed. Canadá: Elsevier; 2019. p. 1-17.



Resultado Evolutivo de Infartos Agudos do Miocárdio em Cinco Regiões Geográficas Brasileiras ao Longo de Duas Décadas

Evolving Outcome of Acute Myocardial Infarctions in Five Brazilian Geographic Regions Over Two Decades

Alfredo José Mansur¹ 

Instituto do Coração - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ¹São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 Anos de Contrastes nas Regiões Brasileiras

Este é um método de pesquisa atual para avaliar o desfecho de doenças ao longo de décadas, principalmente nas doenças mais prevalentes, como o infarto do miocárdio, um problema de saúde pública com impacto significativo na morbidade e mortalidade da população. Além de evoluir ao longo do tempo, as condições locais também podem contribuir para diferenças de desfecho, principalmente em países com dimensões continentais como o Brasil, bem como com grandes populações (206.081.432 habitantes em 2016; 210.147.125 habitantes em 2019).¹ Outras variáveis epidemiológicas, como idade, sexo, acesso a tratamento, comorbidades, etc., fazem parte do espectro contínuo da atenção à saúde e dos fatores de risco para doenças cardiovasculares.

No presente estudo² os autores avaliaram dados de mortalidade do Sistema de Informação sobre Mortalidade em cinco regiões geográficas brasileiras entre 1996 e 2016. Os pesquisadores corrigiram dados obtidos de atestados de óbito ajustando-os para: a) causas mal definidas de morte; b) causas básicas inespecíficas ou incompletas (*garbage codes*) sem sentido para um estudo de causalidade; c) correção por sub-registro ou notificação. A análise foi realizada em uma série temporal com regressão linear segmentada.

Inconsistências refletem limitações nas instalações e recursos de tratamento, no diagnóstico e nos detalhes operacionais na coleta, processamento e notificação de dados nos atestados de óbito. Esforços para melhor qualificação dos dados de saúde são um objetivo constante na atenção à

saúde e continuamente estimulados nos diferentes níveis de organização do Sistema³ coleta e análise de dados.^{4,5}

Os resultados do estudo demonstraram diferenças na qualidade dos dados examinados entre as capitais e algumas cidades do interior. Houve tendência de diminuição da mortalidade por infarto do miocárdio. No entanto, essa queda não foi homogênea em todas as regiões do país no período do estudo. Na região Nordeste não foi este o caso.

Além das diferenças regionais, surgiu uma diferença adicional em relação ao sexo: houve um aumento da mortalidade em mulheres na região Nordeste entre 2002 a 2006. As apresentações fisiopatológicas, clínicas e os desfechos podem ter características específicas nas mulheres em relação aos homens.^{6,7} Em alguns estudos foi sugerido que o acesso ao tratamento pode ser otimizado.^{8,9}

Algumas outras variáveis relacionadas ao desfecho estão fora do escopo dessas investigações, conforme reconhecidos pelos autores, como hipertensão, obesidade, diabetes, tabagismo, hipercolesterolemia, histórico familiar de doença cardiovascular e infarto do miocárdio. No entanto, elas não chegam a atingir um ponto de aprendizado com a contribuição dos achados deste estudo.

Os autores concluíram que, apesar de uma tendência de queda na mortalidade por infarto do miocárdio em diferentes regiões do Brasil, essa queda foi heterogênea no decorrer desta pesquisa e em relação ao sexo. Significa que há avanços a serem trabalhados neste campo da saúde.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/complicações; Infarto do Miocárdio; Mortalidade; Morbidade; Epidemiologia; Administração em Saúde Pública.

Correspondência: Alfredo José Mansur •

Instituto do Coração - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: ajmansur@cardiol.br, ajmansur@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200563>

Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Estimativas populacionais. [Citado em 21 maio 2020] Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/en/statistics/social/18448-estimates-of-resident-population-for-municipalities-and-federation-units.html?edicao=21737&t=downloads>.
2. Ferreira LCM, Nogueira MC, Carvalho MS, Teixeira MTB. Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in Brazil from 1996 to 2016: 21 Years of Disparities in Brazilian Regions. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(5):849-859.
3. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 3.222, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2019, dispõe sobre os indicadores do pagamento por desempenho. Define ações estratégicas e indicadores para 2020. [Citado em 24 janeiro 2020] Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=11/12/2019&jornal=515&pagina=172&totalArquivos=217>
4. Vasconcelos MM, Gribel EB, Moraes IH. Registros em saúde: avaliação da qualidade do prontuário do paciente na atenção básica, Rio de Janeiro (Brasil). *Cad Saúde Pública*. 2008;24(supl 1): S173-S182.: 24 (Sup 1) S173-S182.
5. Azzolini E, Furia G, Cambieri A, Ricciardi W, Volpe M, Poscia A. Quality improvement of medical records through internal auditing: a comparative analysis. *J Prev Med Hyg*. 2019 Sep 30;60(3):E250-E255.
6. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al.; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Mar 1;133(9):916-47.
7. Gabet A, Chatignoux E, Ducimetière P, Danchin N, Olié V. Differential trends in myocardial infarction mortality over 1975-2010 in France according to gender: An age-period-cohort analysis. *Int J Cardiol*. 2016; Nov 15;223:660-4.
8. Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, et al. Sex Differences in Treatments, Relative Survival, and Excess Mortality Following Acute Myocardial Infarction: National Cohort Study Using the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 14;6(12):e007123.
9. Hao Y, Liu J, Liu J, Yang N, Smith SC Jr, Huo Y, et al. Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2019 Apr 9;139(15):1776-85.



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

Repercussões da Pandemia de COVID-19 na Prática Assistencial de um Hospital Terciário

Repercussions of the COVID-19 Pandemic on the Care Practices of a Tertiary Hospital

André Luiz Cerqueira Almeida,^{1,2} Thyago Monteiro do Espírito Santo,^{1,2} Maurício Silva Santana Mello,^{1,2} Alexandre Viana Cedro,^{1,3} Nilson Lima Lopes,¹ Ana Paloma Martins Rocha Ribeiro,^{1,4} João Gustavo Cerqueira Mota,¹ Rodrigo Serapião Mendes,¹ Paulo André Abreu Almeida,⁵ Murilo Araújo Ferreira,^{1,2} Diego Moreira Arruda,^{1,2} Adriana Aguiar Pepe Santos,^{1,2} Vinícius Guedes Rios,¹ Maria Rosa Nascimento Dantas,^{1,2} Viviane Almeida Silva,^{1,2} Marcos Gomes da Silva,¹ Patrick Harrison Santana Sampaio,^{1,3} André Raimundo Guimarães,^{1,3} Edval Gomes Santos Jr.^{1,4}

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana,¹ Feira de Santana, BA - Brasil

Escola de Ecocardiografia da Bahia,² Feira de Santana, BA - Brasil

Instituto Nobre de Cardiologia,³ Feira de Santana, BA - Brasil

Universidade Estadual de Feira de Santana,⁴ Feira de Santana, BA - Brasil

UNIFACS Curso de Medicina,⁵ Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Ainda não temos informações acerca do impacto da pandemia da COVID-19 sobre a atividade médica assistencial no Brasil.

Objetivo: Descrever as repercussões da pandemia da COVID-19 na rotina de atendimentos em um hospital terciário, referência regional em cardiologia e oncologia.

Métodos: Estudo de corte transversal. Foi realizado levantamento dos atendimentos no período de 23/03/2020 (fechamento do comércio local) até 23/04/2020 (P20) e comparado com o mesmo período em 2019 (P19).

Resultados: Detectamos redução no número de consultas cardiológicas, teste ergométrico, Holter, monitorização ambulatorial da pressão arterial, eletrocardiograma e ecocardiograma (90%, 84%, 94%, 92%, 94% e 81%, respectivamente). Em relação à cirurgia cardíaca e cateterismo cardíaco, houve redução de 48% e 60%, respectivamente. Aumento no número de angioplastia transluminal coronária (33%) e de implante de marca-passo definitivo (29%). Houve 97 internamentos na UTI em P19, contra 78 em P20, redução de 20%. Diminuição dos atendimentos no pronto-socorro cardiológico (45%) e nos internamentos na enfermaria de cardiologia (36%). Houve diminuição nas consultas oncológicas de 30%. Sessões de quimioterapia reduziram de 1.944 para 1.066 (45%). Sessões de radioterapia diminuíram 19%.

Conclusão: A COVID-19 provocou redução considerável no número de consultas nos ambulatorios de cardiologia, oncologia e demais especialidades. Houve uma preocupante diminuição no número de cirurgias cardíacas e nas sessões de quimioterapia e radioterapia nas semanas iniciais da pandemia. A procura por atendimento no pronto-socorro cardiológico, assim como as internações na UTI e enfermaria cardiológicas, também reduziram, gerando preocupação acerca da evolução e prognóstico destes pacientes portadores de outras patologias, que não a COVID-19, nestes tempos de pandemia. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):862-870)

Palavras-chave: COVID-19; Pandemia; Coronavírus; Betacoronavírus; Oncologia; Hospitalização; Serviços Médicos de Emergência.

Abstract

Background: We still do not have information regarding the impact of the COVID-19 pandemic on medical care activity in Brazil. We still do not have information regarding the impact of the COVID-19 pandemic on medical care activity in Brazil.

Objective: To describe the repercussions of the COVID-19 pandemic on the care routine of a tertiary hospital, which is a regional reference in cardiology and oncology.

Correspondência: André Luiz Cerqueira Almeida •

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana – Cardiologia - Rua Edelvira de Oliveira, 192. CEP 44001-032, Feira de Santana, BA – Brasil

E-mail: andrealm@cardiol.br

Artigo recebido em 15/05/2020, revisado em 22/06/2020, aceito em 01/07/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200436>

Methods: Cross-sectional cohort study. We conducted a survey of medical visits from March 23, 2020 (when local commerce was closed) to April 23, 2020 (P20), in comparison with the same period in 2019 (P19).

Results: We found decreases in the number of cardiology consultations, exercise tests, Holter, ambulatory blood pressure monitoring, electrocardiogram, and echocardiogram (90%, 84%, 94%, 92%, 94%, and 81%, respectively). In relation to cardiac surgery and cardiac catheterization, there were 48% and 60% decreases, respectively. There was an increase in the number of percutaneous transluminal coronary angioplasties (33%) and definitive pacemaker implantations (29%). There were 97 admissions to the ICU during P19, in contrast with 78 during P20, a 20% decrease. Visits to the cardiac emergency room (45%) and admissions to the cardiology ward (36%) also decreased. The decrease in oncology consultations was 30%. Chemotherapy sessions decreased from 1,944 to 1,066 (45%), and radiotherapy sessions decreased by 19%.

Conclusion: COVID-19 has led to a considerable decrease in the number of consultations in outpatient clinics for cardiology, oncology, and other specialties. There was a concerning decrease in the number of cardiac surgeries, chemotherapy sessions, and radiotherapy sessions during the initial weeks of the pandemic. The number of people seeking care in the cardiac emergency room and the number of admissions to the cardiology ward and ICU also decreased, generating concern regarding the evolution and prognosis of these patients with pathologies other than COVID-19 during this pandemic time. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):862-870)

Keywords: COVID-19; Pandemics; Coronavirus, Betacoronavirus, Oncology; Hospitalization; Emergency Medical services.

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

Introdução

Em dezembro de 2019, foram descritos os primeiros casos de indivíduos infectados pelo novo coronavírus (SARS-COV 2) em Wuhan, China, que rapidamente alastrou-se pelo país, levando a grande número de mortes e de hospitalizações.¹ Em curto período de tempo, a doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) ultrapassou os limites da China e alcançou outros países da Ásia, Europa e Américas. Até meados do ano 2020 cerca de 8,5 milhões de pessoas tinham testado positivo para o novo coronavírus em mais de 187 países e 200 territórios, sendo 960 mil testes positivos no Brasil. Na mesma época, registrava-se próximo de 450 mil mortes no mundo atribuídas à COVID-19 (47 mil no Brasil).² O primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi confirmado em São Paulo, em 26/02/2020.³ Em 06/03/2020, a Secretaria da Saúde do Estado da Bahia confirmou o diagnóstico do 1º caso da COVID-19 na Bahia, mais precisamente na cidade de Feira de Santana. Tratava-se de uma mulher de 34 anos, que retornou da Itália em 25 de fevereiro, com passagens por Milão e Roma, onde aconteceu a contaminação. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde classificou a COVID-19 como uma pandemia, sendo que em 20 de março de 2020 o Ministério da Saúde do Brasil declarou, em todo o território nacional, estado de transmissão comunitária da doença.⁴ Isso significa que o vírus já circulava em todo o país. Na mesma data, o gestor público local de Feira de Santana emitiu um decreto normativo decretando o fechamento de todo o comércio varejista e atacado, no âmbito do município, a partir do dia 23/03/2020.

Investigações científicas estão em andamento em todo o mundo e, por se tratar de um evento ainda novo, muitos esforços estão sendo despendidos para respaldar os profissionais de saúde e os gestores. No Brasil, em particular, toda e qualquer condição sanitária precisa considerar a dimensão territorial e as diferenças regionais do país. Durante uma pandemia como a atual, o formato de gestão tripartite do Sistema Único de Saúde (SUS) ganha importância, visto que as decisões devem ser compartilhadas entre o governo federal, os estados e os municípios.

Durante a pandemia, alguns autores registraram mudanças na estrutura do sistema de saúde em países da Europa e nos

EUA, com importante declínio no número de atendimentos e procedimentos médicos não associados à COVID-19, incluindo aqueles de alta complexidade.⁵⁻¹² Estas mudanças podem gerar, como efeito colateral, atraso diagnóstico e/ou terapêutico e consequente aumento no risco de descompensação de doenças crônicas.

Ainda não temos informações acerca do impacto desta pandemia, e subseqüentes ações governamentais, sobre a atividade médica assistencial no Brasil. O objetivo deste trabalho foi descrever as repercussões da pandemia da COVID-19 sobre o número de consultas, exames, internações e procedimentos médicos realizados em um hospital terciário, referência regional em cardiologia e oncologia.

Métodos

Estudo de corte transversal realizado em um hospital terciário com 110 leitos de enfermaria e 12 leitos de UTI. Trata-se de uma unidade referência regional em cardiologia (cirurgia cardíaca, cateterismo, angioplastia, dispositivos eletrônicos implantáveis, ecocardiograma e pronto-socorro [PS] cardiológico) e oncologia (quimioterapia, radioterapia e cirurgias oncológicas), que presta atendimento a pacientes tanto do SUS quanto do sistema de saúde suplementar. Para analisarmos a repercussão da pandemia da COVID-19 sobre as práticas assistenciais do hospital, foi feito um levantamento do número de atendimentos nos vários setores da unidade no período de 23/03/2020 (data do fechamento do comércio local) até 23/04/2020 (P20) e comparamos com os atendimentos realizados no mesmo período do ano de 2019 (P19). Trata-se de uma amostra de conveniência, com a inclusão de todos os pacientes com dados disponíveis em registros eletrônicos nos períodos supracitados. Foram coletados dados acerca das práticas assistenciais e admissões nos seguintes setores do hospital: UTI (predominantemente cardiológica), cirurgia cardíaca, cirurgia não cardíaca, cateterismo cardíaco, angioplastia transluminal coronária (ATC), implante de marca-passo, consulta em cardiologia, ecocardiografia, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), Holter, eletrocardiograma (ECG), teste ergométrico, PS cardiológico, internamento na unidade de cardiologia, laboratório de análises clínicas, consulta em

oncologia, sessões de quimioterapia, sessões de radioterapia, ultrassonografia, tomografia computadorizada, endoscopia, colonoscopia e retossigmoidoscopia.

Análise Estatística

Realizamos uma análise descritiva dos dados obtidos na amostra. As variáveis nominais ou categóricas foram descritas por seus valores absolutos. As diferenças de eventos observada entre os dois períodos investigados foram descritas pelas razões absolutas e relativas. A análise dos dados, assim como a construção dos gráficos, foi feita com o auxílio do Excel®, Microsoft 365®.

Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana sob o número de protocolo CAAE: 31056220.0.0000.0053. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O levantamento foi realizado através da pesquisa direta dos registros do hospital, após autorização expressa da instituição hospitalar. O pesquisador responsável assinou um termo de compromisso para utilização dos dados dos registros do hospital.

Resultados

No P19, o ambulatório de cardiologia realizou 379 consultas, sendo que este número caiu para 38 no P20,

com uma redução de 90% (Figura 1). Observou-se ainda uma redução no número de teste ergométrico (84%), Holter (94%), MAPA (92%) e ECG (94%). Em relação ao ecocardiograma, foram 509 exames a menos em P20, o que corresponde a uma redução de 81% (Figura 1). A redução foi de 470 ecocardiogramas ambulatoriais (88%) e de 39 exames realizados em pacientes internados no hospital (41%).

Em relação à cirurgia cardíaca e cateterismo cardíaco, a redução foi de 48% e 60%, respectivamente (Figura 2).

Houve um aumento no número de ATC na ordem de 33% e de implante de marca-passo definitivo (29%) (Figura 2).

Noventa e sete pacientes foram internados na UTI em P19, contra 78 em P20, redução de 20%. A redução também foi observada nos atendimentos realizados no PS cardiológico (45%) e nos internamentos na enfermaria de cardiologia do hospital (36%) (Figura 3).

O setor de oncologia também sofreu redução considerável nos atendimentos durante a fase inicial da pandemia da COVID-19. Os oncologistas realizaram 1.688 consultas em P19. Este número caiu para 1.184 consultas em P20, uma redução de 30%. O número de sessões de quimioterapia caiu de 1.944 para 1.066, declínio de 45%. Já as sessões de radioterapia diminuíram 19% (Figura 4).

A redução no número de exames de análises clínicas foi na ordem de 42%. Esta diminuição ocorreu tanto entre os pacientes ambulatoriais quanto entre os internados, sendo que a queda foi maior entre os primeiros (Figura 5). Foram realizadas 337 dosagens da troponina em 2019, contra apenas 59 em 2020, declínio de 82%.

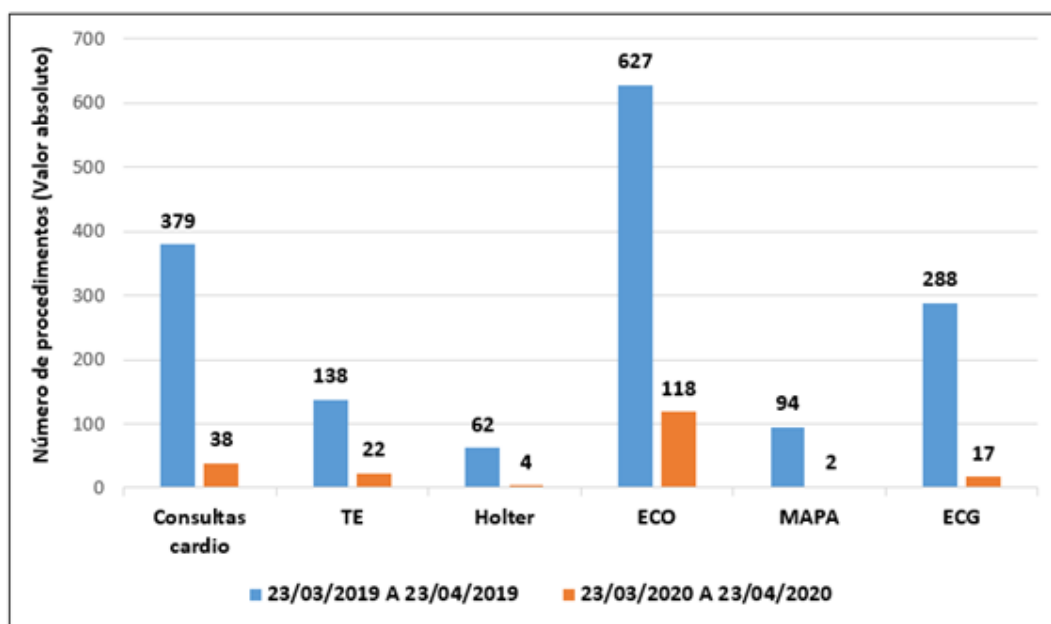


Figura 1 – Número de consultas e exames em cardiologia. Cardio: cardiologia; TE: teste ergométrico; ECO: ecocardiograma; MAPA: monitoramento ambulatorial da pressão arterial; ECG: eletrocardiograma.

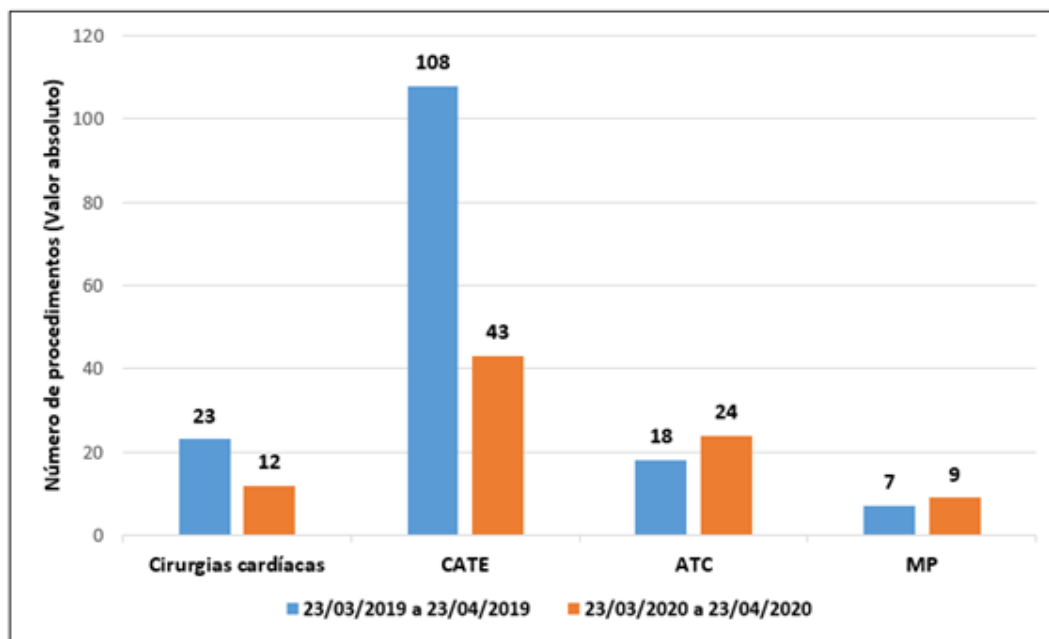


Figura 2 – Movimento no setor de cardiologia intervencionista. CATE: cateterismo cardíaco; ATC: angioplastia transluminal coronária; MP: marcapasso.

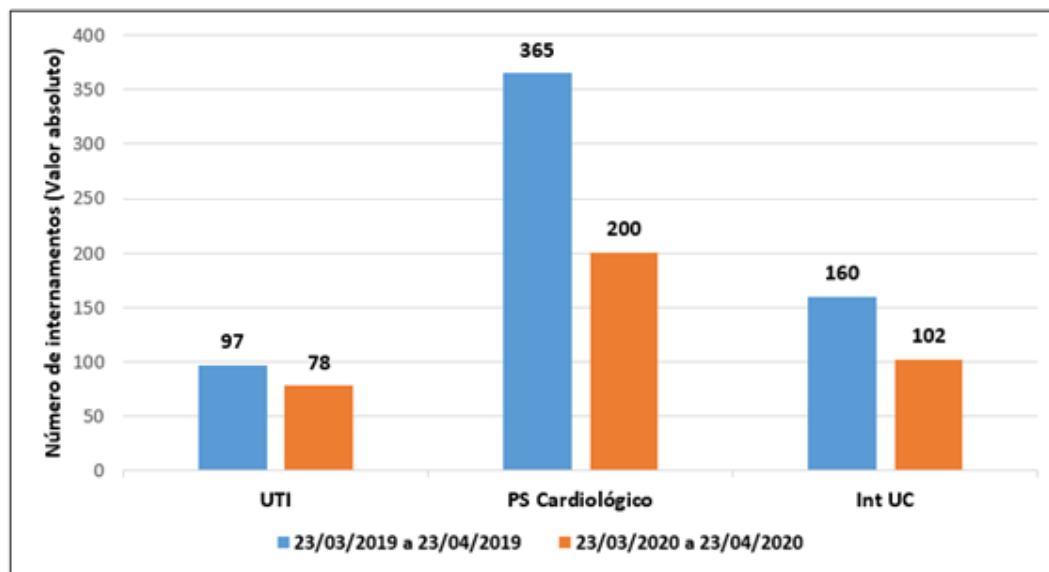


Figura 3 – Número de internamentos na unidade de cardiologia. PS: pronto socorro; Int CV: internamento na unidade de cardiologia.

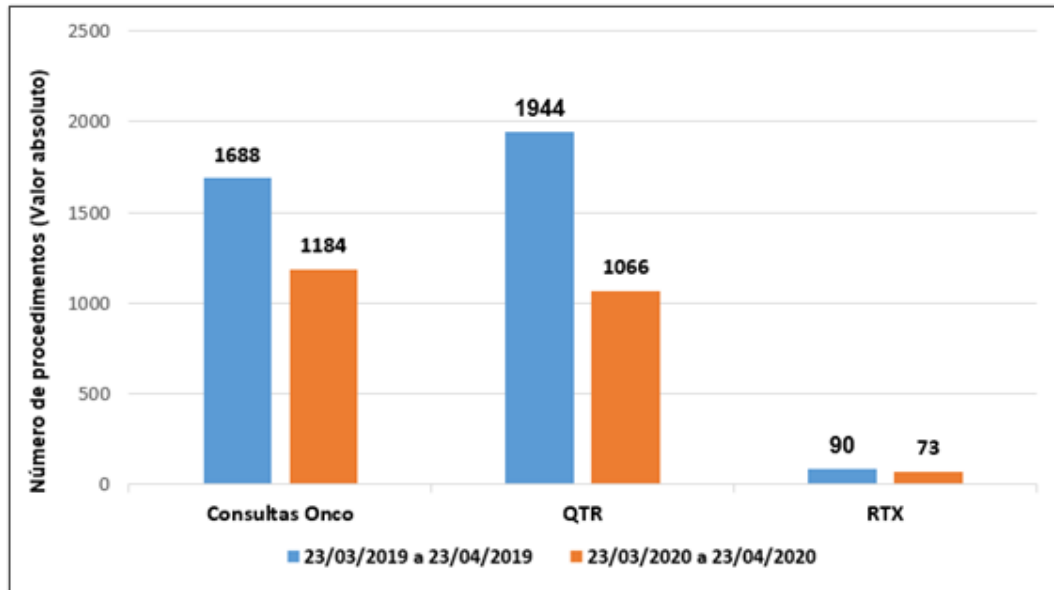


Figura 4 – Movimento no setor da oncologia. Onco: oncologia; QTR: quimioterapia; RTX: radioterapia.

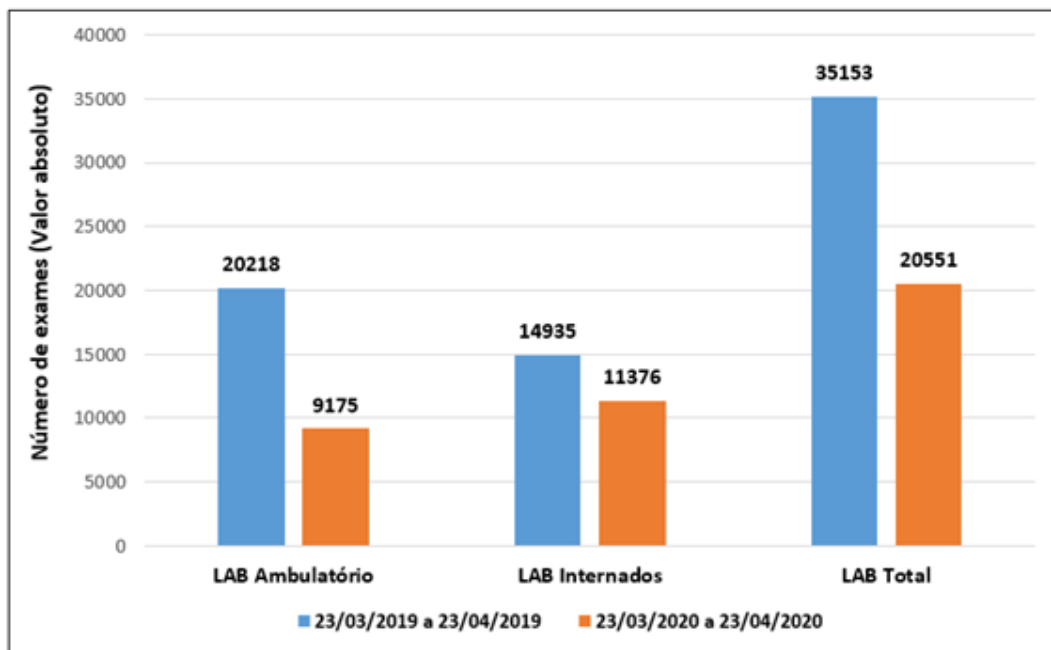


Figura 5 – Movimento do laboratório de análises clínicas. LAB: laboratório.

Artigo Original

Houve diminuição também no número de endoscopia/colonoscopia/retossigmoidoscopia (52%), ultrassonografia (94%) e tomografias computadorizada (35%) (Figura 6).

As cirurgias não cardíacas (geral, oncológica, cabeça e pescoço, ortopédica, entre outras) sofreram redução de 40% no primeiro mês em que foi recomendado o distanciamento social devido à pandemia da COVID-19 na região estudada. O número de cirurgias oncológicas ligadas à urologia diminuiu de 82 para 57 (30%). Já as consultas não-cardiológicas e não-oncológicas reduziram 92% (Figura 7).

O hospital onde os dados foram coletados não é um centro de referência para atendimento de pacientes com a COVID-19. Até a conclusão da coleta dos dados nenhum paciente com a COVID-19 havia sido admitido na unidade.

Discussão

O presente estudo demonstrou que a pandemia da COVID-19 provocou uma redução considerável no número de consultas nos ambulatorios de cardiologia, oncologia e demais especialidades em nosso hospital. Além disso, observamos uma preocupante diminuição no número de cirurgias cardíacas, assim como no número de sessões de quimioterapia e de radioterapia nas semanas iniciais da pandemia. Estas reduções podem trazer consequências desastrosas para os pacientes que necessitam desses tratamentos. A procura por atendimento no PS cardiológico, assim como o número de internações na UTI e enfermaria

cardiológicas, também sofreu importante declínio, deixando um inquietante questionamento aos cardiologistas e outros profissionais da saúde no primeiro momento: para onde estão indo os pacientes com complicações cardíacas, associadas ou não à pandemia da COVID-19?

Detectamos uma redução de 45% no número de atendimentos no PS de cardiologia do nosso hospital, com 82% de redução na dosagem da troponina. Isto foi acompanhado por um encolhimento nas taxas de admissão na UTI e enfermaria cardiológicas de 20% e 36%, respectivamente. De modo semelhante, Metzler B et al.,¹⁰ demonstraram uma redução de 39,4% na admissão de pacientes com síndrome coronariana aguda, durante o primeiro mês do surto da COVID-19 na Áustria. Nos EUA, houve um declínio de 38% no número de coronariografias em casos de IAM com supra de ST (IAMCSST) no primeiro mês da pandemia.⁸ Em nossa casuística, observamos uma redução de 60% no número de cateterismo cardíaco e de 48% nas cirurgias cardíacas. Na Espanha, durante a primeira semana da quarentena devido à COVID-19, notou-se uma diminuição de 56% nos procedimentos diagnósticos cardiovasculares, 48% nos procedimentos terapêuticos coronários, 81% nos terapêuticos estruturais (implante percutâneo de válvula aórtica, fechamento de persistência do canal arterial e comunicação interatrial) e 40% nos casos tratados de IAMCSST.⁸ A redução que observamos na procura por atendimento médico por motivos cardiológicos durante a pandemia, fato que se repetiu em outros países, vai de encontro ao que, habitualmente,

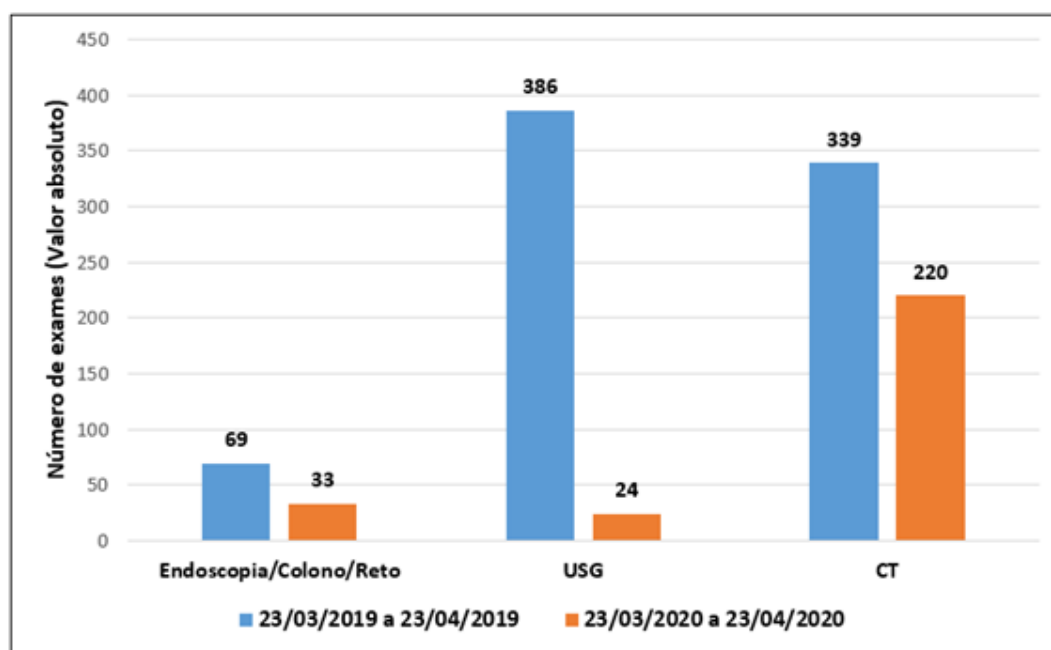


Figura 6 – Movimento nos serviços de exames de imagem. Endoscopia: endoscopia digestiva alta; Reto: retossigmoidoscopia; Colono: colonoscopia; USG: ultrassonografia; CT: tomografia computadorizada.

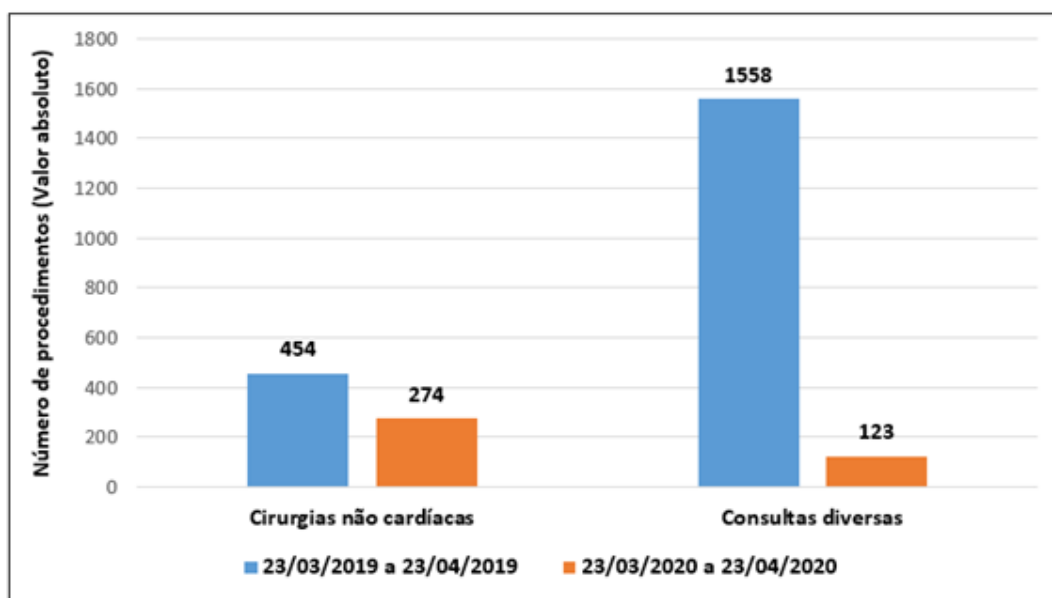


Figura 7 – Número de consultas e cirurgias não cardíacas.

costumamos ver em períodos de tragédias. É conhecido o aumento considerável na incidência de IAM e AVC após terremotos e tsunamis.^{13,14} Talvez como resultado desta redução na procura espontânea por atendimento médico em casos não relacionados à COVID-19, a região da Lombardia, Itália, apresentou um aumento de 58% na ocorrência de parada cardíaca fora do hospital, no período que abrangeu os primeiros 40 dias do surto da COVID-19.¹² Este achado mostrou forte associação com a incidência cumulativa de COVID-19 na região estudada. Similarmente, dados publicados no Angioplasty.Org relatam um aumento de 800% na incidência de morte súbita ocorrida em domicílio na cidade de Nova York quando era o epicentro da pandemia.¹⁵ Muitos destes pacientes podem ter evitado ir ao hospital com receio de se infectarem com a COVID-19.¹⁶

Diferente dos dados obtidos na Espanha,⁸ observamos um aumento de 33% na realização de ATC. Atribuímos este aumento a uma maior disponibilidade de vagas de UTI do nosso hospital na fase inicial da pandemia da COVID-19. Isto permitiu que pudéssemos realizar o procedimento e encaminhar o paciente para observação na UTI, diferente do que ocorria na fase pré-COVID, quando a UTI estava, invariavelmente, sem disponibilidade de leitos.

A redução que observamos no número de consultas em oncologia (30%), sessões de quimioterapia (45%) e sessões de radioterapia (19%) é um capítulo à parte. Recente estudo, realizado na Inglaterra e Irlanda do Norte, observou que a maioria dos pacientes com câncer, ou suspeitos de terem câncer, não estavam acessando os serviços de saúde durante

a pandemia da COVID-19.¹⁷ Como consequência, estima-se que este surto da COVID-19 tem o potencial de aumentar a mortalidade em cerca 20%, nos próximos 12 meses, nos pacientes com diagnóstico recente de câncer, apenas na Inglaterra.¹⁷ Além disso, pacientes com câncer têm um risco quase quatro vezes maior de apresentar complicações graves secundárias à COVID-19, comparados aos indivíduos sem câncer.¹⁸ Portanto, a monitorização dos pacientes oncológicos deve ser redobrada, e não diminuída, durante o curso da pandemia. O desafio de identificar e tratar complicações associadas a alguns quimioterápicos, como miocardite e/ou pneumonite severas, é outra questão a ser enfrentada pelos especialistas em tempos de pandemia da COVID-19.¹⁹

Os nossos resultados são de grande auxílio para os pacientes, os profissionais de saúde e os gestores hospitalares. Eles trazem à tona um problema grave, que está cursando em paralelo à pandemia da COVID-19: a redução considerável no número de consultas, cirurgias cardíacas e oncológicas, atendimentos em PS cardiológico, cateterismo cardíaco, sessões de quimioterapia e de radioterapia, exames laboratoriais, entre outros procedimentos médicos importantes e necessários para aqueles que não estão com a COVID-19. Uma redução no acesso aos cuidados médicos é associada a um declínio no estado de saúde da população.²⁰ O retardo no diagnóstico e tratamento do infarto do miocárdio ou do AVC aumenta o risco de morte.²¹ A interrupção do uso de anti-hipertensivos, mesmo por curtos períodos, pode ocasionar graves complicações cardiovasculares.²² A retirada das estatinas aumenta as taxas de eventos em pacientes com síndromes coronárias agudas.²² A descompensação

não diagnosticada do diabetes tem consequências graves. A demora na realização da cirurgia oncológica pode levar à progressão da doença e piora do prognóstico. O mesmo se aplica em relação às sessões de quimioterapia adjuvantes ou neoadjuvantes. O fato dos pacientes se absterem de ir ao hospital, não significa que as outras doenças desapareceram. Em absoluto! Elas continuam acometendo os pacientes, mas estes não estão procurando o atendimento médico na medida adequada. A questão é: por quê? Entre outros motivos porque, provavelmente, estão com medo de irem ao hospital devido ao risco de contraírem a COVID-19. É possível, ainda, que alguns pacientes com problemas cardiovasculares estejam procurando atendimento médico, mas os sintomas apresentados podem estar sendo confundidos com os da COVID-19. A recomendação expressa para as pessoas ficarem em casa, assim como a restrição na liberdade de trânsito e movimentação, também contribuem para o cenário que detectamos em nosso hospital. Não seria exagero dizer que estes indivíduos também se tornaram vítimas da COVID-19, mesmo sem terem sido acometidos da doença.

Independente da causa, os resultados da nossa pesquisa são um espelho do que está acontecendo em vários outros locais. Tais fatos têm o potencial de gerar um efeito colateral preocupante: um substancial incremento na morbidade e na mortalidade, a curto e médio prazo, por causas outras que não a infecção causada pelo SARS-COV 2.¹⁶ Esta seria a outra face da tragédia da COVID-19. É possível que, em breve, nos deparemos com uma curva ascendente, pós-pandemia, composta por pacientes com graves complicações secundárias a patologias que poderiam ter sido adequadamente tratadas, caso tivessem sido atendidas previamente e em um momento, teoricamente, mais favorável.

Os nossos resultados abrem perspectivas para que outros pesquisadores investiguem qual o real desfecho destes pacientes que não estão comparecendo às consultas médicas eletivas, às sessões de quimioterapia e radioterapia, ao PS de cardiologia, assim como aqueles que não estão realizando os exames de rotina e/ou as cirurgias oncológicas ou cardíacas no período da pandemia da COVID-19. Isto complementaria os nossos achados e traria importantes informações para a comunidade médica e para os próprios pacientes.

Nosso trabalho apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo unicêntrico e o período de observação foi relativamente curto. Não acompanhamos o desfecho dos pacientes que deixaram de comparecer às consultas e/ou

procedimentos em nosso hospital. Observamos as repercussões da pandemia da COVID-19 na prática assistencial de um hospital terciário como um todo, mas não caracterizamos as patologias que levaram os pacientes ao hospital.

Conclusão

A pandemia da COVID-19 provocou importante redução no número de consultas nos ambulatórios de cardiologia, oncologia e demais especialidades no nosso hospital. Notamos também uma diminuição considerável no número de cirurgias cardíacas e nas sessões de quimioterapia e de radioterapia nas semanas iniciais da pandemia. A procura por atendimento no PS cardiológico, assim como o número de internações na UTI e enfermaria cardiológicas, também reduziu, gerando preocupação acerca da evolução e prognóstico destes pacientes portadores de outras patologias, que não a COVID-19, nestes tempos de pandemia.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida ALC, Santo TME, Santos Jr. EG; Obtenção de dados: Almeida ALC, Santo TME, Mello MSS, Cedro AV, Lopes NL, Ribeiro APMR, Mota JGC, Mendes RS, Ferreira MA, Arruda DM, Santos AAP, Rios VG, Dantas MRN, Silva VA, Silva MG, Sampaio PHS, Guimarães AR, Santos Jr. EG; Análise e interpretação dos dados: Almeida ALC, Santos Jr. EG; Análise estatística: Almeida ALC; Redação do manuscrito: Almeida ALC, Almeida PAA, Santos Jr. EG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida ALC, Santo TME, Mello MSS, Cedro AV, Sampaio PHS, Guimarães AR, Santos Jr. EG.

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. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-3
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial 07 – COE Coronavírus – 06 de abril de 2020. [Acesso em 30 de abril de 2020] Disponível em: < <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/06/2020-04-06-BE7-Boletim-Especial-do-COE-Atualizacao-da-Avaliacao-de-Risco.pdf> >.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial 08 – COE Coronavírus – 09 de abril de 2020. [Acesso em 30 de abril de 2020] Disponível em: < <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/09/be-covid-08-final.pdf> >.
4. Bonalumi G, di Mauro M, Garatti A, Barili F, Gerosa G, Parolari A. The COVID-19 outbreak and its impact on hospitals in Italy: the model of cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(6):1025-8.
5. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(4):e006631.
6. Maggi U, De Carlis L, Yiu D, Colledan M, Regalia E, Rossi G, et al. The impact of the COVID-19 outbreak on Liver Transplantation programmes in Northern Italy. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1840-8.
7. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, Martín-Moreiras J, Ramón Rumoroso J, López-Palop R, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC: interventional cardiology*. 2020;10.24875/recim.20000120
8. 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):82871-8.
9. Moeckli B, Peloso A, Oldani C, Orci LA, Banz V, Dutkowski P, et al. The Swiss approach to the COVID-19 outbreak. *Am J Transplant*. 2020;20:1935-6.
10. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 2020. [Epub ahead of print]
11. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383:496-8.
12. Takegami M, Miyamoto Y, Yasuda S, Nakai M, Nishimura K, Ogawa H, et al. Comparison of cardiovascular mortality in the Great East Japan and the Great Hanshin-Awaji Earthquakes- a large-scale data analysis of death certificates. *Circ J*. 2015;79(5):1000-8.
13. Omama S, Yoshida Y, Ogasawara K, Ogawa A, Ishibashi Y, Nakamura M, et al. Influence of the great East Japan earthquake and tsunami 2011 on occurrence of cerebrovascular diseases in Iwate, Japan. *Stroke*. 2013;44(6):1518-24.
14. Cohen B, Shaw D. Cardiac Arrest Deaths at Home in New York City Have Increased By a Startling 800%. 2020: Available at: http://www.ptca.org/news/2020/0408_INCREASED_DEATHS_NYC.html.
15. Allahwala UK, Denniss AR, Zaman S, Bhindi R. Cardiovascular Disease in the Post-COVID-19 Era – the Impending Tsunami? *Heart, Lung and Circulation*. 2020. [Epub ahead of print]
16. Lai AG, Pasea L, Banerjee A, Denaxas S, I Katsouli M, Chan WH, et al. 2020. Estimating excess mortality in people with cancer and multimorbidity in the COVID-19 emergency. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.27.20083287> Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.20083287v1>
17. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7.
18. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008-19.
19. Bindman AB, Keane D, Lurie N. A public hospital closes. Impact on patients' access to care and health status. *JAMA*. 1990;264(22):2899-904.
20. Czarnecki A, Chong A, Lee DS, Schull MJ, Tu JV, Lau C, et al. Association between physician follow-up and outcomes of care after chest pain assessment in high-risk patients. *Circulation*. 2013;127(13):1386-94.
21. Beftink MM, van der Sande NG, Bots ML, Doevendans PA, Blankestijn PJ, Visseren FL, et al. Safety of Temporary Discontinuation of Antihypertensive Medication in Patients With Difficult-to-Control Hypertension. *Hypertension*. 2017;69(5):927-32.
22. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105(12):1446-52.



As Consequências Não Aparentes Fora do Espectro da COVID da Pandemia de COVID-19

The Unapparent Non-COVID Consequences of the COVID-19 Pandemic

Gilson Feitosa^{1,2} 

Escola Bahiana de Medicina,¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital Santa Izabel da Santa Casa da Bahia,² Salvador, BA – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Repercussões da Pandemia de COVID-19 na Prática Assistencial de um Hospital Terciário

O mundo tem enfrentado uma pandemia de COVID-19 de enormes proporções. A maioria dos lugares estava despreparada para lidar com essa situação¹ e considerando sua ocorrência no atual estágio de informações rápidas, generalizadas e ocasionalmente não filtradas, o aumento considerável do medo afetou a maioria das pessoas no mundo. Principalmente com a rápida contaminação de pessoas nos hospitais e nas comunidades, conforme anunciado no noticiário, e potencializado por fotos de pacientes esperando, desassistidos, fora dos centros médicos, por falta de suporte adequado.

Este cenário apocalíptico foi visto em muitos lugares considerados como adequadamente equipados para o atendimento regular dos problemas de saúde do dia a dia. Todas as atenções foram desviadas para fornecer instalações e equipamentos para o atendimento dos pacientes afetados pela COVID-19 e seus familiares.²

Entretanto, um problema invisível estava surgindo no meio de tudo isso. O atendimento aos pacientes precisando de cuidados devido a outras doenças que não COVID, mas ainda assim graves.

Almeida et al.³ nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, demonstraram uma visão acurada para o problema quando, em sua cidade de Feira de Santana na Bahia-Brasil, foram um dos primeiros a documentar tal problema analisando a redução considerável no atendimento a doenças cardíacas, oncológicas e outras condições potencialmente incapacitantes. Outros têm identificado esse problema em muitas partes do mundo, com graves

consequências de morte súbita fora do hospital, infarto do miocárdio (IM) não tratado, chegada tardia ao hospital por IM e, como consequência, ruptura ventricular, como há muito tempo não se via, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca⁴ cirurgia cardíaca,^{5,6} entre outras consequências, sem contar a perda de oportunidade do diagnóstico precoce do câncer, bem como quimioterapia e radioterapia adequadas. Apendicite supurativa, úlceras gástricas perfuradas também foram documentadas.

À medida que as instalações hospitalares iam adquirindo progressivamente o suporte necessário e a transmissão se estabilizava e, em muitos casos, diminuía, a conscientização trazida por observações como a relatada neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia suscitou atitudes imediatas para facilitar a captação de casos não-COVID que necessitam dessa atenção.^{7,8}

Essa nem sempre é uma tarefa simples⁹ e a proteção dos pacientes e seus familiares deve ser garantida por meio de questionários, exames para COVID em pacientes, familiares e pessoal médico, higienização adequada do ambiente e, sempre que possível, com fluxos distintos para esses pacientes.

Até que a muito esperada chegada de uma vacina eficaz aconteça, deve-se lembrar que a humanidade tem esperanças de uma situação pós-pandêmica, mas deve ser lembrada que em termos populacionais não haverá um Pós-COVID 19. Essa ameaça nos acompanhará por muitos anos e, portanto, sempre haverá a necessidade de precauções de contaminação e adoção de melhores condições de saneamento.

Palavras-chave

Pandemia; COVID-19; Betacoronavírus; Cardiologia; Oncologia; Hospitalização; Serviços Médicos de Emergência.

Correspondência: Gilson Feitosa •

Rua Florida, 211 apt 302 CEP 40480-000 Salvador, BA - Brasil

E-mail: gilson-feitosa@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200935>

Referências

1. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F and Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
2. Tam DY, Naimark D, Natarajan MK, Woodward G, Oakes G, Rahal M, Barrett K, Khan YA, Ximenes R, Mac MS, Sander B and Wijesundera HC. The Use of Decision Modelling to Inform Timely Policy Decisions on Cardiac Resource Capacity During the COVID-19 Pandemic. *Can J Cardiol*. 2020.
3. Almeida ALC, Santo TME, Mello MSS, Cedro AV, Lopes NL, Ribeiro APMR. Repercussions of the COVID-19 Pandemic on the Care Practices of a Tertiary Hospital. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(5):862-870
4. Andersson C, Gerds T, Fosbol E, Phelps M, Andersen J, Lamberts M, et al. Incidence of New-Onset and Worsening Heart Failure Before and After the COVID-19 Epidemic Lockdown in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e007274.
5. Yoganathan A, Sajjad MS, Harky A. Cardiovascular disease and the impact of COVID-19. *J Card Surg*. 2020;35:2113.
6. Wahadat AR, Sadeghi AH, Tanis W. Heart Team meetings during COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41:1872-4.
7. Wood DA, Mahmud E, Thourani VH, Sathananthan J, Virani A, Poppas A, et al. Safe Reintroduction of Cardiovascular Services during the COVID-19 Pandemic: Guidance from North American Society Leadership. *Ann Thorac Surg*. 2020;110:733-40.
8. Agostoni P, Mapelli M, Conte E, Baggiano A, Assanelli E, Apostolo A, et al. Cardiac patient care during a pandemic: how to reorganise a heart failure unit at the time of COVID-19. *Eur J Prev Cardiol*. 2020:2047487320925632.
9. Patel V, Jimenez E, Cornwell L, Tran T, Paniagua D, Denktas AE, et al. Cardiac Surgery During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Perioperative Considerations and Triage Recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9:e017042.



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

Associação de Fatores de Risco Cardiovascular e Polimorfismo de APOE com Mortalidade em Idosos Longevos: Uma Coorte de 21 Anos

Association of Cardiovascular Risk Factors and APOE Polymorphism with Mortality in the Oldest Old: A 21-Year Cohort Study

Lilian Vivian,¹ Neide Maria Bruscatto,¹ Berenice Maria Werle,¹ Waldemar de Carli,¹ Renata Alonso Gadi Soares,² Paulo Caleb Júnior de Lima Santos,^{2,3} Emilio Hideyuki Moriguchi⁴

Hospital Comunitário São Peregrino Lazziozi, Associação Veranense de Assistência em Saúde (AVAES),¹ Veranópolis, RS - Brasil

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP),² São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina - Departamento de Farmacologia,³ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Medicina Interna,⁴ Porto Alegre, RS- Brasil

Resumo

Fundamento: O conhecimento dos fatores ambientais e genéticos para um envelhecimento bem-sucedido em idosos longevos é controverso. Acrescenta-se a esta evidência, o fato de serem poucos os estudos delineados com essa população.

Objetivo: Investigar a relação entre os genótipos mais frequentes da apolipoproteína E (APOE) e a mortalidade em idosos longevos que vivem em comunidade e sua sobrevivência de acordo com os fatores de risco cardiovascular.

Métodos: Uma amostra de 74 idosos com 80 anos ou mais da coorte do Projeto Veranópolis foi selecionada para genotipagem da APOE. Na linha de base, foram coletadas variáveis antropométricas, dosagens sanguíneas de glicose e lipídeos, pressão arterial e variáveis de estilo de vida (tabagismo, consumo de álcool e atividade física). A escala Bayer de Atividades da Vida Diária foi aplicada aos cuidadores dos idosos. O tempo de seguimento total do estudo foi 21 anos. Um $p < 0,05$ bicaudal foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Não encontramos associação entre os genótipos da APOE e mortalidade. Entretanto, o risco de morte em idosos fumantes foi 2,30 vezes (*hazard ratio* [HR]; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 1,01 a 5,24); em diabéticos, 3,95 vezes (HR; IC 95% 1,27 a 12,30) do risco dos não diabéticos. Indivíduos que praticavam atividade física vigorosa tiveram uma redução no risco de óbito em 51% (HR = 0,49; IC 95% 0,27 a 0,88). Para o aumento de 1 mmHg na pressão arterial sistólica houve uma redução de 2% (HR = 0,98; IC 95% 0,97 a 0,99) no risco de morte.

Conclusão: Nesta amostra de longevos, não houve associação entre os genótipos da APOE e mortalidade. Entretanto, os fatores de risco cardiovasculares clássicos podem ser importantes para a mortalidade geral em pessoas muito idosas. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):873-881)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Mortalidade; Apolipoproteína E4; Idoso de 80 Anos ou mais.

Abstract

Background: Knowledge of environmental and genetic factors for healthy aging in elderly people is controversial. In addition to this evidence, few studies have been designed for this population.

Objectives: To investigate the relationship between the most frequent apolipoprotein E (APOE) genotypes and mortality in very elderly individuals living in a community and to evaluate survival according to cardiovascular risk factors.

Methods: A sample of 74 elderly individuals aged ≥ 80 years, from the Veranópolis Project cohort, was selected for APOE genotyping. At baseline, anthropometric variables, glucose and lipid levels, blood pressure, and lifestyle variables (smoking, alcohol consumption, and physical activity) were collected. The Bayer Activities of Daily Living Scale was applied to their caregivers. Total study follow-up was 21 years. Two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Correspondência: Lilian Vivian •

Hospital Comunitário São Peregrino Lazziozi, Associação Veranense de Assistência em Saúde (AVAES) - Rua Saul Irineu Farina, 160. CEP 95330-000,

Veranópolis, RS - Brasil

E-mail: l.vivian@ig.com.br

Artigo recebido em 15/05/2019, revisado em 14/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190263>

Results: There was no association between APOE genotypes and mortality. However, the risk of death in elderly smokers was 2.30 times higher (hazard ratio [HR], 95% CI 1.01 to 5.24); in individuals with diabetes, it was 3.95 times higher (HR, 95% CI 1.27 to 12.30) than in individuals without diabetes. Subjects who practiced vigorous physical activity had a 51% reduction in risk of death (HR = 0.49, 95% CI 0.27 to 0.88). For an increase of 1 mmHg in systolic blood pressure, there was a 2% reduction (HR = 0.98, 95% CI 0.97 to 0.99) in risk of death.

Conclusion: In this sample population, APOE genotypes were not associated with mortality. However, classic cardiovascular risk factors may be important for overall mortality in the very elderly. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):873-881)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Mortality; Apolipoprotein E4; Aged, 80 and over.

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

Introdução

O rápido crescimento da população idosa em todo o mundo desperta o interesse e a necessidade de estudos sobre os fatores para alcançar uma longevidade com qualidade de vida. Dados de mortalidade em idosos com mais de 80 anos mostram que as doenças cardiovasculares (DCV) representam metade das causas de óbito.¹ Apesar da frequência de doenças crônicas, como as cardiovasculares ou demências, aumentarem com a idade, idosos acima dos 80 anos, em geral, são excluídos dos estudos bem controlados ou são analisados como subgrupos. Quando incluídos, surgiram resultados diferentes dos encontrados para idosos jovens (60 a 74 anos), como maior mortalidade associada à diminuição da pressão diastólica² ou da pressão sistólica^{3,4} e à redução do colesterol,⁵ ou ainda, um efeito protetor relacionado a um índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m².⁶ No entanto, outros fatores de risco como tabagismo⁷ e diabetes mellitus (DM)⁸ tiveram associação semelhante mesmo em idades mais avançadas. De outra forma, um fator genético extensamente estudado, o polimorfismo da apolipoproteína E (APOE), mais especificamente o alelo ε4, mostrou-se como fator de risco para demência de Alzheimer em adultos e idosos jovens.^{9,10} Entretanto, resultados de uma coorte específica de idosos longevos identificaram um efeito paradoxal do alelo ε2 da APOE associado a um aumento da doença de Alzheimer (DA) por critérios neuropatológicos *post mortem*.¹¹ Estudos de metanálises mostraram que os portadores do alelo ε4 da APOE apresentam maior risco de DCV.^{12,13} No entanto, não existem estudos que indiquem se esta associação se mantém na faixa etária dos longevos. Por este panorama, o objetivo deste estudo é investigar a relação entre os genótipos mais frequentes da APOE e a mortalidade em indivíduos longevos e descrever a sobrevida conforme os genótipos e a exposição a fatores de risco cardiovascular clássicos.

Métodos

Delineamento

Estudo de coorte prospectivo

População Investigada

A coorte do Projeto Veranópolis iniciou em 1994 com dois critérios abrangentes de elegibilidade: (1) idade igual ou superior a 80 anos e (2) residência no domínio territorial do município de Veranópolis, RS, Brasil. O recrutamento

dos idosos elegíveis ocorreu em 1994, 1996 e 1998. Brevemente, o primeiro recrutamento aconteceu durante o mês de julho de 1994 através de um convite informal do coordenador da pesquisa aos participantes de uma cerimônia religiosa. Espontaneamente, os presentes inscreveram-se e comunicaram aos seus próximos. Durante três semanas do mês de julho de 1994, os pesquisadores visitaram 100 idosos em suas próprias residências ou em centros comunitários. Em 1996, com uma estrutura formalizada e por divulgação em emissora de rádio local, mais 129 idosos consentiram em participar do estudo e os que já haviam participado em 1994 foram reavaliados. Em 1998, uma amostra aleatória simples dos participantes dos anos anteriores e mais 13 voluntários novos fizeram a genotipagem da APOE e os principais testes das avaliações pregressas. Assim, 242 indivíduos constituíram a coorte do Projeto Veranópolis. Número que perfaz 87,4% dos idosos com 80 anos ou mais residentes no município entre os anos de 1994 e 1998.¹⁴

Durante 2011 e 2012, o *status* vital dos idosos amostrados para a genotipagem da APOE (74 indivíduos) foi verificado, através de visitas domiciliares e, nesta oportunidade, também, aplicou-se o questionário da Escala Bayer de Atividades da Vida Diária (B-ADL) aos cuidadores dos idosos.

Em dezembro de 2012, 18 anos após o início da coorte, haviam 11 longevos vivos de um total de 242 idosos. Os resultados apresentados neste manuscrito referem-se a um período após a verificação do *status* vital de 2011 a 2012, ou seja, após a ocorrência do desfecho mortalidade de todos os participantes da coorte de longevos, ocorrido em 2015.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Todos os participantes e/ou seus familiares assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Variáveis

Utilizaram-se nesta avaliação da coorte de Veranópolis os genótipos da APOE (rs7412 e rs429358) como variável preditora, um fator genético analisado em dois momentos durante o seguimento: (1º) em 1998¹⁵ e (2º) em 2011, todos os indivíduos vivos que não haviam sido amostrados em 1998, ou seja, mais 9 idosos (metodologia descrita em Alvim et al.¹⁶ (Ver Anexo Fluxograma)

O desfecho definido neste estudo foi mortalidade por DCV crônica incluída nos códigos I00-I99 ou por demência incluída nos códigos F00-F03 da décima revisão da

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). Para a definição da causa *mortis* do indivíduo idoso, foram apresentadas as segundas vias das certidões de óbito a dois profissionais médicos, um geriatra e outro cardiologista, que estiveram cegados entre si e com relação aos genótipos dos falecidos. Nos casos de divergência entre os profissionais com relação à causa do óbito, foi solicitada a avaliação por um terceiro profissional. O diagnóstico final, em caso de impasse, foi definido por consenso dos três profissionais. Quando não foi possível definir a causa de morte apenas pelo documento, foram levantados dados de prontuários e entrevistas com os médicos das famílias ou com os familiares do idoso falecido.

A coorte do Projeto Veranópolis é um estudo amplo de variáveis que busca respostas para a longevidade peculiar desta população. Dentre as diversas variáveis investigadas na coorte, selecionou-se para este estudo aquelas que são descritas como fatores de risco clássicos para as DCV e, que poderiam estar associadas de forma independente ao desfecho estudado: hipertensão arterial, obesidade, DM, dislipidemia, tabagismo, abuso do álcool e inatividade física. Dados destas variáveis foram coletados na linha de base do ano de inclusão do idoso na coorte (1994, 1996 ou 1998). Os dados básicos coletados em 1994 foram reavaliados em 1996. Em 1998, repetiu-se a coleta dos dados de uma amostra aleatória de idosos dos anos de 1994 e 1996 e mais 13 indivíduos incluídos na coorte. Na análise dos dados deste estudo utilizou-se as informações coletadas no ano da entrada do idoso na coorte.

Sucintamente, os métodos utilizados na mensuração dos fatores de risco cardiovasculares e as justificativas da categorização, quando aplicáveis, foram descritos a seguir. A pressão arterial (PA) foi obtida utilizando-se de um esfigmomanômetro de mercúrio (Erka, Germany). Foram tomadas duas ou três medidas, conforme a variabilidade, aguardando-se o intervalo recomendado pelas diretrizes e fez-se a média ponderada. Para a análise dos dados, a PA foi utilizada como variável quantitativa e categorizada, sendo considerado o indivíduo hipertenso quando $PA \geq 140/90$ mmHg ou em uso de medicamento anti-hipertensivo.¹⁷ Ainda, avaliou-se a pressão de pulso, resultado da subtração pressão arterial sistólica (PAS) – pressão arterial diastólica (PAD).

A obesidade foi definida pelo IMC, sendo o peso medido com os participantes minimamente vestidos, sem sapatos, utilizando-se de uma balança mecânica de contrapeso (Filizolla, São Paulo). A estatura foi determinada em pé, sem sapatos, utilizando-se de fita métrica, quando os ombros estavam em uma posição normal. Para a análise dos dados, o IMC foi utilizado como variável contínua e categórica, com definição de obesidade¹⁸ e excesso de peso¹⁹ pelos pontos de corte ≥ 30 kg/m² (Organização Mundial da Saúde – OMS) e > 27 kg/m² (Lipschitz), respectivamente.

Nas avaliações bioquímicas do perfil lipídico e da glicemia, foram coletadas amostras de sangue venoso, após 12h de jejum. Utilizou-se o sistema de venoclise com aparato descartável a vácuo (Vacutainer) em tubos sem anticoagulante. As dosagens plasmáticas foram realizadas através de técnica manual de reação enzimática colorimétrica com padrões de calibração e amostras em duplicata. DM foi definido como glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou em uso de medicação

hipoglicemiante.²⁰ A dislipidemia foi avaliada através das dosagens plasmáticas de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), colesterol da lipoproteína de alta densidade ou *high density lipoprotein* (HDL-C) e do cálculo do colesterol da lipoproteína de baixa densidade ou *low density lipoprotein* (LDL-C), sendo utilizadas como variáveis quantitativas e categorizadas de acordo com os critérios da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose²¹ e das Diretrizes da Associação Americana de Endocrinologia para Tratamento das Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose:²² TG ≥ 150 mg/dL; CT ≥ 200 mg/dL; HDL-C < 50 mg/dL para mulheres e < 40 mg/dL para homens; LDL-C ≥ 160 mg/dL. O LDL-C foi obtido através da fórmula de Friedwald, para valores de TG inferiores a 400 mg/dL.

As variáveis de estilo de vida - tabagismo, abuso de álcool e inatividade física - foram obtidas através de um questionário padronizado aplicado na linha de base. O tabagismo foi avaliado através do relato do consumo ou não de tabaco (cigarro, palheiro, cachimbo). Considerou-se dois grupos: 1) não tabagistas: indivíduos que nunca fumaram; 2) tabagistas ou ex-tabagistas. O abuso do álcool foi avaliado através do relato da quantidade de álcool ingerido por semana, sendo considerado uso abusivo valores > 210 g/semana para homens e > 105 g/semana para mulheres.²³ A inatividade física foi avaliada através do relato das atividades diárias durante uma semana normal de trabalho e lazer. Utilizou-se dois diferentes pontos de corte: < 2.000 kcal/semana^{24,25} e < 4.000 kcal/semana,²⁶ por serem quantidades mínimas de atividade física para alcançar benefícios cardiovasculares importantes como atenuação do espessamento da camada íntima-média das artérias carótidas,²⁴ aumento do HDL-C²⁵ e redução da mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana.²⁶ O instrumento utilizado para reportar as diferentes atividades físicas constituiu-se de uma lista de 27 atividades habituais da rotina de pessoas camponesas e citadinas e mais uma pergunta aberta sobre outra atividade além das pré-selecionadas. Solicitou-se aos participantes do estudo que reportassem o tempo gasto em minutos e a frequência semanal para desenvolver tais atividades. Seguindo o mesmo caminho de outros estudos de idosos longevos, optamos pela utilização do gasto energético calculado em quilocalorias por semana (kcal/sem) que considera o peso do participante, o tempo de atividade referido, os *metabolic equivalents* (MET) da atividade específica²⁷ e a frequência semanal das atividades: Gasto energético (kcal/sem) = MET X Peso (Kg) X Tempo da atividade (minutos) / 60 X frequência semanal. Deste modo, julgamos que essa medida reflete melhor o gasto energético do idoso longo da comunidade estudada (rural e urbana) do que a simples mensuração dos METs, usualmente descrita nos trabalhos atuais.

A B-ADL foi aplicada, por um pesquisador treinado e cegado com relação aos genótipos dos idosos, aos seus cuidadores no período de agosto de 2011 a dezembro de 2012. O instrumento foi empregado como forma de identificar casos de demência e o resultado utilizado como variável confundidora em potencial, uma vez que está bem descrito que o alelo $\epsilon 4$ da APOE é um fator de risco para o desenvolvimento da DA.^{9,10} O escore obtido com a B-ADL varia de 1,00 a 10,00 e representa maior dificuldade nas atividades da vida diária quanto maior a pontuação. Para

a análise dos dados, o escore da B-ADL foi utilizado como variável quantitativa e categorizada, utilizando o ponto de corte $\geq 3,12$ para definição dos casos de demência.²⁸

Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. Para a comparação entre os grupos utilizou-se o teste t-Student para amostras independentes (teste de normalidade de Shapiro-Wilk) e, em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Na comparação de proporções entre os grupos, o teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foi aplicado. Utilizaram-se o método de estimação da curva por Kaplan-Meier para avaliar o tempo de sobrevida e o teste qui-quadrado de log-rank para a comparação entre os grupos.

Para controlar fatores de confusão em relação ao óbito, utilizou-se o modelo de azares proporcional de Cox. Como medida de efeito, foi calculada a razão de densidades de incidência (*hazard ratio* [HR]), com seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que apresentasse um valor $p < 0,20$ na análise univariada.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e os dados foram analisados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 21.0.

Resultados

Neste trabalho, a amostra de 74 indivíduos da coorte de Veranópolis teve uma mediana de tempo de seguimento de 9 anos (P25 – P75: 6 – 14), com variação entre 0,6 e 21 anos. Salienta-se que não houve perdas de seguimento desta amostra. Com base no relato dos idosos, 94,6% eram descendentes de imigrantes italianos. A frequência gênica (alelos) da APOE presente na amostra foi: 4,1% $\epsilon 2$; 85,1% $\epsilon 3$ e 10,8% $\epsilon 4$. E a frequência genotípica: 1,4% E2E2; 5,4% E2E3; 71,6% E3E3 e 21,6% E3E4. A distribuição genotípica está em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 0,07$; grau de liberdade = 1; $p = 0,79$). Não foram observados portadores dos genótipos E2E4 e E4E4 na amostra. Portanto, somente o genótipo E3E4 formou o grupo exposto, ou seja, portadores do alelo de risco $\epsilon 4$ da APOE. A Tabela 1 resume as características dos grupos de interesse. Esta tabela encontra-se completa, incluindo todas as variáveis descritas de forma quantitativa e categorizada, no Anexo 1: Tabela Completa 1.

As causas de morte entre os grupos E3E3 e E3E4 estão resumidos na Tabela 2. Salienta-se que a expectativa de vida média para estes indivíduos foi de 92,3 anos (IC 95% 91,2 a 93,4). Para as comparações, na tabela, foram apresentados os níveis de significância sem ajuste e os ajustados às variáveis com $p < 0,2$ na análise univariada.

Para avaliar a sobrevida dos indivíduos idosos conforme os genótipos da APOE, utilizou-se a curva de sobrevivência estimada pelo método de Kaplan-Meier, representada no gráfico da Figura 1. Observamos que não houve associação entre os polimorfismos da APOE e sobrevida (logrank = 0,955) nos idosos longevos da amostra.

É pertinente analisar os fatores de risco cardiovasculares associados à mortalidade em idosos longevos, uma vez que esta faixa etária costuma apresentar resultados singulares e, ao mesmo tempo, contraditórios. Para isso, utilizou-se as estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier com regressão de Cox para controlar confundimento. Os resultados estão apresentados na Tabela 3 (Anexo 2: Tabela Completa 3). As curvas de sobrevida dos fatores categóricos associados à mortalidade podem ser visualizadas na Figura 2.

Considerando que a amostra deste estudo foi composta por idosos selecionados em dois momentos do seguimento, poderia ter ocorrido um viés de seleção. Especificamente, os nove idosos genotipados no ano de 2011 formariam um grupo de sobreviventes. Com o intuito de ponderar esse viés, refizemos as análises retirando estes indivíduos. Deste modo, obtivemos resultados bastante semelhantes, inclusive no que se refere ao nível descritivo amostral das variáveis, com exceção do tabagismo e diabetes que perderam a associação com mortalidade. Nesta nova análise, o risco de morte em indivíduos fumantes e ex-fumantes foi 2,14 (IC 95% 0,93 a 4,91) no modelo multivariado ($p = 0,075$).

Discussão

Polimorfismo da APOE

Estudos de revisão mostram que as frequências genéticas relacionadas ao polimorfismo da APOE são altamente variáveis, principalmente no que diz respeito ao alelo $\epsilon 4$.²⁹ De modo geral, a frequência gênica observada no presente estudo foi semelhante à encontrada na população da Itália.³⁰ Uma vez que a amostra deste trabalho continha 94,6% de descendentes de imigrantes italianos, essa similaridade era esperada e indica que o processo de amostragem foi adequado.

Curiosamente, nos nossos resultados, indivíduos com o genótipo E3E4 apresentaram uma idade média significativamente maior do que indivíduos E3E3 (Tabela 1). Acreditamos que esta diferença possa ser casual, uma vez que publicações relevantes indicam que não há diferença para mortalidade geral entre portadores dos genótipos E3E3 e E3E4 antes dos 80 anos.^{31,32} Dentre os demais fatores de risco para DCVs que foram investigados, o IMC e a PAD foram os que apresentaram diferenças significativas entre os genótipos avaliados. Nestes casos, indivíduos do grupo E3E3 apresentaram um IMC médio classificado como sobrepeso (OMS) ou excesso de peso (Lipschitz) e uma maior PAD. Não encontramos dados similares a estes em estudos previamente publicados de base comunitária, mas comparações semelhantes, em amostras maiores na faixa etária de adulto a idoso jovem, sugerem que não existe qualquer associação entre obesidade³³ ou níveis de PAD³⁴ e os genótipos da APOE.

Fatores de Risco Cardiovascular Clássicos

Nossos resultados indicaram que alguns fatores de risco cardiovascular estão associados à mortalidade geral mesmo em idosos longevos, faixa etária na qual a maior parte destes fatores clássicos perde o seu poder preditivo de risco. O

Artigo Original

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Variáveis	Amostra total (n = 69)	Genótipo E3E3 (n = 53)	Genótipo E3E4 (n = 16)	p*
Idade na entrada (anos)	82,6 ± 2,8	82,2 ± 2,7	84,0 ± 2,8	0,021
Sexo				0,267
Masculino	23 (33,3)	20 (37,7)	3 (18,8)	
Feminino	46 (66,7)	33 (62,3)	13 (81,3)	
B-ADL†	2,98 (1,44-5,55)	2,95 (1,38-5,46)	3,19 (1,54-7,44)	0,631
Tabagismo				0,717
Não fumante	56 (81,2)	42 (79,2)	14 (87,5)	
Fumante/Ex-fumante	13 (18,8)	11 (20,8)	2 (12,5)	
Uso abusivo de álcool				0,093
Não	17 (24,6)	13 (24,5)	4 (25,0)	
Sim	18 (26,1)	17 (32,1)	1 (6,3)	
Abstêmios	34 (49,3)	23 (43,4)	11 (68,8)	
IMC (Kg/m ²)‡	26,8 ± 5,4	27,6 ± 5,5	23,7 ± 3,6	0,011
Atividade física (kcal/semana)	5133 (2386-9846)	5421 (2155-10544)	3580 (2300-6930)	0,216
PAS (mmHg)	161 ± 25,3	162 ± 23,7	158 ± 30,5	0,489
PAD (mmHg)	86,3 ± 13,2	88,6 ± 12,7	78,5 ± 12,4	0,007
Pressão de pulso (mmHg)	75,1 ± 22,7	73,9 ± 21,5	79,0 ± 26,8	0,439
Hipertensão	62 (89,9)	48 (90,6)	14 (87,5)	0,660
Glicemia jejum (mg/dL)‡	95,4 ± 20,7	96,2 ± 22,7	92,6 ± 12,2	0,539
Colesterol total (mg/dL) ‡	209 ± 48,8	203 ± 43,9	229 ± 59,5	0,066
Colesterol LDL (mg/dL) ‡	138 ± 42,1	132 ± 36,0	156 ± 55,0	0,055
Colesterol HDL (mg/dL)§	43,4 ± 11,4	44,0 ± 12,5	41,4 ± 6,6	0,284
Triglicerídeos (mg/dL)‡	102 (85,8-146)	102 (83,4-144)	107 (88,2-159)	0,806

Resultados expressos por média ± desvio padrão, mediana (percentis 25–75) ou n (%). * Teste t-student (comparação de médias), teste de Mann-Whitney (comparação de medianas), teste qui-quadrado de Pearson (variáveis categóricas) ou teste exato de Fisher (nas variáveis tabagismo e hipertensão); † variáveis analisadas em 15 indivíduos do genótipo E3E4; ‡ variáveis analisadas em 52 indivíduos do genótipo E3E3; § variável analisada em 51 indivíduos do genótipo E3E3. B-ADL: Escala Bayer de Atividades da Vida Diária; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Tabela 2 - Comparação dos desfechos entre os genótipos

Desfechos	Amostra total (n=69)	Genótipo E3E3 (n=53)	Genótipo E3E4 (n=16)	p	p ^{ajustado} ‡
	n (%)	n (%)	n (%)		
Óbito	69 (100)	53 (100)	16 (100)	-	-
Causa do óbito				0,216†	0,302
Cardiovascular	43 (62,3)	36 (67,9)	7 (43,8)		
Demência	6 (8,7)	4 (7,5)	2 (12,5)		
Outras	20 (29,0)	13 (24,5)	7 (43,8)		

* Teste exato de Fisher; † ajustado para idade na entrada do estudo, consumo de álcool, índice de massa corporal, atividade física ≥ 4000 kcal/semana, pressão arterial diastólica, colesterol total e colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

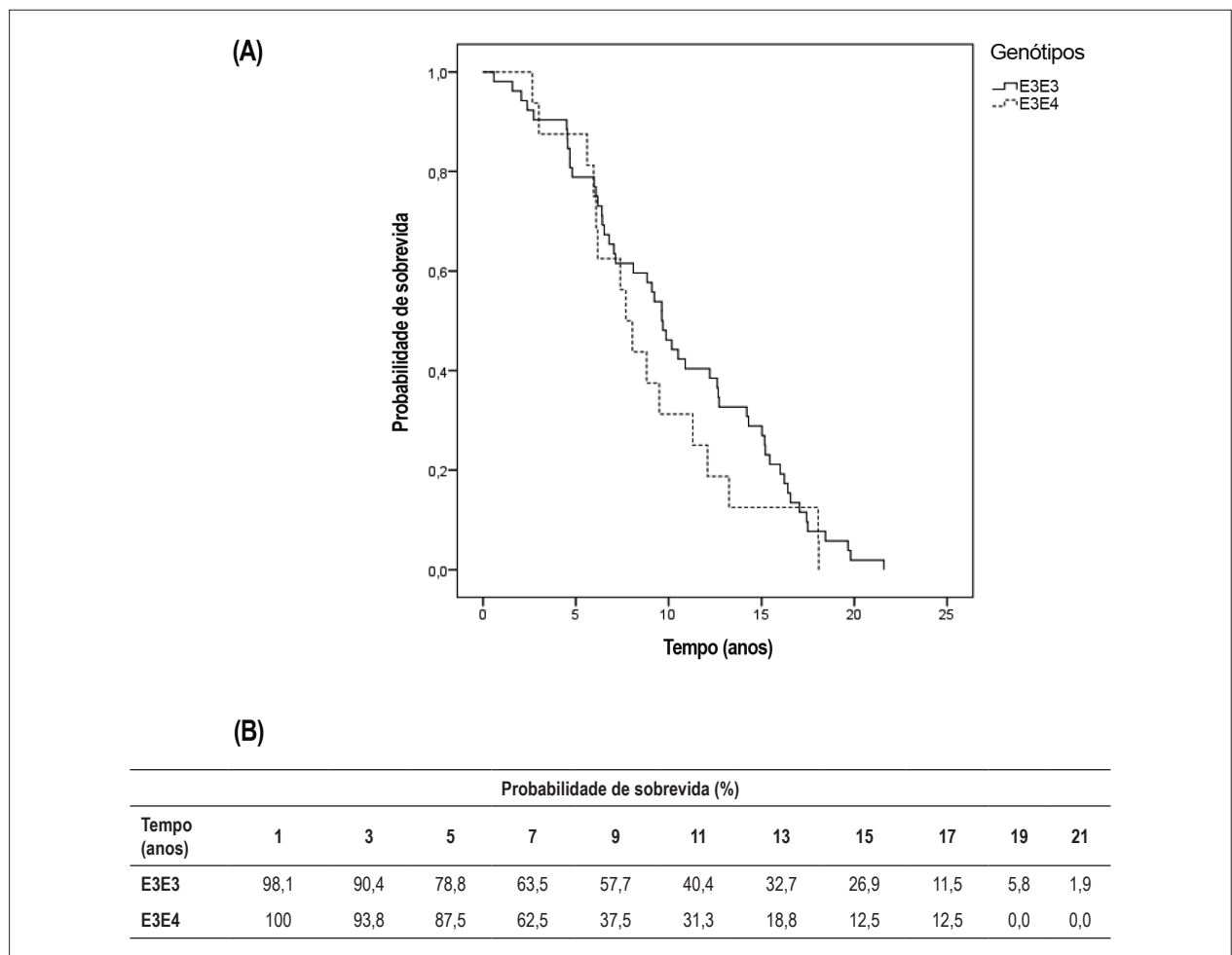


Figura 1 – (A) Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos portadores dos genótipos E3E3 e E3E4. (B) Probabilidade de sobrevivência para os grupos com periodicidade de 2 anos.

tabagismo mostrou ser importante nesta relação. O risco de morte em indivíduos fumantes e ex-fumantes foi 2,30 (IC 95% 1,01 a 5,24) vezes maior do que o risco em não fumantes. Uma metanálise recente⁷ torna evidente que o fumo permanece como um forte fator de risco para mortalidade prematura, também em idosos com mais de 80 anos. No que se refere aos idosos diabéticos, apesar do pequeno percentual presente na nossa amostra (6%), este número foi suficiente para alcançar uma diferença significativa. Os idosos longevos diabéticos tiveram 3,95 (IC 95% 1,27 a 12,3) vezes o risco de óbito dos não diabéticos. Resultado similar foi evidenciado no estudo da coorte longa *The Adventist Health Study*.⁸ Outro resultado importante do nosso estudo, a atividade física vigorosa, apresentou-se como fator protetor para o óbito. Indivíduos que despendiam mais de 4.000 kcal/semana, em atividade de trabalho e lazer, tiveram uma redução no risco de óbito em 51% (IC 95% 12% a 73%). Com relação à prática de atividades vigorosas, um estudo que combinou duas coortes australianas, *Australian Longitudinal Study on Women's Health and the Health in Men Study*, com mais de 18 mil participantes com média de idade superior a 70 anos, reforça nossos achados.³⁵ Neste trabalho, as atividades físicas

foram categorizadas de acordo com a intensidade e mostraram uma redução em 40% na mortalidade para mulheres e 22% para homens que praticavam atividade física vigorosa.³⁶

Por último, em nosso trabalho, o aumento da PAS mostrou-se como fator de proteção para mortalidade geral. Assim, para o aumento de 1 mmHg na PAS houve uma redução de 2% (IC 95% 1% a 3%) no risco de morte. Estes achados estão de acordo com os resultados da maioria dos estudos que identificaram uma relação inversa entre a pressão arterial e o risco de morte por causa cardiovascular ou qualquer outra causa, em pessoas com 80 anos de idade ou mais.^{37,38} No entanto, este assunto continua sendo gerador de discussões e proposições no meio científico. Os resultados conflitantes dos estudos de coorte e de alguns ensaios clínicos³⁹ como os resultados do *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) são difíceis, mas têm uma explicação plausível. No HYVET,⁴⁰ foram incluídos participantes com pelo menos 160 mmHg e a meta para a PAS foi atingir níveis inferiores a 150 mmHg. Contrapondo com nosso estudo, que é de base comunitária e, portanto, não teve restrição de nível de PA, o risco dos indivíduos com PA muito baixa, provavelmente, superou o risco daqueles com PA elevada, o que poderia explicar nossos dados de proteção.

Artigo Original

Tabela 3 - Regressão de Cox univariada e multivariada de fatores associados à mortalidade

Variáveis	Univariada	p	Multivariada*	p
	HR (IC 95%)		HR (IC 95%)	
Idade (anos) †	1,19 (1,10 – 1,30)	<0,001	1,24 (1,12 – 1,39)	<0,001
Sexo masculino	1,45 (0,88 – 2,39)	0,150	1,04 (0,47 – 2,32)	0,920
Genótipo E3E4	1,35 (0,77 – 2,39)	0,299	-	-
B-ADL	0,93 (0,85 – 1,02)	0,119	0,92 (0,82 – 1,02)	0,102
Fumante/Ex-fumante	2,37 (1,29 – 4,36)	0,005	2,30 (1,01 – 5,24)	0,047
Consumo de álcool (g/semana)	1,00 (0,99 – 1,00)	0,602	-	-
IMC	0,94 (0,90 – 0,99)	0,018	0,96 (0,91 – 1,01)	0,107
Atividade física ≥ 4000 kcal/sem	0,55 (0,34 – 0,89)	0,016	0,49 (0,27 – 0,88)	0,017
PAS	0,99 (0,98 – 1,00)	0,050	0,98 (0,97 – 0,99)	0,018
PAD	0,97 (0,94 – 0,99)	0,016	1,01 (0,98 – 1,04)	0,669
Pressão pulso	0,99 (0,98 – 1,01)	0,392	-	-
Hipertensão	0,53 (0,24 – 1,19)	0,123	1,35 (0,54 – 3,38)	0,516
Diabetes mellitus	5,10 (1,70 – 15,3)	0,004	3,95 (1,27 – 12,3)	0,018
Colesterol total ≥ 200 mg/dL	0,52 (0,32 – 0,86)	0,010	0,74 (0,42 – 1,31)	0,303
LDL ≥ 160 mg/dL	0,69 (0,41 – 1,18)	0,175	1,00 (0,99 – 1,00)	0,410
HDL baixo‡	1,46 (0,86 – 2,47)	0,159	1,03 (0,57 – 1,84)	0,932
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL	1,23 (0,69 – 2,20)	0,489	-	-

* O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que apresentasse um valor $p < 0,20$ na análise univariada. † Idade do idoso no momento do recrutamento da coorte (entrada no estudo). ‡ HDL baixo refere-se a HDL-colesterol <40 mg/dL para homens e <50 mg/dL para mulheres. HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de 95% de confiança; B-ADL: Escala Bayer de Atividades da Vida Diária; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Considerações e Limitações

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas, sendo o pequeno tamanho amostral a principal delas. A validação externa é limitada, uma vez que a população do estudo é uma fração de uma coorte muito específica, descendentes de italianos em um único local, portanto, não representativa da população idosa brasileira. Outra limitação que pode ser considerada é a inclusão de idosos enfermos, ou seja, com restrições físicas no mesmo grupo de idosos com gasto energético semanal inferior a 4.000 kcal. Estes idosos foram considerados sedentários, apesar desta ser uma situação do momento da avaliação e de não refletir exatamente seu hábito de vida. Contudo, somente 5% da amostra encontrava-se enferma e sem possibilidades de realizar qualquer atividade física.

O aspecto mais original do nosso estudo é a população investigada, idosos com 80 anos ou mais, um grupo não incluído, frequentemente, em estudos observacionais e ensaios clínicos. Adicionalmente, informações sobre a relação entre os genótipos da APOE/fatores de risco cardiovasculares clássicos e a mortalidade nessa faixa etária, especialmente no Brasil, são escassas. Os resultados do nosso estudo acrescentam uma contribuição relevante, tanto para a prevenção quanto para o manejo, dos fatores de risco nesta população.

Conclusões

Considerando que a população está envelhecendo e o impacto dos fatores de risco tradicionais sobre os resultados pode não ser o mesmo que nas idades mais jovens, nossos resultados acrescentam uma contribuição relevante para a discussão sobre como controlar melhor os fatores de risco nessa população. Nosso estudo não evidenciou que idosos longevos portadores do alelo ε4 da APOE tivessem maior risco de morte que os portadores do genótipo de referência E3E3. De outra forma, a exposição a alguns fatores de risco relacionou-se de forma significativa à mortalidade geral na idade avançada, notavelmente, o tabagismo e o DM. Entretanto, a atividade física vigorosa e a PAS maior foram considerados como fatores de proteção.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através do provimento de Bolsa de doutorado GD.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Vivian L, Moriguchi EH;

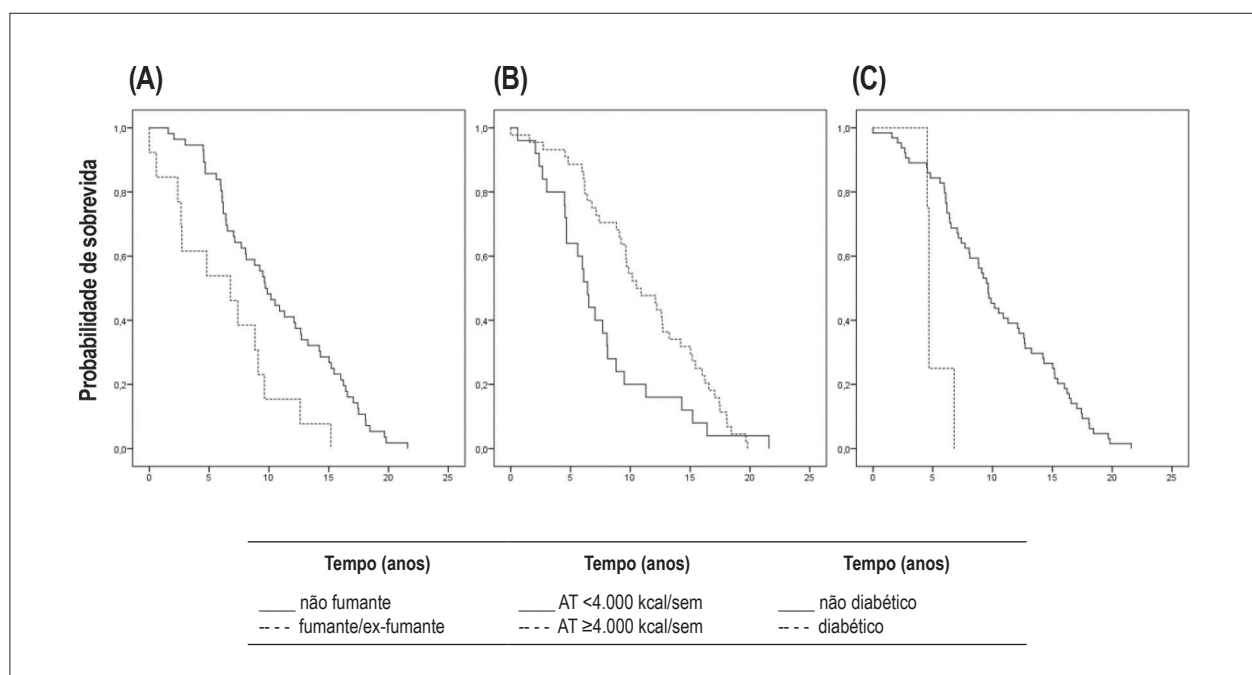


Figura 2 – Curvas de sobrevida dos fatores associados à mortalidade em idosos longevos: (A) tabagismo, (B) atividade física [AT] vigorosa e (C) diabetes mellitus.

Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vivian L, Bruscato NM, Werle BM, Carli W, Soares RAG, Santos PCJL, Moriguchi EH; Redação do manuscrito: Vivian L, Bruscato NM.

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Lilian Vivian pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

- World Health Organization.(WHO). Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. 2016. [Cited in 2019 Feb 10]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html. Accessed 5 June 2017.
- Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998;316(7147):1780-4.
- Poortvliet RK, de Ruijter W, de Craen AJ, Mooijaart SP, Westendorp RG, Assendelft WJ, et al. Blood pressure trends and mortality: the Leiden 85-plus Study. *J Hypertens*. 2013;31(1):63-70.
- Rastas S, Pirttilä T, Viramo P, Verkkoniemi A, Halonen P, Juva K, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):912-8.
- Weiss A, Beloosesky Y, Schmilovitz-Weiss H, Grossman E, Boaz M. Serum total cholesterol: A mortality predictor in elderly hospitalized patients. *Clin Nutr*. 2013;32(4):533-7.
- Gustafson DR, Mazzeo S, Ongaro F, Antuono P, Forloni G, Albani D, et al. Body mass index, cognition, disability, APOE genotype, and mortality: the "Treviso Longeva" Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(7):594-602.
- Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):837-44.
- Fraser GE, Shavlik DJ. Risk factors for all-cause and coronary heart disease mortality in the oldest-old. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med*. 1997;157(19):2249-58.
- Hashimoto T, Serrano-Pozo A, Hori Y, Adams KW, Takeda S, Banerji AO, et al. Apolipoprotein E, especially apolipoprotein E4, increases the oligomerization of amyloid β peptide. *J Neurosci*. 2012;32(43):15181-92.
- Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106-18.
- Berlau DJ, Corrada MM, Head E, Kawas CH. APOE epsilon2 is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest old. *Neurology*. 2009;72(9):829-34.
- Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2004;141(2):137-47.
- Wang CH, Zhou X. [Meta-analysis for relationship between apoE gene polymorphism and coronary heart disease]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2003;37(5):368-70.

Artigo Original

14. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. População residente, Município Veranópolis, Períodos 1994-1996-1998, Faixa etária 80 anos ou mais. Datasus. 1998. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/poprs.def>. Accessed 5 June 2018.
15. Schwanke CHA, da Cruz IB, Leal NF, Scheibe R, Moriguchi Y, Moriguchi EH. Analysis of the association between apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular risk factors in an elderly population with longevity Arq Bras Cardiol. 2002;78(6):561-70.
16. Alvim RO, Freitas SR, Ferreira NE, Santos PC, Cunha RS, Mill JC, Krieger JE, Pereira AC. APOE polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population. Lipids Health Dis. 2010 Nov; 9:128.
17. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) JAMA. 2014;311(5):507-20.
18. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization (Technical Report Series, 894); 1998.
19. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Prim Care. 1994;21(1):55-67.
20. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2015;38 Suppl:S8-S16.
21. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. Arq Bras Cardiol. 2013; doi: 10.5935/abc.2013S010.
22. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA, AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocr Pract. 2012;18 Suppl 1:1-78.
23. Steffens AA, Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Gus M, Fuchs FD. Incidence of hypertension by alcohol consumption: is it modified by race? J Hypertens. 2006;24(8):1489-92.
24. Schmidt-Trucksäss A, Huonker M, Halle M, Dickhuth HH, Sandrock M. [Effect of Physical Activity on the Arterial Wall]. Dtsch Z. Sportmed. 2008;59(9):200-5. http://www.zeitschrift-sportmedizin.de/fileadmin/content/archiv2008/heft09/schmidt_trucksass_908_.pdf.
25. Drygas W, Kostka T, Jegier A, Kuński H. Long-term effects of different physical activity levels on coronary heart disease risk factors in middle-aged men. Int J Sports Med. 2000;21(4):235-41.
26. Janssen I, Jolliffe CJ. Influence of physical activity on mortality in elderly with coronary artery disease. Med Sci Sports Exerc. 2006;38(3):418-23.
27. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc. 2000;32(9):S498-S516.
28. Folquito JC, Bustamante SE, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, Hototian SR, Jacob Filho W, Litvoc J, Bottino CM. The Bayer: Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(4):350-3.
29. Siest G, Pilot T, Régis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, Visvikis S. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. Clin Chem. 1995;41(8):1068-86.
30. Rui G, Cassader M, Gambino R, Alemanno N, Demichieli F, Pagano A, Veglia F, Pagano G. Apolipoprotein E allele frequencies in an Italian population: relation to age and lipid profile. Aging (Milano). 1995;7(4):185-9.
31. Kulmiski AM, Culminkaya I, Ukraintseva SV, Arbeev KG, Arbeeva L, Wu D, et al. Trade-off in the effects of the apolipoprotein E polymorphism on the ages at onset of CVD and cancer influences human lifespan. Aging Cell. 2011;10(3):533-41.
32. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Taufer M, Moriguchi EH. Apolipoprotein E genotype does not predict 9-year all-cause mortality in Brazilian older adults: the Bambuí Cohort Study. J Am Geriatr Soc. 2008;56(12):2366-8.
33. Petkeviciene J, Smalinskiene A, Luksiene DI, Jureniene K, Ramauskiene V, Klumbiene J, Lesauskaite V. Associations between apolipoprotein E genotype, diet, body mass index, and serum lipids in Lithuanian adult population. PLoS One. 2012;7(7):e41525.
34. Fuzikawa AK, Peixoto SV, Taufer M, Moriguchi EH, Lima-Costa MF. Association of ApoE polymorphisms with prevalent hypertension in 1406 older adults: the Bambuí Health Aging Study (BHAS). Braz J Med Biol Res. 2008;41(2):89-94.
35. Brown WJ, McLaughlin D, Leung J, McCaul KA, Flicker L, Almeida OP, Hankey GJ, Lopez D, Dobson AJ. Physical activity and all-cause mortality in older women and men. Br J Sports Med. 2012;46(9):664-8.
36. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ. 2016;353:i2156.
37. van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. J Hypertens. 2006;24(2):287-92.
38. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296(6626):887-9.
39. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. Lancet. 1999;353(9155):793-6.
40. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, Coope J, Gil-Extremadura B, Forette F, Nachev C, Potter J, Sever P, Staessen J, Swift C, Tuomilehto J. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. Drugs Aging. 2001;18(3):151-64.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

O Estilo de Vida dos Muito Idosos Importa

Lifestyle in the Very Elderly Matters

Fernando H. Y. Cesena¹

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação de Fatores de Risco Cardiovascular e Polimorfismo de APOE com Mortalidade em Idosos Longevos: Uma Coorte de 21 Anos

De acordo com as estimativas e projeções do relatório “Perspectivas da População Mundial: Revisão de 2019”, a expectativa de vida continuará a aumentar nos próximos 30 anos em todo o mundo, a porcentagem da população com 65 anos ou mais saltará de 9% em 2020 para 16% em 2050, e o número de pessoas com 80 anos ou mais triplicará até 2050.¹

A biologia do envelhecimento e dos genes envolvidos vem sendo estudada há muito tempo como base para a busca de terapias que possam mitigar processos relacionados ao envelhecimento, como demência e doenças cardiovasculares. Entre os múltiplos aspectos explorados, a pesquisa envolvendo a apolipoproteína E (apoE) assume particular relevância. A apoE é uma proteína de 299 aminoácidos sintetizada principalmente pelos hepatócitos. Como qualquer outra apolipoproteína, a apoE é um constituinte das lipoproteínas e, portanto, tem um papel no metabolismo lipídico. No plasma, a apoE é transportada principalmente por lipoproteínas ricas em triglicerídeos e funciona como mediadora da depuração de seus remanescentes pelo receptor da lipoproteína de baixa densidade. No cérebro, a apoE produzida *in situ* atua na redistribuição de lipídios para os neurônios, bem como na depuração de β -amiloide, muito conhecido por sua associação com a doença de Alzheimer.^{2,3}

Sabe-se que polimorfismos no gene APOE estão associados a processos patológicos. Três alelos comuns da APOE são descritos: o $\epsilon 2$ (o menos frequente), $\epsilon 3$ (o mais prevalente e considerado como o tipo selvagem ou “neutro”) e $\epsilon 4$. Com base nesses alelos, um indivíduo específico pode exibir um genótipo homozigoto (APOE $\epsilon 2/\epsilon 2$, APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$ ou APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$) ou heterozigoto (APOE $\epsilon 3/\epsilon 2$, APOE $\epsilon 4/\epsilon 2$ ou APOE $\epsilon 4/\epsilon 3$). A apoE2 e apoE4 diferem da apoE3 por uma única substituição de aminoácido. No entanto, esses polimorfismos modificam significativamente a estrutura e função da apoE.^{2,3}

A apoE é o principal fator genético que predispõe à doença de Alzheimer de início tardio. Em comparação com

a apoE3, a presença da apoE4 confere um maior risco de doença de Alzheimer, enquanto a apoE2 está associada a um risco menor. Grandes estudos de coorte também mostraram uma associação entre a apoE4 e um maior risco de doença cardiovascular aterosclerótica, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.^{2,3}

Nesse contexto, este número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia publica um artigo da coorte prospectiva de Veranópolis, investigando a relação entre o genótipo da APOE e a mortalidade em uma população pouco estudada, composta por indivíduos com 80 anos ou mais.⁴ Em um período muito longo de seguimento (de até 21 anos), os autores não detectaram diferença no risco de mortalidade entre os indivíduos APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$ em comparação com os participantes com APOE $\epsilon 3/\epsilon 4$.

O achado “negativo” foi possivelmente consequência da amostra altamente seletiva e do pequeno número de participantes (16 com o genótipo APOE $\epsilon 3/\epsilon 4$ e 53 com o genótipo APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$), o qual acarretou uma falta de poder do estudo para detectar pequenas diferenças. Em uma grande coorte da população geral dinamarquesa, apenas uma mínima diferença na mediana da sobrevivência associada a diferentes genótipos foi relatada (86,4 anos em portadores de $\epsilon 33$ e 85,9 anos em portadores de $\epsilon 43$).⁵ Além disso, entre os indivíduos de Veranópolis, ninguém tinha o genótipo APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$, que está associado à maior mortalidade.⁵

Por outro lado, mesmo com o número limitado de participantes, os autores foram capazes de detectar uma associação entre fatores de risco tradicionais e mortalidade geral. Essa foi a descoberta mais surpreendente do estudo. As análises ajustadas demonstraram efeitos deletérios claros do tabagismo e diabetes mellitus, e um poderoso efeito protetor da atividade física.⁴

Os resultados também apontam para uma relação inversa entre pressão arterial e mortalidade: cada aumento de 1 mmHg na pressão arterial sistólica foi associado a uma redução de 2% no risco de morte.⁴ Esse achado parece intrigante, uma vez que ensaios clínicos randomizados e controlados apoiam a redução intensiva da pressão arterial em pessoas idosas para prevenir eventos duros.⁶ A presença de fatores de confusão pode ser responsável por este achado, embora um efeito genuinamente prejudicial da redução excessiva da pressão arterial nesta população também seja possível.

O aumento do risco de morte associado ao diabetes mellitus no estudo de Veranópolis, embora não seja uma surpresa, destaca a importância de medidas voltadas para

Palavras-chave

Envelhecimento; Apolipoproteínas E; Estilo de Vida.

Correspondência: Fernando Cesena •

Hospital Israelita Albert Einstein
Avenida Brasil, 953. CEP 01431-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: fernando.cesena@einstein.br, cesenaf@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200586>

a prevenção da doença. Nesse sentido, intervenções no estilo de vida com restrição calórica na dieta e atividade física, bem como algumas opções farmacológicas (por exemplo, metformina), têm demonstrado prevenir ou retardar o desenvolvimento do diabetes.⁷

Os efeitos nocivos do tabagismo no estudo de Veranópolis são consistentes com outros relatos. Uma grande meta-análise de indivíduos com 60 anos ou mais de estudos de coorte prospectivos mostrou inequivocamente que o tabagismo é um forte fator de risco independente de eventos cardiovasculares, avançando a mortalidade cardiovascular em mais de cinco anos.⁸ Além disso, alguns anos de cessação do tabagismo foram suficientes para detectar um efeito benéfico na mortalidade cardiovascular, e esse benefício aumentou ao longo do tempo após a cessação.⁸

O estudo de Veranópolis mostrou que os idosos que se exercitam (gasto energético semanal de pelo menos 4.000 kcal) apresentam uma impressionante redução de 51% no risco de morte. Esse resultado é corroborado por várias outras publicações.⁹⁻¹³ Mesmo a atividade física de intensidade leve reduz a mortalidade em idosos. Em um estudo prospectivo da Espanha com um período de acompanhamento de 13 anos, os participantes (com 65 anos ou mais) no nível de atividade física de maior intensidade apresentaram o menor risco de mortalidade após ajuste para várias covariáveis. Aqueles com atividade física de intensidade leve tiveram um prognóstico melhor do que indivíduos sedentários.¹⁰ Da mesma forma, dados da *Women's Health Initiative* mostraram que mesmo a atividade física de intensidade leve reduz eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em mulheres com média de idade de 79 anos.^{11,12} As diretrizes recomendam atividade física com múltiplos componentes para idosos, combinando exercícios aeróbicos, de fortalecimento muscular e de equilíbrio, para promover

benefícios abrangentes à saúde, incluindo a prevenção de quedas. Se o indivíduo idoso não puder fazer atividade aeróbica de intensidade moderada devido a uma doença crônica, ele deve ser incentivado a ser tão fisicamente ativo quanto permitido por sua condição.¹⁴

As análises de dados observacionais sofrem com a possibilidade de viés introduzido pela falta de ajustes adequados e fatores de confusão desconhecidos, bem como causalidade reversa. Os indivíduos sedentários são mais propensos a desfechos adversos devido à falta dos efeitos benéficos da atividade física ou porque já apresentam condições mórbidas que os impedem de se exercitar? Não obstante, considerando os múltiplos estudos com ajustes apropriados para comorbidades e estado funcional, as evidências apontam para uma mensagem clara: o estilo de vida faz a diferença, mesmo em pessoas muito idosas.

Dito isso, as implicações para a comunidade médica e o médico assistente são diretas: a idade não deve ser uma barreira para a implementação de modificações no estilo de vida. Ao contrário, esforços devem ser feitos para criar e facilitar o acesso dos idosos a programas voltados para o estilo de vida, incluindo aqueles relacionados à cessação do tabagismo, atividade física, hábitos alimentares e bem-estar psicológico. Diretrizes podem ser desenvolvidas. Estratégias para envolver os idosos em atividades saudáveis devem ser estudadas. Novas tecnologias, como o uso de acelerômetro^{11,12} e plataformas de internet,¹⁵ podem ser utilizadas para otimizar os resultados. Os cuidadores e demais profissionais devem ser treinados para orientar a atividade física, reconhecendo os limites e peculiaridades desse subgrupo específico. Com ações multifacetadas, a modificação do estilo de vida pode ser um pilar essencial para reduzir a carga de doenças relacionadas ao envelhecimento nas próximas décadas.

Referências

1. Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations. World Population Prospects 2019. [Cited in 2020 01 June]. [Available from: <https://population.un.org/wpp/>].
2. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(9):501-18.
3. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(7):739-46.
4. Vivian L, Bruscati NM, Werle BM, Carli W, Soares RAG, Santos PC JL, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors and APOE Polymorphism with Mortality in the Oldest Old: A 21-Year Cohort Study. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(5):873-881.
5. Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype, and all-cause and cause-specific mortality in 105 949 individuals from a white general population cohort. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2813-24.
6. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-82.
7. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S32-S6.
8. Mons U, Müezziner A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015;350:h1551.
9. Almeida OP, Khan KM, Hankey GJ, Yeap BB, Colledge J, Flicker L. 150 minutes of vigorous physical activity per week predicts survival and successful ageing: a population-based 11-year longitudinal study of 12 201 older Australian men. *Br J Sports Med*. 2014;48(3):220-5.
10. Llamas-Velasco S, Villarejo-Galende A, Contador I, Lora Pablos D, Hernández-Gallego J, Bermejo-Pareja F. Physical activity and long-term mortality risk in older adults: A prospective population based study (NEDICES). *Prev Med Rep*. 2016;4:546-50.
11. LaMonte MJ, Buchner DM, Rillamas-Sun E, Di C, Evenson KR, Belletiere J, et al. Accelerometer-Measured Physical Activity and Mortality in Women Aged 63 to 99. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):886-94.

12. LaCroix AZ, Bellettiere J, Rillamas-Sun E, Di C, Evenson KR, Lewis CE, et al. Association of Light Physical Activity Measured by Accelerometry and Incidence of Coronary Heart Disease and Cardiovascular Disease in Older Women. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190419.
13. Martinez-Gomez D, Guallar-Castillon P, Garcia-Esquinas E, Bandinelli S, Rodríguez-Artalejo F. Physical Activity and the Effect of Multimorbidity on All-Cause Mortality in Older Adults. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(3):376-82.
14. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-8.
15. van Middelaar T, Beishuizen CRL, Guillemont J, Barbera M, Richard E, Moll van Charante EP, et al. Engaging older people in an internet platform for cardiovascular risk self-management: a qualitative study among Dutch HATICE participants. *BMJ Open*. 2018;8(1):e019683.



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

Exercício Aeróbico e Função Cardíaca de Murinos Expostos à Doxorubicina: uma Metanálise

Aerobic Exercise and Cardiac Function of Murines Exposed to Doxorubicin: a Meta-Analysis

Mariana Inocência Matos,^{1,2} Ercole da Cruz Rubini,^{1,2,3} Frederico de Oliveira Meirelles,^{1,2,3} Elirez Bezerra da Silva^{1,2}

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Grupo de Pesquisa em Ciências do Exercício e da Saúde,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade Estácio de Sá,³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: A cardiotoxicidade pode ser uma consequência do tratamento com doxorubicina (DOX).

Objetivos: Verificar o efeito do exercício aeróbico na prevenção da disfunção cardíaca de murinos expostos à DOX.

Método: Uma busca abrangente foi realizada em nove bases de dados, em dezembro de 2017. Estudos que avaliaram a função cardíaca de murinos expostos à DOX foram incluídos. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Na comparação entre 230 murinos submetidos a exercício aeróbico mais DOX e 222 controles (tratados somente com DOX), a fração de encurtamento mostrou uma melhora de 5,33% a favor do grupo experimental ($p = 0,0001$). A pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo também mostrou um aumento de 24,84 mmHg a favor do grupo de 153 murinos que realizaram exercício em comparação com o grupo controle de 166 murinos ($p = 0,00001$).

Conclusão: Estudos pré-clínicos incluídos nesta metanálise indicaram que o exercício é uma boa estratégia não farmacológica para preservar a função cardíaca pós-DOX. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):885-893)

Palavras-chave: Muridae; Exercício Físico; Antibacterianos; Doxorubicina; Metanálise.

Abstract

Background: Cardiotoxicity may be a consequence of treatments with doxorubicin (DOX).

Objectives: To investigate the effect of aerobic exercise on the prevention of cardiac dysfunction in murines exposed to DOX.

Method: A comprehensive search was conducted in 9 databases in December 2017. Studies that evaluated the cardiac function of murines exposed to DOX were included. The significance level adopted was 5%.

Results: In a comparison between 230 murines that underwent aerobic exercise plus DOX treatment and 222 control murines (DOX treatment only), fractional shortening showed an improvement of 5.33% in favor of the experimental group ($p = 0.00001$). Left ventricle developed pressure also showed an increase of 24.84 mm Hg in favor of the group of 153 murines that performed exercise in comparison to the control group of 166 murines ($p = 0.00001$).

Conclusion: Preclinical studies included in this meta-analysis indicated that exercise is a good nonpharmacological strategy for preserving post-DOX cardiac function. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):885-893)

Keywords: Muridae; Exercise; Anti-Bacterial Agents; Doxorubicin; Meta-Analysis.

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

Correspondência: Mariana Matos •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte - Rua São Francisco Xavier, 524, 9º andar.

CEP 20550-900, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: mariana.i.matos@gmail.com

Artigo recebido em 31/05/2019, revisado em 04/08/2019, aceito em 10/09/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190260>

Introdução

A quimioterapia expõe um novo panorama na oncologia, no qual a sobrevivência dos pacientes tem aumentado junto com a vulnerabilidade à cardiotoxicidade adquirida em tratamentos avançados.¹ Os efeitos da toxicidade gerada pelos agentes antineoplásicos usados no tratamento podem se manifestar imediatamente, durante a administração ou até anos depois.^{2,3} Entre os órgãos afetados, o coração merece atenção especial, já que a insuficiência cardíaca, muitas vezes adquirida após o tratamento químico, tem prognóstico igual ou pior quando comparada a cânceres localizados no fígado, intestino, bexiga, próstata, mama e ovário. Assim, tais complicações podem interromper o tratamento e comprometer a probabilidade de cura.⁴

A doxorubicina (DOX) é um agente quimioterápico eficiente na luta contra câncer de mama, tumores sólidos em crianças e linfomas agressivos.⁵ No entanto, estudos sugerem que a cardiotoxicidade da DOX promova uma diminuição na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A incidência de cardiomiopatias em pacientes tratados anteriormente ou em tratamento atual com DOX é de 3% a 26%, mas os dados sobre a prevalência ainda são escassos.⁶ A diminuição na FEVE pode iniciar com as primeiras doses de DOX e está relacionada à dose cumulativa. Doses abaixo de 550 mg/m² podem reduzir a probabilidade de cardiomiopatias.² Doses mais altas podem causar danos permanentes ao miocárdio, caracterizados por apoptose dos miócitos, que resulta em fibrose e consequente perda de função cardíaca.³

O estresse oxidativo potencializado pela DOX parece dar início a uma série de processos bioquímicos nas fibras do músculo cardíaco, que resultam em danos ao retículo sarcoplasmático e à mitocôndria, modificações funcionais e estruturais das miofibrilas e modificação do acoplamento de excitação-contracção e do fluxo de cálcio. Essas alterações levam à apoptose e, por fim, à perda da capacidade de regeneração do músculo cardíaco.⁷

Alguns dos benefícios do exercício são a melhora do funcionamento do sistema imunológico, a redução de atividade inflamatória e a atenuação dos efeitos metabólicos da imobilidade e da quimioterapia, que tornam o exercício uma excelente ferramenta não farmacológica para reduzir os efeitos tóxicos da DOX e ajudar a melhorar a qualidade de vida dos pacientes submetidos a tratamento.^{8,9} O potencial cardioprotetor do exercício contra a cardiotoxicidade parece estar ligado a diversos mecanismos moleculares, como produção antioxidante aumentada, regulação de sinalização pró-apoptótica, limitação da renovação de miócitos, modulação da atividade cardíaca da proteína quinase ativada por monofostato de adenosina (AMPK), regulação negativa da autofagia cardíaca, redução do acúmulo cardíaco de DOX, entre outros.¹⁰⁻¹²

Estudos sobre exercício e disfunção cardíaca causada por cardiotoxicidade de DOX em humanos ainda são limitados, mas há um número razoável de estudos pré-clínicos na literatura. Assim, esta metanálise foi realizada com estudos pré-clínicos e, até onde sabemos, é a primeira sobre o assunto. O objetivo foi verificar os efeitos de exercício aeróbico na função cardíaca de murinos expostos a DOX.

Métodos

Critérios de Inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) com modelos de murinos que realizaram exercício aeróbico antes, durante e após a exposição à DOX, comparados com o grupo controle. A função cardíaca deveria ter sido medida pela fração de encurtamento ($\Delta D\%$) e pela pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (PDVE).

Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos com delineamentos diferentes dos ECRs, estudos em que o grupo de exercício experimental usou medicamento concomitante, estudos com humanos ou estudos sem média e desvio padrão dos resultados relativos à $\Delta D\%$ e PDVE.

Busca

A busca foi conduzida em dezembro de 2017 nas bases de dados digitais MEDLINE, LILACS, CENTRAL Cochrane, PEDro, CINAHL, ScienceDirect, SPORTDiscus, Scopus e Web of Science. Os descritores cardiotoxicidade, câncer, doxorubicina, exercício e todos os sinônimos presentes nas bases de dados Medical Subject Headings e Descriptors in Health Sciences foram utilizados na busca.

Dados Extraídos dos Estudos

Os tipos de exercícios, os protocolos de treinamento, as dosagens de infusões de DOX, as formas de aplicação, os períodos de exposição ao fármaco, os resultados da $\Delta D\%$ e da PDVE (mmHg) e o tamanho das amostras utilizadas foram extraídos dos estudos selecionados para revisão.

Para a análise da função cardíaca *in vivo*, foi considerada a $\Delta D\%$ do ventrículo esquerdo medida por ecocardiografia e Doppler. A $\Delta D\%$ é um dos principais parâmetros a serem monitorados em pacientes expostos a terapias cardiotoxícas, já que é uma medida indicativa da função sistólica do ventrículo esquerdo.^{13,14}

Uma avaliação da PDVE através de um transdutor posicionado no ventrículo esquerdo (VE), baseada no modelo de isolamento cardíaco de Langendorff, é comum nesses estudos. Assim, a análise *ex vivo* também foi considerada para verificar a capacidade de contracção do VE.¹⁵

Análise da Qualidade Metodológica

Um avaliador independente analisou o risco de viés em cada estudo incluído na metanálise através da ferramenta da Cochrane Collaboration para determinar o risco de viés em ensaios clínicos randomizados (2005-2007), disponível para download em <http://www.cochrane-handbook.org>. Seguindo as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,¹⁶ foi usada a abordagem GRADE através do GRADEproGDT, disponível em <https://grade.pro.org/>, para analisar o nível de evidências para cada desfecho ($\Delta D\%$ e PDVE).

Análise Estatística

O programa Review Manager v. 5.3, com desfecho contínuo, método estatístico de variância inversa, análise por modelo de efeitos aleatórios, medida de efeito por diferença da média e intervalo de confiança (IC) de 95%, foi usado para os estudos, para a metanálise e para ordenar os estudos por peso. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

As etapas realizadas na busca dos manuscritos estão descritas no diagrama da Figura 1. Entre os nove estudos selecionados para análise, sete apresentaram resultados de $\Delta D\%$ e quatro apresentaram resultados de PDVE. Apenas dois estudos apresentaram as duas variáveis analisadas.

O estudo de Hydock et al.¹⁹ (2012) testou dois protocolos de injeção de DOX diferentes. Assim, foi dividido em duas análises, nomeadas “a” e “b”. Para verificar a influência do hormônio feminino na cardiotoxicidade induzida por DOX, o estudo de Calvé et al.,²⁰ foi dividido em “a”, com ratos em condições normais, e “b”, com ratos ovariectomizados. Em uma análise com dois protocolos de exercício diferentes, o estudo de Jensen et al. (2013)²² foi dividido em “a”, em que os ratos foram submetidos ao protocolo de esteira progressiva, e “b”, em que o grupo tinha acesso livre à roda de corrida. Para entender melhor os resultados e as comparações, Lien et al.,²⁴ (2015) conduziram quatro estudos (“a”, “b”, “c” e “d”), de acordo com o número de grupos ativos (Tabelas 1 e 2).

Os resultados da $\Delta D\%$, da PDVE e da I^2 desta metanálise são mostrados nas Figuras 2 e 3.

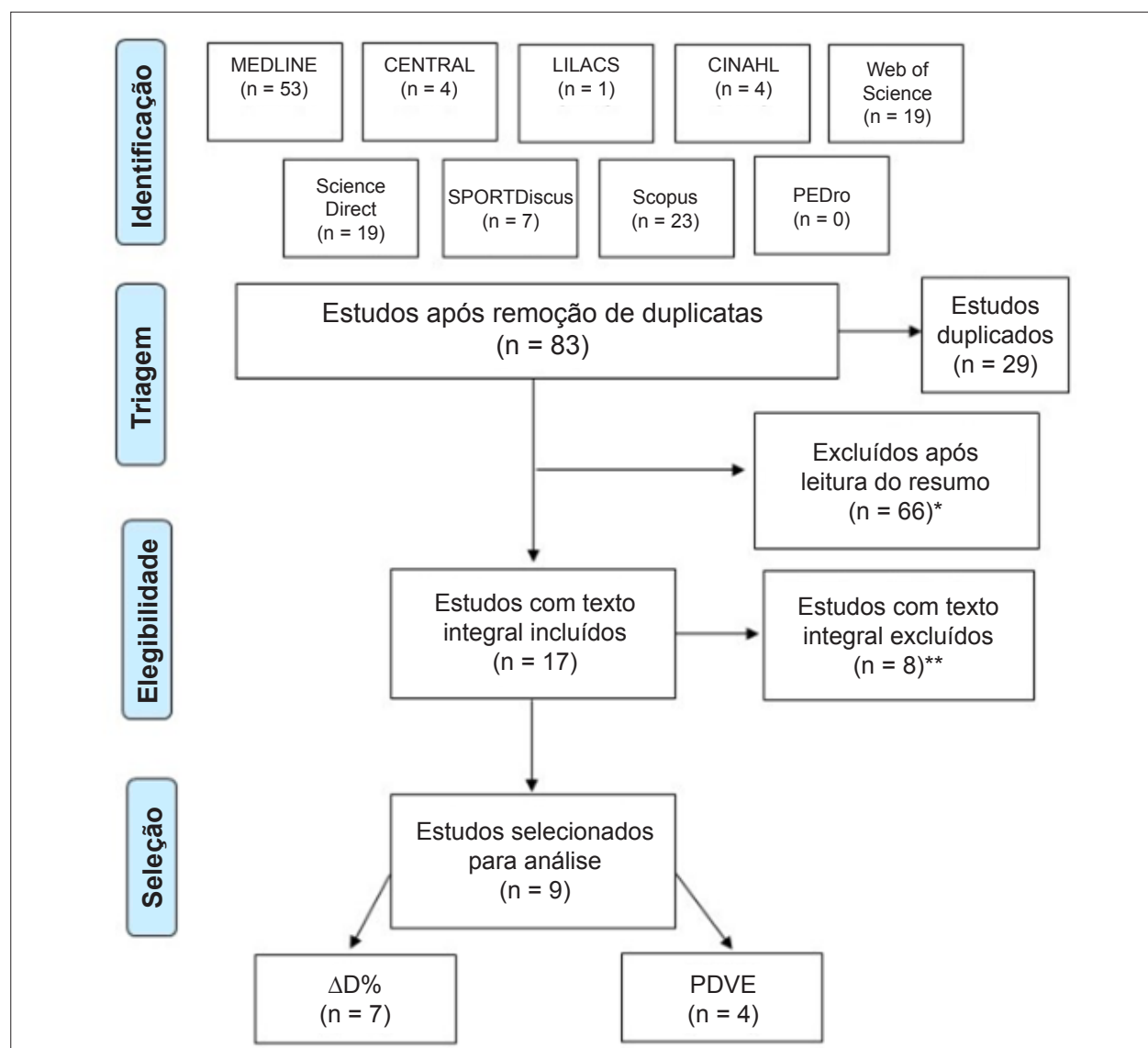


Figura 1 – Diagrama de fluxo dos estudos (Prisma, 2009)¹⁸. *Estudos excluídos por não atenderem aos critérios de exclusão. **Estudos excluídos pelo uso concomitante de medicamento no grupo experimental, inclusão de seres humanos e/ou ausência de média e desvio padrão para a resposta da função cardíaca. $\Delta D\%$: fração de encurtamento; PDVE: pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo.

Tabela 1 – Resumo dos estudos selecionados para a variável fração de encurtamento ($\Delta D\%$) do ventrículo esquerdo.

Autor (ano)	Tipo de exercício	Protocolo de intervenção	Injeção de DOX	Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo ($\Delta D\%$)			
				Controle + DOX		Exercício aeróbio + DOX	
				n	$\bar{X}$ DP	n	$\bar{X}$ DP
Hayward et al. (2012) ¹⁸	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 10 semanas	2 mg/kg por 7 dias Total = 14 mg/kg durante o exercício	15	52 $\pm$ 38	17	61 $\pm$ 29
Hydock et al. (2012) (a) ¹⁹	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 10 semanas	1 mg/kg por 15 dias Total = 15 mg/kg durante o exercício	15	45 $\pm$ 3	9	46 $\pm$ 4
Hydock et al. (2012) (b) ¹⁹	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 10 semanas	2,5 mg/kg semanalmente por 6 semanas Total = 15 mg/kg durante o exercício	10	52 $\pm$ 5	10	61 $\pm$ 4
Calvé et al. (2012) (a) ²⁰	Aeróbio Nado	1 h/dia Total: 4 semanas	3 mg/kg no 26º dia de vida pré-exercício	8	53,1 $\pm$ 3,8	8	49,5 $\pm$ 2,2
Calvé et al. (2012) (b) ²⁰	Aeróbio Nado	1 h/dia Total: 4 semanas	3 mg/kg no 26º dia de vida pré-exercício	8	47 $\pm$ 2,1	8	51,6 $\pm$ 1,7
Dolinsky et al. (2013) ²¹	Aeróbio Esteira	10-18 m/min 5 dias/semana Total: 8 semanas	8 mg/kg por semana por 4 semanas Total = 32 mg/kg pré-exercício	8	23,8 $\pm$ 1,0	8	28,0 $\pm$ 0,7
Jensen et al. (2013) (a) ²²	Aeróbio Esteira	13-30 min/m 5º-18º 20-60 min/dia 5 dias/semana Total: 10 semanas	10 mg/kg dose única pós-exercício	8	50,47 $\pm$ 2,77	4	61,60 $\pm$ 7,28
Jensen et al. (2013) (b) ²²	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 10 semanas	10 mg/kg dose única pós-exercício	8	50,47 $\pm$ 2,77	7	58,3 $\pm$ 4,33
Parry et al. (2015) ²³	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 11 semanas	12 mg/kg dose única pós-exercício	6	59 $\pm$ 6†	4	63 $\pm$ 4†
Lien et al. (2015) (a) ²⁴	Aeróbio Esteira	18-24 m/min Total: 5 dias	10 mg/kg dose única pós-exercício	10	48 $\pm$ 4	10	56 $\pm$ 4
Lien et al. (2015) (b) ²⁴	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 5 dias	10 mg/kg dose única pós-exercício	10	48 $\pm$ 4	10	51 $\pm$ 5
Lien et al. (2015) (c) ²⁴	Aeróbio Esteira	18-24 m/min Total: 5 dias	15 mg/kg dose única pós-exercício	13	39 $\pm$ 6	13	48 $\pm$ 5
Lien et al. (2015) (d) ²⁴	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 5 dias	15 mg/kg dose única pós-exercício	13	39 $\pm$ 6	12	45 $\pm$ 3

DOX: doxorrubicina; $\bar{X}$: média; DP: desvio padrão; †: medidas feitas no 5º dia após a injeção de DOX; (a), (b), (c), (d) são subdivisões dos estudos de Hydock et al.¹⁹ (2012), Calvé et al.²⁰ (2012), Jensen et al.²² (2013) e Lien et al.²⁴ (2015).

Tabela 2 – Resumo dos estudos selecionados para a variável pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (PDVE), mmHg

Autor (ano)	Tipo de exercício	Protocolo de intervenção	Injeção de DOX	Pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (PDVE), mmHg			
				Controle + DOX		Exercício aeróbio + DOX	
				n	$\bar{X}$ DP	n	$\bar{X}$ DP
Chicco et al. (2005) ²⁵	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 8 semanas	10- μ M dose única pós-exercício	7	30,5 $\pm$ 1,4	7	50,1 $\pm$ 7,7
Chicco et al. (2006) ²⁶	Aeróbio Esteira	15-27 m/min 0°-5° 20-60 min/dia 5 dias/semana Total: 12 semanas	15 mg/kg dose única pós-exercício	15	46 $\pm$ 9	15	84 $\pm$ 7
Hayward et al. (2012) ¹⁸	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 10 semanas	2 mg/kg por 7 dias Total = 14 mg/kg durante o exercício	22	91 $\pm$ 15 $\uparrow$	22	121 $\pm$ 12 $\uparrow$
Jensen et al. (2013) (a) ²²	Aeróbio Esteira	13-30 min/m 5°-18 m 20-60 min/dia 5 dias/semana Total: 10 semanas	10 mg/kg dose única pós-exercício	14	70 $\pm$ 3 $\uparrow\uparrow$	10	93 $\pm$ 3 $\uparrow\uparrow$
Jensen et al. (2013) (b) ²²	Aeróbio Roda de corrida	Acesso livre 24 h/dia Total: 10 semanas	10 mg/kg dose única pós-exercício	14	70 $\pm$ 3 $\uparrow\uparrow$	10	89 $\pm$ 2 $\uparrow\uparrow$

DOX: doxorubicina; $\bar{x}$: média; DP: desvio padrão; (a) e (b) são subdivisões de Jensen et al.²² (2013); $\uparrow$: medida feita com 300 batimentos por minuto; $\uparrow\uparrow$: medida feita no 9° dia após a injeção de DOX.

O risco de viés dos estudos e o nível de evidência da metanálise são mostrados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Discussão

No presente estudo, a disfunção cardíaca resultante do uso de DOX foi avaliada através de Δ D% e PDVE (mmHg), que estão relacionadas à função sistólica do ventrículo esquerdo. A metanálise dos resultados de 230 murinos submetidos a exercício aeróbio mais DOX e de 222 controles (tratados somente com DOX) mostrou uma melhora na Δ D% de 5,33 ($p = 0,00001$) nos murinos que realizaram exercício aeróbio (Figura 2). Da mesma forma, a metanálise dos resultados de 153 murinos submetidos a exercício aeróbio mais DOX e dos 166 controles (tratados somente com DOX) mostrou um aumento na PDVE de 24,84 mmHg ($p = 0,00001$) nos murinos que realizaram exercício aeróbio (Figura 3). Resumidamente, a prática de exercício aeróbio contribuiu para a melhora da função sistólica, ou seja, para a diminuição da disfunção cardíaca causada pelo uso de DOX.

A toxicidade das antraciclina causa disfunção grave em todos os tecidos musculares. No entanto, as células do músculo cardíaco parecem acumular maiores quantidades de DOX do que as células dos músculos liso e esquelético.²⁷ Por isso, a detecção precoce dos fatores de risco cardiovascular, a monitorização cuidadosa dos parâmetros das funções diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo

e a medição da FEVE e da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo devem ser realizadas periodicamente em pacientes submetidos a quimioterapia para evitar a perda permanente de função do músculo cardíaco devido à cardiotoxicidade.²⁸

O exercício aeróbio parece promover a liberação dos antioxidantes, protegendo, assim, a fibra cardíaca de danos causados pela liberação excessiva de espécies reativas de oxigênio após a exposição à DOX.²⁹⁻³² Esse efeito oxidativo antiestresse é percebido quando o exercício é realizado sistematicamente, antes ou depois da exposição ao fármaco.³³ Embora as células tenham um sistema antioxidante endógeno, os cardiomiócitos têm uma capacidade de ativação desse sistema muito baixa quando comparados com células de outros tecidos.^{34,35} Assim, o exercício aeróbio tem se mostrado uma boa estratégia não farmacológica para combater a cardiotoxicidade.³⁶

Em seres humanos, a prática regular de exercício aeróbio de três a quatro vezes por semana por 40 minutos, com atividades de intensidade moderada a extrema, parece ter efeito direto na prevenção de doenças cardiovasculares independentemente de outros fatores de risco, além de contribuir para taxas mais baixas de mortalidade cardíaca.^{37,38} Essa frequência de exercícios também afeta a produção de radicais livres, o que protege pacientes treinados dos efeitos crônicos gerados pelo estresse oxidativo de atividades físicas diárias.³⁹

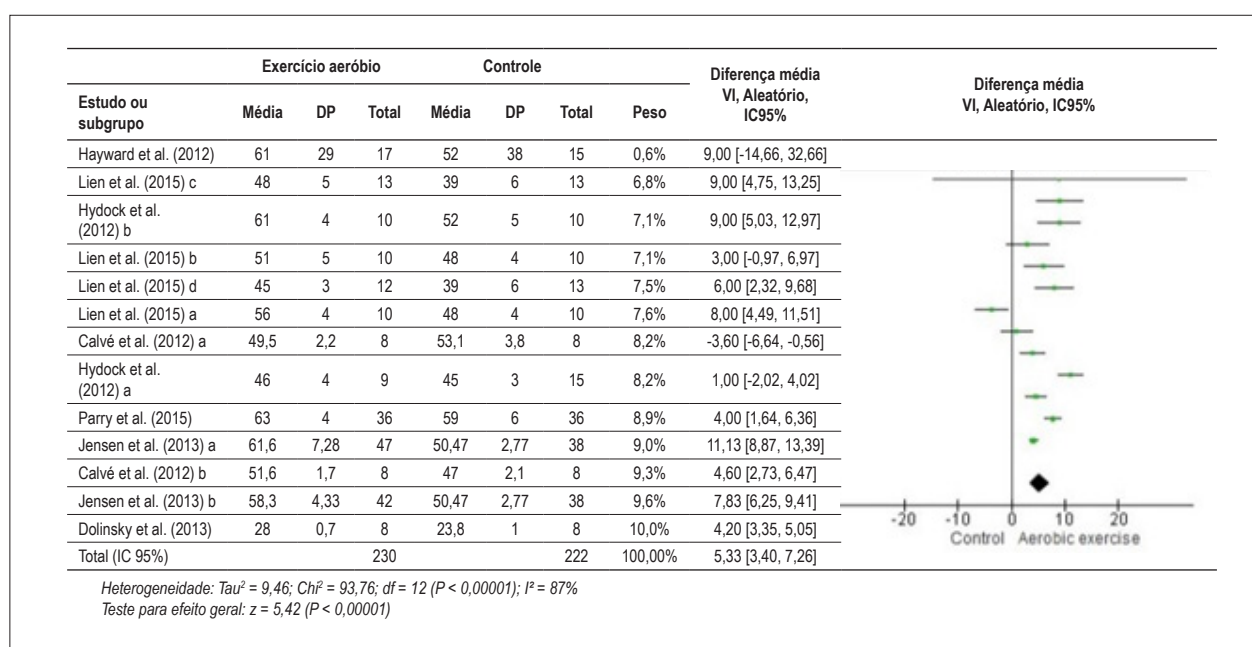


Figura 2 – Gráfico de floresta dos estudos com murinos expostos à DOX que compararam a $\Delta D\%$ de um grupo que realizou exercício aeróbio à de um grupo controle sedentário. DP: desvio padrão; DOX: doxorrubicina; $\Delta D\%$: fração de encurtamento; VI: variância inversa; IC: intervalo de confiança.

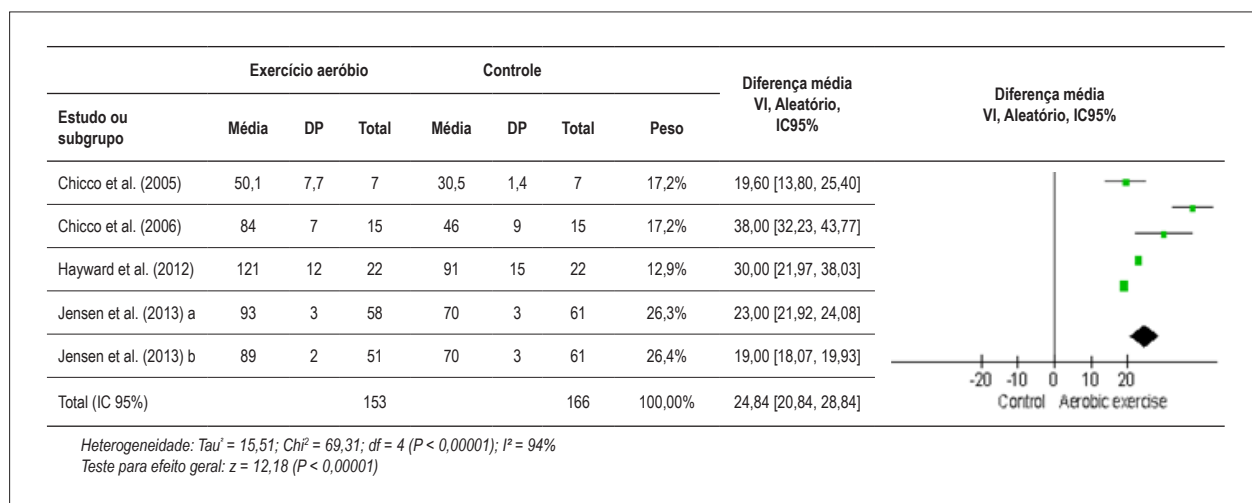


Figura 3 – Gráfico de floresta dos estudos com murinos que compararam a PDVE de um grupo que realizou exercício aeróbio à de um grupo controle sedentário. DP: desvio padrão; PDVE: pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo; VI: variância inversa; IC: intervalo de confiança.

Um estudo metaepidemiológico mostrou que a intervenção com exercício aeróbio tem efeito similar ao de fármacos como betabloqueadores e inibidores de enzima de conversão da angiotensina nas taxas de mortalidade e prevenção secundária em pacientes com doenças coronárias, reabilitação de acidente vascular cerebral e tratamento de insuficiência cardíaca.⁴⁰ Assim, é importante considerar o tratamento não farmacológico com exercícios para pacientes expostos a intervenções que acentuam o risco de doenças cardiovasculares, como a quimioterapia.

Outro aspecto positivo do exercício está relacionado à fadiga, a qual, além de ser um sintoma primário de muitos eventos cardíacos, é comum em pacientes expostos a quimioterapia. Puetz, Beasman e O'Connor⁴¹ concluíram, em uma metanálise, que programas de exercício para reabilitação cardíaca são associados à percepção de aumento de energia e diminuição de fadiga.⁴¹

Os resultados encontrados nesta metanálise a favor do grupo submetido a exercícios aeróbios mais DOX são fortalecidos pelos achados de revisões sistemáticas prévias

Tabela 3 – Ferramenta para avaliação de risco de viés da Cochrane Collaboration

Autor (ano)	Randomização	Ocultação da randomização	Cegamento dos participantes*	Cegamento dos avaliadores*	Desfechos incompletos	Relato seletivo de desfechos	Outras fontes de viés	Risco de viés
Chicco et al. (2005) ²⁵	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Chicco et al. (2006) ²⁶	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Hayward et al. (2012)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Hydock et al. (2012) ¹⁸	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Calvé et al. (2012) ²⁰	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Jensen et al. (2013) ²²	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Dolionsky et al. (2013) ²¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Parry et al. (2015) ²³	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Lien et al. (2015) ²⁴	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

* Os itens referentes à randomização e ao cegamento da amostra foram considerados como tendo baixo risco de viés mesmo quando não estava explícito no ensaio clínico randomizado, já que estudos com modelos de murinos neutralizam esses vieses.

Tabela 4 – Ferramenta GRADE para análise do nível de evidência.

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Exercício aeróbio	Controle	Relativo (IC95)	Absoluto (IC95%)		
Fração de encurtamento (avaliada com ecocardiografia e Doppler)												
13	ensaios randomizados	não grave	não grave	muito grave ^a	não grave	nenhum	230	222	-	média 5,33% maior (3,4 a 7,26)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (avaliada com transdutor de pressão)												
5	ensaios randomizados	não grave	não grave	muito grave ^a	não grave	nenhum	153	166	-	média 24,84 mmHg maior (20,84 a 28,84)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; a: estudos com animais são considerados como evidência indireta.

sobre o mesmo assunto, que mostraram que a capacidade do exercício aeróbio de prevenir e combater a cardiotoxicidade gerada pela exposição à DOX parece estar bem estabelecida em estudos com animais.^{42,43} No entanto, os mecanismos desse efeito ainda não foram completamente elucidados.^{44,45}

Em uma revisão sobre os efeitos de exercício físico na resposta cardiovascular de pacientes com câncer de mama, Sturgeon et al.⁴⁶ revelaram uma falta de estudos focados em cardiotoxicidade em humanos. Eles apontaram que, apesar de poucos estudos pré-clínicos indicarem uma diminuição na frequência cardíaca em repouso e na pressão arterial em pacientes que praticam exercício aeróbio durante e após a quimioterapia, esses parâmetros não são suficientes para indicar boa função cardíaca. Kirkham et al.⁴⁷ no entanto, em um estudo recente de prova de conceito com pacientes com câncer de mama, encontraram resultados favoráveis na avaliação da função sistólica do grupo que praticou apenas uma sessão de

exercício aeróbio de corrida na esteira de intensidade vigorosa até 24 horas antes do tratamento com DOX.

Limitações

Para ambos os desfechos, a inconsistência entre os estudos foi bastante alta, com $I^2 = 87\%$ ($p = 0,00001$) para $\Delta D\%$ e $I^2 = 94\%$ ($p = 0,00001$) para PDVE (Figuras 2 e 3). Tal inconsistência pode estar relacionada à variação ampla nos tipos de exercícios, nos protocolos de intervenção e na dosagem de DOX utilizada (Tabelas 1 e 2). Por isso, a análise de efeitos aleatórios dos resultados foi escolhida. No entanto, o resultado final obtido não parece ter sido afetado por essa grande heterogeneidade. Por exemplo, dos quatro estudos com maior peso para $\Delta D\%$, dois realizaram exercício antes da DOX e dois após a DOX, os protocolos variaram de 4 a 10 semanas e a dose total de DOX variou de 3 mg/kg a 32 mg/kg. Assim, não é possível concluir quais foram os melhores protocolos.

Esses achados dos estudos pré-clínicos fornecem apenas evidência indireta em relação à prática clínica. Assim, a ferramenta GRADE teve diminuição de dois níveis no item evidência indireta, o que resultou em um baixo nível de evidência para as variáveis verificadas.

Conclusão

Esta metanálise mostrou que, em estudos com murinos expostos à DOX, o exercício aeróbio antes, durante ou depois da exposição, realizado em uma sessão única ou por até 3 meses, é uma boa estratégia para a manutenção da função do ventrículo esquerdo. Os estudos pré-clínicos mostraram que, nesse estágio da pesquisa, o exercício é uma boa estratégia não farmacológica para preservar a função cardíaca contra danos causados pela cardiotoxicidade por DOX.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Matos MI, Rubini EC, Meireles FO,

Silva EB; Obtenção de dados: Matos M; Análise estatística: Silva EB; Redação do manuscrito: Matos MI, Rubini EC, Meireles FO.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

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

Referencias

- Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MDP, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):01-52.
- Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31.
- Carver JR, Shapiro CL, Andrea Ng, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3991-4008.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-22.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004;56(2):185-229.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287-306.
- Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer. *Circulation*. 2011;124(5):642-50.
- Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009 Oct;339:b3410.
- Ashrafi J, Roshan VD. Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against DOX-induced cardiotoxicity? An experimental controlled protocol in rats. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(8):4025-30.
- Lyon AR, Habibian M. Break a sweat to reduce cardiotoxicity-the benefits of exercise training during anthracycline chemotherapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(3):301-4.
- Chen JJ, Wu PT, Middlekauff HR, Nguyen KL. Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;312(2):H213-22.
- Kouzi SA, Uddin MN. Aerobic exercise training as a potential cardioprotective strategy to attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19(3):399-410.
- Costa MP, Castier MB, Salgado CG. Role of echocardiograms for evaluating cardiotoxicity in breast cancer treatment. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(6):382-6.
- Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias Jr W, et al. Diretriz para indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82, 11-34.
- Cesaretti MLR, Ginoza M, Ribeiro AB, Kohlmann Jr O. Systemic hemodynamic and left ventricular function of diabetic-induced hypertensive rats. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(9):842-51.
- Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2008.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 July 21;339:b2700.
- Hayward R, Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Schneider CM. Exercise training mitigates anthracycline induced chronic cardiotoxicity in a juvenile rat model. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):149-54.
- Hydock DS, Lien CY, Jensen BT, Parry TL, Schneider CM, Hayward R. Rehabilitative exercise in a rat model of doxorubicin cardiotoxicity. *Exp Biol Med*. 2012;237(12):1483-92.
- Calvé A, Haddad R, Barama SN, Meilleur M, Sebag IA, Chalifour LE. Cardiac response to doxorubicin and dexrazoxane in intact and ovariectomized young female rats at rest and after swim training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(10):H2048-57.
- Dolinsky VW, Rogan KJ, Sung MM, Zordoky BN, Haykowsky MJ, Young ME, et al. Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305(2):E243-53.

22. Jensen BT, Lien CY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Exercise mitigates cardiac doxorubicin accumulation and preserves function in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(3):263-9.
23. Parry TL, Hayward R. Exercise training does not affect anthracycline antitumor efficacy while attenuating cardiac dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(6):R675-83.
24. Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Hayward R. Short-term exercise training attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity. *J Physiol Biochem*. 2015;71(4):669-78.
25. Chicco JA, Schneider CM, Hayward R. Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:424-31.
26. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(2):182-9.
27. Hayward R, Hydock D, Gibson N, Greufe S, Bredahl E, Parry T. Tissue retention of doxorubicin and its effects on cardiac, smooth, and skeletal muscle function. *J Physiol Biochem*. 2013;69(2):177-87.
28. Margarida C, Duarte-Rodrigues J, Campelo M. Cardiotoxicity in anthracycline therapy: prevention strategies. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(6):359-71.
29. Ascensão A, Magalhães J, Soraes J, Ferreira R, Neuparth M, Marques F, et al. Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *Int J Cardiol*. 2005;100(3):451-60.
30. Ascensão A, Magalhães J, Soraes J, Ferreira R, Neuparth M, Marques F, et al. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced in vivo mitochondrial pathology and reduces the development of cardiac apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(2):H722-31.
31. Ascensão A, Magalhães J, Soares J, Ferreira R, Neuparth M, Marques F, et al. Endurance exercise training attenuates morphological signs of cardiac muscle damage induced by doxorubicin in male mice. *Basic Appl Myol*. 2006;16(1):27-35.
32. Ashrafi J, Roshan VD, Mahjoub S. Cardioprotective effects of aerobic regular exercise against doxorubicin-induced oxidative stress in rat. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2012;6(31):2380-8.
33. Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Mariani D, Rizo-Roca D, Padrão AI, Rocha-Rodrigues S, et al. Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. *Mitochondrion*. 2015 Jan;20:22-33.
34. Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol*. 1999;57(7):727-41.
35. Kirkham AA, Margot KD. Exercise prevention of cardiovascular disease in breast cancer survivors. *J Oncol*. 2015;2015:917606.
36. Ashrafi J, Roshan VD. Pretreatment effect of running exercise on HSP70 and DOX-induced cardiotoxicity. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5849-55.
37. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl):S76-99.
38. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren WM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012;19(4):403-88.
39. Leaf DA, Kleinman MT, Hamilton M, Deitrick RW. The exercise-induced oxidative stress paradox: the effects of physical exercise training. *Am J Med Sci*. 1999;317(5):295-300.
40. Naci H, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ*. 2013 Oct 01;347:f5577.
41. Puetz TW, Beasman KM, O'Connor PJ. The effect of cardiac rehabilitation exercise programs on feelings of energy and fatigue: a meta-analysis of research from 1945 to 2005. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(6):886-93.
42. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000665.
43. Wonders KY, Reigle BS. Trastuzumab and doxorubicin-related cardiotoxicity and the cardioprotective role of exercise. *Integr Cancer Ther*. 2009;8(1):17-21.
44. Chen B, Peng X, Pentassuglia L, Lim CC, Sawyer DB. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2007;7(2):114-21.
45. Maia TN, Araujo GBRD, Teixeira JAC, Alves Jr ED, Dias KP. Cardiotoxicity of doxorubicin treatment and physical activity: a systematic review. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(1):70-80.
46. Sturgeon KM, Ky B, Libonati JR, Schmitz KH. The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during, and after treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(2):219-26.
47. Kirkham AA, Shave RE, Bland KA, Bovard JM, Eves ND, Gelmon KA, et al. Protective effects of acute exercise prior to doxorubicin on cardiac function of breast cancer patients: a proof-of-concept RCT. *Int J Cardiol*. 2017;245:263-70.



Metanálise Pré-clínica: Outro Tijolo na Parede

Pre-Clinical Meta-Analysis: Another Brick in the Wall

Amanda Gomes Pereira,¹ André Monti Garzesi,¹ Sergio Alberto Rupp Paiva,² Bertha Furlan Polegato²

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu,¹ Botucatu, SP - Brasil

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu - Clínica Médica,² Botucatu, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Exercício Aeróbico e Função Cardíaca de Murinos Expostos à Doxorubicina: uma Metanálise

Atualmente, a revisão sistemática e a metanálise são consideradas o nível 1 de evidência científica, sendo amplamente utilizadas em epidemiologia e na medicina baseada em evidências. O termo metanálise vem do grego e significa "avaliação de análises", referindo-se a sua definição como "análise estatística de uma grande coleção de resultados de análises de estudos individuais com o objetivo de integrar os achados" proposta pelo estatístico Gene V. Glass em 1976.¹

Apesar das semelhanças, é importante notar que metanálise e a revisão sistemática não são sinônimos. A metanálise é frequentemente, mas nem sempre, precedida por uma revisão sistemática, que visa reunir estudos semelhantes que atendam aos critérios de elegibilidade de abordagem rígida para responder a uma questão de pesquisa específica, enquanto a metanálise integra os resultados dos estudos incluídos através de técnicas estatísticas.^{2,3}

Basicamente, quando conduzida de forma adequada, a grande vantagem de uma meta-análise é o poder estatístico substancialmente aumentado, que fornece uma estimativa precisa do tamanho do efeito de um conjunto de estudos, sendo considerada a melhor evidência disponível.⁴ Além disso, ela pode ser aplicável a amplo espectro de tópicos, incluindo biomarcadores, fatores genéticos, diagnóstico e tratamento.^{4,5}

Por outro lado, as principais críticas às metanálises dizem respeito à heterogeneidade entre os estudos e ao viés de publicação, ambos comprometendo a robustez e a validação dos resultados.⁶ É inevitável que haja diversidade de desenhos, intervenções, exposições e resultados em uma coleção de estudos; no entanto, é essencial quantificar a extensão da heterogeneidade realizando abordagens estatísticas, como análise de sensibilidade, subgrupo ou regressão.⁴ Além disso, o "file drawer problem" (ou o "problema da gaveta de arquivo") ou seja, estudos menores ou com resultados negativos ou não significativos tendem a permanecer não publicados, e isso pode superestimar o grau do efeito real levando ao viés

de publicação. Podemos avaliar o viés de publicação em metanálise utilizando método de amostra denominado gráfico de funil (*funnel plot*) ou outro método estatístico, como o teste de regressão de Egger método *Trim-and-Fill*, a depender do caso, também disponível para este propósito.^{3,7-9}

Tradicionalmente, as meta-análises são realizadas com dados de estudos em humanos. Entretanto, nos últimos anos, a utilização de metanálises de estudos pré-clínicos tem se tornado mais frequente. Várias razões estão relacionadas à falta de estudos clínicos sobre um assunto específico, especialmente quando se trata de tópicos que não são possíveis de serem investigados em humanos, enquanto alguns modelos animais já são bem padronizados.¹⁰

Neste sentido, edição recente dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia publicou interessante metanálise sobre o efeito do exercício aeróbico na prevenção de disfunção cardíaca em murinos expostos à doxorubicina.¹¹ Novos conhecimentos nessa área são sempre bem-vindos, uma vez que a cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina é uma das principais consequências graves de seu uso e, atualmente, as terapias para prevenir ou atenuar a cardiotoxicidade são escassas e ineficazes.

Em resumo, os autores demonstraram que a prática de exercícios aeróbicos contribuiu para melhorar a pressão desenvolvida e a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo em murinos com disfunção cardíaca causada pelo tratamento com doxorubicina. Certamente, é uma conclusão muito importante, pois o exercício aeróbico pode ser uma boa estratégia não farmacológica para prevenir, atenuar ou tratar a cardiotoxicidade, uma vez que não tem (ou tem mínimos) efeitos colaterais, além de poder trazer benefícios adicionais para a saúde humana.

Vale ressaltar que os estudos em animais são frequentemente pequenos e inerentemente heterogêneos e, portanto, são obrigados a seguir abordagem metodológica rígida.¹⁰ A presente metanálise foi bem conduzida e seguiu todas as recomendações atuais para a sua preparação. Entretanto, ela traz alguns pontos que devem ser levados em consideração para aumentar a qualidade dos resultados e sua interpretação.

Tópico importante a ser destacado é que os estudos que compõem esta metanálise mostraram grandes diferenças na dose de doxorubicina, no momento em que o exercício foi implementado (pré ou pós-exposição à doxorubicina), na modalidade de exercício e intensidade do exercício, fatores esses que conferem uma grande heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 87$ e 94%). Esse é um problema frequente em metanálises realizadas com estudos experimentais. É possível minimizar a heterogeneidade incluindo algumas análises

Palavras-chave

Metanálise; Revisão Sistemática; Publicações Científicas; Interpretação Estatística de Dados; Heterogeneidade.

Correspondência: Bertha Furlan Polegato •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Faculdade de Medicina Campus de Botucatu

Rua Prof. Rubens Montenegro. CEP 18618-970, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: bertha.polegato@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200551>

de subgrupos ou aspectos limitantes do desenho do estudo durante a estratégia de busca. Além disso, como descrito anteriormente, é muito difícil publicar resultados negativos, principalmente em pesquisas experimentais, o que poderia atribuir viés de publicação a este estudo.

Em nossa opinião, a principal vantagem de qualquer metanálise é o fornecimento de evidências científicas robustas para o desenvolvimento de diretrizes que apoiem

os profissionais de saúde a tomarem uma decisão clínica ideal. Obviamente, produzir evidências científicas para diretrizes clínicas não deve ser o objetivo de metanálises conduzidas com estudos pré-clínicos. Elas são classicamente exploratórias e nos permitem gerar hipóteses que podem ser utilizadas para projetar e conduzir futuros ensaios clínicos. Elas oferecem a possibilidade de incluir mais um tijolo no muro do conhecimento científico.

Referências

1. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res*. Nov1976; 5:3-8.
2. Manchikanti L, Sukdeb D, Smith HS, Hirsch JA. Evidence-Based Medicine, Systematic Reviews, and Guidelines in Interventional Pain Management: Part 6. Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *Pain Physician*. 2009; 12(Pt 6):819-50.
3. Crowther M, Lim W, Crowther MA. Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood*. 2010; 116(17):3140-6.
4. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*. 2018; 33(2):277-83.
5. Impellizzeri FM, Bizzini M. Systematic review and meta-analysis: a primer. *Int J Sports Phys Ther*. 2012;7(5):493-503.
6. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Feb; 11:11-15.
7. Manchikanti L, Benyamin R, Helm II S, Hirsch JA. Evidence-Based Medicine, Systematic Reviews and Guidelines in Interventional Pain Management: Part 3: Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. *Pain Physician*. 2009; 12(Pt 3):35-72.
8. Manchikanti L, Singh V, Smith HS, Hirsch JA. Evidence-Based Medicine, Systematic Reviews, and Guidelines in Interventional Pain Management: Part 4: Observational Studies. *Pain Physician*. 2009; 12(Pt 4):73-108.
9. Pereira MA, Galvão TF. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014; 23:775-8.
10. Vesterinen HM, Sena ES, Egan KJ, Hirst TC, Churolov L, Currie GL et al. Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide. *J Neurosci Methods*. 2014; 221:92-102.
11. Matos MI, Rubini EC, Meirelles FO, Silva EB. Aerobic Exercise and Cardiac Function of Murines Exposed to Doxorubicin: a Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(5):885-893.



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

Estudo da Reatividade Microvascular em Pacientes Hipertensos com Adiposidade Corporal Elevada

Microvascular Reactivity in Hypertensive Patients with High Body Adiposity

Jenifer d'El-Rei,¹ Michelle Rabello Cunha,¹ Samanta de Souza Mattos,¹ Bianca Cristina Marques,¹ Viviane Prangiel de Menezes,¹ Ana Rosa Cunha,¹ Érica Monteiro França,¹ Wille Oigman,¹ Mario Fritsch Neves¹ 

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Clínica Médica,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: Diversos índices antropométricos têm sido propostos para determinar a associação entre excesso de peso e fatores de risco cardiovascular.

Objetivo: Avaliar a relação entre adiposidade corporal e reatividade microvascular em pacientes hipertensos sob terapia anti-hipertensiva.

Métodos: Pacientes hipertensos tratados de 40 a 70 anos foram submetidos à avaliação de índices antropométricos: conicidade (IC), adiposidade corporal (IAC), adiposidade visceral (IAV) e relação cintura-estatura (RCE). Os participantes foram divididos pelos tercis de percentual de gordura (%G) obtido pela bioimpedância elétrica (BIA) e submetidos a teste de reatividade microvascular (*laser speckle contrast image*), medida da velocidade da onda de pulso (VOP). O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: A variação da área sob a curva (ASC) da perfusão cutânea foi inferior no tercil superior ($97 \pm 57\%$ vs. $67 \pm 36\%$; $p = 0,027$). O %G apresentou correlação significativa com RCE ($r = 0,77$; $p < 0,001$), IAV ($r = 0,41$; $p = 0,018$), IC ($r = 0,60$; $p < 0,001$) e IAC ($r = 0,65$; $p < 0,001$) nos homens e somente com RCE ($r = 0,55$; $p < 0,001$) e IAC ($r = 0,60$; $p < 0,001$) nas mulheres. Na regressão linear, a ASC mostrou associação independente com o %G ($\beta = -3,15$; $p = 0,04$) nas mulheres e com a glicemia ($\beta = -1,15$; $p = 0,02$) nos homens. Não houve diferença nas medidas de VOP.

Conclusão: Os índices antropométricos de obesidade foram mais associados ao %G nos homens. A maior adiposidade corporal foi relacionada com menor reatividade microvascular, o que foi mais evidente nas mulheres. Não houve diferença na rigidez arterial, o que pode ter sido influenciado pelo tratamento anti-hipertensivo. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):896-904)

Palavras-chave: Hipertensão/efeitos do tratamento; Adiposidade; Endotélio; Permeabilidade Capilar.

Abstract

Background: Several anthropometric indexes have been proposed to determine the association between overweight and cardiovascular risk factors.

Objective: To evaluate the relationship between body adiposity and microvascular reactivity in hypertensive patients under antihypertensive therapy.

Methods: Treated hypertensive patients aged 40 to 70 were submitted to evaluation of anthropometric indexes: conicity (CI), body adiposity (BAI), visceral adiposity (VAI) and waist-to-height ratio (WHtR). Participants were divided by the terciles of fat percentage (%F) obtained by bioelectrical impedance. The patients underwent microvascular reactivity test (Laser Speckle Contrast Image) and pulse wave velocity (PWV) measurement. The p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: The variation of the area under the curve (AUC) of the skin perfusion was lower in the upper tercile ($97 \pm 57\%$ vs. $67 \pm 36\%$; $p = 0.027$). %F showed significant correlation with WHtR ($r = 0.77$; $p < 0.001$), VAI ($r = 0.41$; $p = 0.018$), CI ($r = 0.60$; $p < 0.001$), BAI ($r = 0.65$; $p < 0.001$) in men and only with WHtR ($r = 0.55$; $p < 0.001$) and BAI ($r = 0.60$; $p < 0.001$) in women. In linear regression, AUC was independently associated with %F ($\beta = -3.15$; $p = 0.04$) in women and with blood glucose ($\beta = -1.15$; $p = 0.02$) in men. There was no difference in PWV measurements.

Conclusion: Anthropometric indices were more associated with %F in men. Higher body adiposity was associated with lower microvascular reactivity, which was more evident in women. There was no difference in arterial stiffness, which may have been influenced by antihypertensive treatment. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):896-904)

Keywords: Hypertension/drug effects; Adiposity; Endothelium; Capillary Permeability

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

Correspondência: Mario Fritsch Neves •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Clínica Médica - Av. 28 de Setembro, 77. CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: mariofneves@gmail.com

Artigo recebido em 10/06/2019, revisado em 13/09/2019, aceito em 29/10/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190364>

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo e, no Brasil, ela vem crescendo cada vez mais. Evidências apontam que mais de 50% da população apresentam-se na faixa de sobrepeso e obesidade.^{1,2}

O diagnóstico correto de obesidade ou sobrepeso requer algumas formas de quantificação da composição corporal. As técnicas de imagem são alternativas que oferecem maior precisão; no entanto, a simplicidade de utilização destaca os métodos antropométricos como bons instrumentos para avaliação da gordura corporal. Diante disso, diversos índices antropométricos têm sido propostos para determinar a associação entre excesso de peso e fatores de risco cardiovascular.³

O índice de massa corporal (IMC) é o que tem maior divulgação em estudos, mas não se correlaciona à distribuição da gordura corporal. Assim, as medidas da circunferência da cintura (CC) e a razão cintura-quadril (RCQ) são os indicadores mais utilizados na aferição da distribuição central do tecido adiposo. Outros que vêm demonstrando forte ligação com os fatores de risco cardiovascular são: o conicidade (IC), a relação cintura-estatura (RCE) e, mais recentemente, a adiposidade corporal (IAC) e o adiposidade visceral (IAV).³

Na obesidade, o tecido adiposo perivascular torna-se altamente inflamado e induz disfunção vascular por secreção aumentada de fatores de vasoconstrição, como os principais componentes do sistema renina-angiotensina e adipocinas pró-inflamatórias, os quais são importantes contribuintes para ativação endotelial e inflamação vascular.⁴

Na prática clínica, é essencial a identificação de parâmetros que possam refletir, de maneira mais precisa e viável, a distribuição do tecido adiposo (visceral ou subcutâneo) e sua relação com as alterações metabólicas e inflamatórias que levam ao prejuízo da saúde vascular e, conseqüentemente, aumentam o risco cardiovascular. Desse modo, este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre adiposidade corporal e reatividade microvascular em pacientes hipertensos sob terapia anti-hipertensiva, além de correlacionar o percentual de gordura corporal e a influência do sexo aos índices antropométricos de adiposidade e risco cardiovascular.

Métodos

População do estudo

Pacientes hipertensos com idade entre 40 e 70 anos, de ambos os sexos, em uso de anti-hipertensivo por pelo menos quatro semanas, foram selecionados e admitidos em um estudo transversal. Os critérios de exclusão foram IMC $\geq$ 40 kg/m², diabetes melito, terapia de reposição hormonal e uso de betabloqueador ou estatina. Para análise dos resultados, os pacientes foram divididos de acordo com o tercil do %G, diferenciado pelo sexo. Nas mulheres, o ponto de corte dos tercís foi de 36,49 e 39,87%, enquanto nos homens, foi de 25,27 e 28,95%. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (50751314.9.0000.5259), e todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento

livre e esclarecido em conformidade com o descrito na resolução 466/2012.

Avaliação nutricional

Seguindo as técnicas preconizadas pela OMS, o peso corporal foi aferido em balança digital da marca Filizola® com capacidade máxima de 180 kg.⁵ Na mesma balança foi verificada a estatura, a partir do antropômetro. O IMC foi calculado dividindo-se o peso corporal (em quilograma) pelo quadrado da altura (Alt; em metro). Os pontos de corte adotados para a classificação nutricional foram baseados nos critérios propostos pela OMS.⁶

As circunferências da cintura e do quadril foram obtidas com auxílio de fita métrica inextensível. A CC foi determinada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A avaliação da circunferência do quadril (CQ) foi realizada no maior diâmetro da região glútea. A partir dessas medidas, foi calculada a RCQ.⁶

O cálculo da RCE foi feito conforme fórmula $RCE = CC/Alt$, e o cálculo do IC foi realizado utilizando a fórmula $IC = CC/0,109 \times \sqrt{\text{Peso}/Alt}$.

O IAC foi calculado a partir da medida da CQ e da estatura:⁸ $IAC (\%G) = CQ/(Alt \times \sqrt{Alt}) - 18$.

O IAV foi calculado levando em consideração as variações por gênero:⁹

- Homens: $IAV = (CC/39,68 + 1,88 \times IMC) \times (TG/1,03) \times (1,31/HDL)$

- Mulheres: $IAV = (CC/39,68 + 1,89 \times IMC) \times (TG/0,81) \times (1,52/HDL)$.

Em que TG = triglicérideo (mmol/l); HDL = lipoproteína de alta densidade (do inglês, *high density lipoprotein*) (mmol/l).

A BIA foi realizada com o aparelho tetrapolar Biodynamics® modelo 310e, utilizado para avaliação do %G, seguindo recomendações prévias.¹⁰

Avaliação laboratorial

Amstras de sangue venoso foram coletadas após jejum de 8 horas. Glicose sérica, creatinina, colesterol total, HDL e TG foram medidos com uma técnica de autoanálise (Technicon DAX96, Miles Inc). A proteína C reativa (PCR) foi aferida pelo método de turbidimetria. A avaliação da função renal foi realizada utilizando a taxa de filtração glomerular (TFG), estimada pela equação *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).¹¹ A insulina foi medida por radioimunoensaio, e o índice de *homeostatic model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR) = $[glicemia \text{ de jejum (mmol/l)} \times \text{insulina de jejum (mUI/ml)}]/22,5$ foi usado para estimar a sensibilidade à insulina.¹²

Avaliação de pressão arterial e idades vascular e cardiometabólica

As medidas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram obtidas com aparelho digital calibrado (modelo HEM-705CP, OMRON Healthcare Inc., Illinois), realizadas com o paciente em posição sentada e após cinco minutos de repouso. O cálculo de idade vascular foi baseado no *Framingham Heart Study*.¹³

A idade cardiometabólica foi obtida pelo endereço eletrônico <https://myhealthcheckup.com>, acessando o item *Cardiometabolic Age*.¹⁴ A síndrome metabólica foi definida de acordo com os critérios estabelecidos pelo Programa Nacional de Educação e Tratamento sobre Colesterol (NCEP ATP III).¹⁵

Reatividade microvascular

A reatividade microvascular foi avaliada utilizando o método *laser speckle contrast image* (LSCI) (Pericam PSI System, Perimed, Suécia), em combinação com a hiperemia reativa pós-oclusão (HRPO) para análise contínua das alterações de perfusão cutânea microvasculares dependentes de endotélio expressas em unidades de perfusão arbitrárias (UPA). Com essas análises, foram obtidos a média do período basal, a ASC do período basal de um minuto, a média do pico de HRPO e a ASC do período de um minuto após a oclusão. A condutância vascular cutânea (CVC) foi obtida pela fórmula: $CVC = \text{perfusão basal (ou HRPO)} / \text{pressão arterial média (PAM)}$.

Parâmetros hemodinâmicos centrais

A análise da onda de pulso da artéria radial foi feita utilizando um dispositivo de tonometria disponível comercialmente (SphygmoCor; AtCor Medical, Sydney, Austrália). O aumento de pressão (AP) é a diferença entre

a segunda e a primeira pressão de pico sistólico, e o *augmentation index* (Aix) é definido como a razão entre o AP e a pressão de pulso aórtica.

Velocidade da onda de pulso

As ondas de pulso foram obtidas transcuteaneamente pelo aparelho COMPLIOR-SP (Alam Medical, France), por meio de transdutores colocados sobre a carótida direita e, ao mesmo tempo, sobre a artéria femoral direita. A distância entre os pulsos carotídeo e femoral foi medida diretamente com o auxílio de uma fita métrica inextensível, sendo o valor multiplicado por 0,8 para fins de cálculo da VOP. Essa medida foi corrigida calculando a VOP normalizada (VOP-CF-N), com a seguinte fórmula: $VOP-CF-N = (VOP-CF/PAM) \times 100$.¹⁶

Análise estatística

Os resultados foram expressos em média $\pm$ desvio-padrão. Para determinação do tamanho da amostra para este estudo, foi considerada a equivalência da variação da dilatação mediada por fluxo (DMF) observada em obesos. Desse modo, para uma diferença de 3,0% na DMF, desvio-padrão de 4,0%, com 80% de poder de estudo e significância em 5%, um número mínimo de 22 participantes em cada grupo seria necessário. Considerando uma perda estimada de 10% da amostra, a quantidade mínima foi definido

Tabela 1 - Parâmetros clínicos divididos pelos tercís do percentual de gordura

Parâmetros	Percentual de gordura			Valor de p
	1º tercíl (n = 27)	2º tercíl (n = 27)	3º tercíl (n = 27)	
Idade (anos)	57 $\pm$ 6	58 $\pm$ 7	60 $\pm$ 7	0,116
RCV (%)	15,6 $\pm$ 10,5	14,2 $\pm$ 9,9	20,8 $\pm$ 12,9	0,079
Idade vascular (anos)	70 $\pm$ 11	68 $\pm$ 12	77 $\pm$ 10 ^{††}	0,007
Idade CM (anos)	55 $\pm$ 7	55 $\pm$ 8	60 $\pm$ 8 [*]	0,025
PAS (mmHg)	136 $\pm$ 9	135 $\pm$ 13	140 $\pm$ 11	0,173
PAD (mmHg)	84 $\pm$ 8	81 $\pm$ 10	86 $\pm$ 8	0,137
Pressão de pulso (mmHg)	52 $\pm$ 6	54 $\pm$ 9	54 $\pm$ 8	0,608
Estilo de vida, n (%)				
Etilismo	11 (41)	12 (44)	13 (48)	0,861
Sedentarismo	22 (82)	19 (70)	22 (82)	0,526
Uso de anti-hipertensivo, n (%)				
Diurético	26 (96)	25 (93)	26 (96)	0,769
ISRA	23 (85)	25 (93)	24 (89)	0,687
ACC	8 (30)	5 (19)	5 (19)	0,526
Monoterapia	4 (15)	2 (7)	4 (15)	0,493
Com dois fármacos	16 (59)	22 (82)	18 (67)	
Com três fármacos	7 (26)	3 (11)	5 (19)	

Dados expressos em média $\pm$ desvio-padrão ou em proporções, quando indicado. Valor de p corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas e One-Way Anova para variáveis numéricas com pós-teste de Tukey, sendo *p < 0,05 vs. 1º tercíl, ††p < 0,01 vs. 2º tercíl. RCV: risco cardiovascular; CM: cardiometabólica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ISRA: inibidor do sistema renina-angiotensina; ACC: antagonista do canal de cálcio.

em 72 participantes. O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar distribuição normal. Os tercís do %G foram comparados pelo teste *One-Way ANOVA*, seguido pelo pós-teste de *Tukey*. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e percentual e comparadas pelo teste do Qui-quadrado. O coeficiente de *Pearson* foi obtido em cada teste de correlação entre as variáveis contínuas. Foi considerado um intervalo de confiança de 95%, sendo estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. A regressão linear foi realizada respeitando os pressupostos necessários, incluindo a ausência de multicolinearidade, considerando a ASC como variável dependente, ajustada por idade e por PAS, e realizada separadamente nos grupos de homens e mulheres. As análises estatísticas foram feitas pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL).

Resultados

Os resultados apresentados a seguir referem-se aos 81 pacientes que foram incluídos no estudo, com média de idade de 58 ± 6 anos, sendo 59% do sexo feminino ($n = 48$). A média do risco cardiovascular foi de $16,8 \pm 11,2\%$, e a da pressão arterial, $138 \pm 11/83 \pm 9$ mmHg. Os parâmetros clínicos da população dividida por tercís são encontrados na Tabela 1. Não houve diferença significativa na média de idade e risco cardiovascular entre os grupos. As idades vascular e cardiometabólica foram significativamente maiores no último tercil quando comparado ao primeiro.

O IMC foi bem maior no terceiro tercil, em relação ao primeiro e segundo. A CC foi maior no segundo e terceiro tercís, comparada à do primeiro, no sexo masculino, e no terceiro em relação ao primeiro no sexo feminino. A RCQ foi significativamente maior nas mulheres do terceiro tercil em relação ao primeiro, não sendo encontradas diferenças entre os homens. A RCE foi maior no último tercil quando comparado aos demais, tanto nos homens quanto nas mulheres.

O IC foi maior no último tercil no sexo masculino, quando comparado ao primeiro, e no último no sexo feminino quando comparado ao segundo e primeiro tercís. O IAC foi significativamente maior no terceiro tercil quando comparado aos outros dois. Já o IAV foi maior no terceiro tercil quando comparado ao segundo. O número de critérios para classificação da síndrome metabólica foi significativamente maior no último tercil em relação ao segundo (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta os dados laboratoriais sem diferença significativa em creatinina, perfis lipídico e glicêmico, PCR e TFG entre os grupos. O ácido úrico e a relação TG/HDL foram significativamente maiores no último tercil.

Na Tabela 4 encontram-se os dados dos testes vasculares. Nos parâmetros hemodinâmicos centrais, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. A VOP-CF e a VOP-CF-N não apresentaram diferenças estatísticas entre os tercís. Os dados obtidos pelo LSCI não demonstraram diferenças entre os grupos em perfusão, ASC e CVC basal e na HRPO. A variação da ASC foi significativamente menor no terceiro tercil quando comparado ao primeiro.

O %G exibiu correlações positivas e significativas com IMC, CC, RCE e índice de adiposidade, tanto nas mulheres

quanto nos homens. Além desses resultados, entre os homens, a RCQ, o IC, o IAV e o número de critérios para síndrome metabólica também apresentaram correlação positiva e significativa com o %G corporal (Tabela 5). A variação da ASC apresentou correlação negativa e significativa com o %G corporal nas mulheres e com a glicemia entre os homens (Figura 1). Na regressão linear, essas associações permaneceram independentes, mesmo após ajustes para idade e PAS (Tabela 6).

Discussão

Este estudo avaliou a relação da adiposidade corporal com a reatividade microvascular e suas associações com diferentes índices antropométricos e metabólicos em uma população de hipertensos sob terapia medicamentosa. No que diz respeito aos parâmetros pressóricos, tanto periféricos quanto centrais, não foram encontradas diferenças entre os grupos, o que mostra que, do ponto de vista hemodinâmico, eles estavam bem equilibrados.

As idades vascular e cardiometabólica foram maiores no tercil superior de %G, evidência de uma associação positiva entre acúmulo de gordura corporal e danos vasculares e metabólicos. Considerando que não houve diferença significativa no cálculo do risco cardiovascular, esse achado reforça a importância da estimativa desses parâmetros.

Valores superiores de ácido úrico e da relação TG/HDL foram encontrados no tercil de maior %G, quando comparado com os tercís inferiores. A elevação do ácido úrico tem sido associada à síndrome metabólica. Estudos experimentais sugeriram que o ácido úrico pode penetrar nas fibras musculares lisas e vasculares, culminando no aumento da expressão de mediadores inflamatórios. As consequências são elevação da pressão arterial e hipertrofia de células musculares lisas vasculares.¹⁷⁻¹⁹ Um estudo publicado recentemente, realizado na Índia com indivíduos adultos, demonstrou associação dos níveis de ácido úrico com parâmetros antropométricos de obesidade, como IMC, RCQ e RCE.¹⁸

A relação TG/HDL tem sido proposta como um simples marcador de resistência à insulina, funcionando como um biomarcador para identificar perfis de risco cardiometabólico.²⁰ Pantoja-Torres et al.²¹ demonstraram, em uma população adulta eutrófica, associação positiva da relação TG/HDL com resistência insulínica. Essa relação também foi estudada por Baez-Duarte et al.²² mas em uma população adulta com IMC médio de $27,8 \text{ Kg/m}^2$, na qual foi observada associação entre a relação TG/HDL e a menor sensibilidade à insulina e a presença de síndrome metabólica.

Uma vez que a disfunção endotelial é considerada um marcador do processo aterosclerótico, é crucial avaliar suas manifestações mais precoces em micro e macrocirculação.²³ A avaliação da função endotelial pela reatividade microvascular, por meio do método LSCI, não vem sendo utilizada nos ensaios clínicos com população obesa.

A reatividade microvascular na amostra estudada foi associada de modo negativo ao acúmulo de tecido adiposo, e a variação da ASC foi 30% inferior no terceiro tercil, quando comparada à do primeiro. Suboc et al.²⁴ demonstraram que a obesidade foi relacionada com pior função endotelial em

Tabela 2 – Parâmetros de adiposidade corporal divididos pelo tercil do percentual de gordura

Parâmetros	Percentual de gordura			Valor de p
	1º tercil (n = 27)	2º tercil (n = 27)	3º tercil (n = 27)	
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 3,7	28,9 ± 3,1	31,4 ± 2,8***†	< 0,001
Perímetro cintura (cm)				
♂	88,9 ± 11,7	98,8 ± 6,6*	106,3 ± 8,5***	< 0,001
♀	86,5 ± 8,3	91,5 ± 6,2	97,7 ± 8,8***	< 0,001
RCQ				
♂	0,88 ± 0,08	0,93 ± 0,05	0,95 ± 0,04	0,053
♀	0,80 ± 0,05	0,82 ± 0,05	0,86 ± 0,06*	0,040
RCE				
♂	0,53 ± 0,07	0,56 ± 0,03	0,62 ± 0,05***†	0,002
♀	0,54 ± 0,05	0,57 ± 0,04	0,63 ± 0,05***††	< 0,001
Gordura corporal (%)				
♂	20,0 ± 4,6	26,7 ± 1,1***	31,8 ± 2,5***††	< 0,001
♀	31,0 ± 4,5	38,5 ± 1,0**	44,6 ± 8,4***††	< 0,001
Índice de conicidade				
♂	1,25 ± 0,87	1,30 ± 0,57	1,33 ± 0,62*	0,026
♀	1,21 ± 0,76	1,21 ± 0,53	1,28 ± 0,80†	0,009
Índice de adiposidade corporal				
♂	28,0 ± 3,7	27,4 ± 1,4	31,9 ± 3,7***††	0,004
♀	34,3 ± 3,4	36,4 ± 3,2	40,9 ± 4,6***††	< 0,001
Índice de adiposidade visceral	2,88 ± 1,13	2,51 ± 1,04	3,55 ± 1,98†	0,037
Critérios SM	2,3 ± 1,1	2,1 ± 0,9	2,9 ± 0,9†	0,018

Dados expressos em média ± desvio-padrão. Valor de p corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas e One-Way Anova para variáveis numéricas com pós-teste de Tukey, sendo *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 vs. 1º tercil; †p < 0,05; ††p < 0,01 vs. 2º tercil. IMC: índice de massa corporal; RCQ: razão cintura-quadril; RCE: relação cintura-estatura; SM: síndrome metabólica. ♂: sexo masculino; ♀: sexo feminino.

Tabela 3 – Parâmetros laboratoriais divididos pelo tercil do percentual de gordura

Parâmetros	Percentual de gordura			Valor de p
	1º tercil (n = 27)	2º tercil (n = 27)	3º tercil (n = 27)	
Creatinina (mg/dl)	0,88 ± 0,20	0,89 ± 0,20	0,92 ± 0,25	0,851
Ácido úrico (mg/dl)	5,29 ± 1,60	5,52 ± 1,49	6,40 ± 1,69*	0,029
Colesterol total (mg/dl)	209 ± 47	203 ± 28	216 ± 36	0,485
HDL (mg/dl)	56 ± 16	61 ± 20	51 ± 19	0,164
LDL (mg/dl)	126 ± 38	123 ± 43	129 ± 34	0,822
TG (mg/dl)	131 ± 49	111 ± 47	130 ± 58	0,061
TG/HDL	2,60 ± 1,43	2,28 ± 1,92	3,59 ± 2,85†	0,050
Glicose (mg/dl)	94 ± 11	93 ± 10	96 ± 11	0,670
Insulina (mcU/ml)	14,4 ± 7,2	13,8 ± 4,8	16,5 ± 7,4	0,317
HOMA-IR	3,38 ± 1,69	3,20 ± 1,29	3,91 ± 1,89	0,270
PCR-us (mg/dl)	0,71 ± 0,50	0,73 ± 0,49	0,83 ± 0,59	0,655
TFG (ml/min/1,73 m ²)	87 ± 13	84 ± 19	79 ± 19	0,544

Dados expressos em média ± desvio-padrão. Valor de P corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas e One-Way Anova para variáveis numéricas com pós-teste de Tukey, sendo *p < 0,05 vs. 1º tercil; †p < 0,05 vs. 2º tercil. HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeo; HOMA-IR, homeostatic model assessment-insulin resistance; PCR-us, proteína C reativa ultrasensível; TFG, taxa de filtração glomerular.

Tabela 4 - Parâmetros vasculares divididos pelo tercil do percentual de gordura

Parâmetros	Percentual de gordura			Valor de p
	1º tercil (n = 27)	2º tercil (n = 27)	3º tercil (n = 27)	
Hemodinâmica central Tonometria de aplanação				
PAS aórtica (mmHg)	131 ± 15	130 ± 17	132 ± 16	0,855
PP aórtica (mmHg)	46 ± 11	47 ± 10	46 ± 12	0,941
AP (mmHg)	17 ± 10	16 ± 7	15 ± 7	0,746
Aix (%)	33 ± 11	32± 10	32 ± 10	0,945
Aix @ FC 75 (%)	27 ± 9	27 ± 9	27 ± 9	0,997
DE (%)	34 ± 4	35 ± 3	35 ± 4	0,723
SEVR	167 ± 37	156 ± 27	155 ± 26	0,272
VOP				
VOP-CF (m/s)	10,0 ± 1,8	9,7 ± 1,9	9,7 ± 2,0	0,803
VOP-CF-N (m/s)	9,9 ± 1,7	9,8 ± 1,7	9,4 ± 1,9	0,468
LSCI				
Perfusão basal (UAP)	28,4 ± 11,0	32,2 ± 10,7	30,9 ± 9,8	0,410
Basal CVC (UPA/mmHg)	0,28 ± 0,11	0,33 ± 0,12	0,30 ± 0,09	0,303
Perfusão HRPO (UPA)	84,2 ± 26,2	87,2 ± 22,2	90,6 ± 21,0	0,601
HRPO CVC (UPA/mmHg)	0,84 ± 0,28	0,89 ± 0,25	0,87 ± 0,20	0,743
ASC basal (UPA)	1800 ± 679	2001 ± 663	1996 ± 579	0,334
ASC HRPO (UPA)	3360 ± 1190	3257 ± 856	3261 ± 882	0,978
Variação de ASC (%)	97 ± 57	70 ± 35	67 ± 36*	0,027
Variação de CVC (%)	218 ± 105	185 ± 73	211 ± 90	0,366

Dados expressos em média ± desvio-padrão. Valor de p corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas e One-Way Anova para variáveis numéricas com pós-teste de Tukey, sendo *p < 0,05 vs. 1º tercil. PAS: pressão arterial sistólica; PP: pressão de pulso; AP: aumento de pressão; Aix: augmentation index; DE: duração de ejeção; SEVR: razão de viabilidade subendocárdica; VOP: velocidade da onda de pulso; CF: carótida femoral; CF-N: carótida femoral normalizada; LSCI: laser speckle de imagem contrastada; UPA: unidade de perfusão arbitrária; CVC: condutância vascular cutânea; HRPO: hiperemia reativa pós-oclusão; ASC: área sob a curva.

Tabela 5 – Correlação de Pearson dos índices de adiposidade e de risco cardiovascular com o percentual de gordura, por sexo

Variáveis	Mulheres (n = 48)		Homens (n = 33)	
	Coefficiente r	Valor de p	Coefficiente r	Valor de p
IMC (kg/m ²)	0,556	< 0,001	0,738	< 0,001
CC (cm)	0,476	0,001	0,767	< 0,001
RCQ	0,215	0,152	0,505	0,003
RCE	0,550	< 0,001	0,767	< 0,001
Índice de adiposidade corporal	0,599	< 0,001	0,653	< 0,001
Índice de conicidade	0,264	0,076	0,597	< 0,001
Índice de adiposidade visceral	-0,037	0,809	0,410	0,018
IV Framingham (anos)	0,062	0,682	-0,005	0,976
Idade CM (anos)	0,242	0,109	-0,044	0,810
Crítérios SM	-0,066	0,662	0,464	0,007

Correlação de Pearson. IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; RCQ: razão cintura-quadril; RCE: relação cintura-estatura; IV: idade vascular; CM: cardiometabólica; SM: síndrome metabólica.

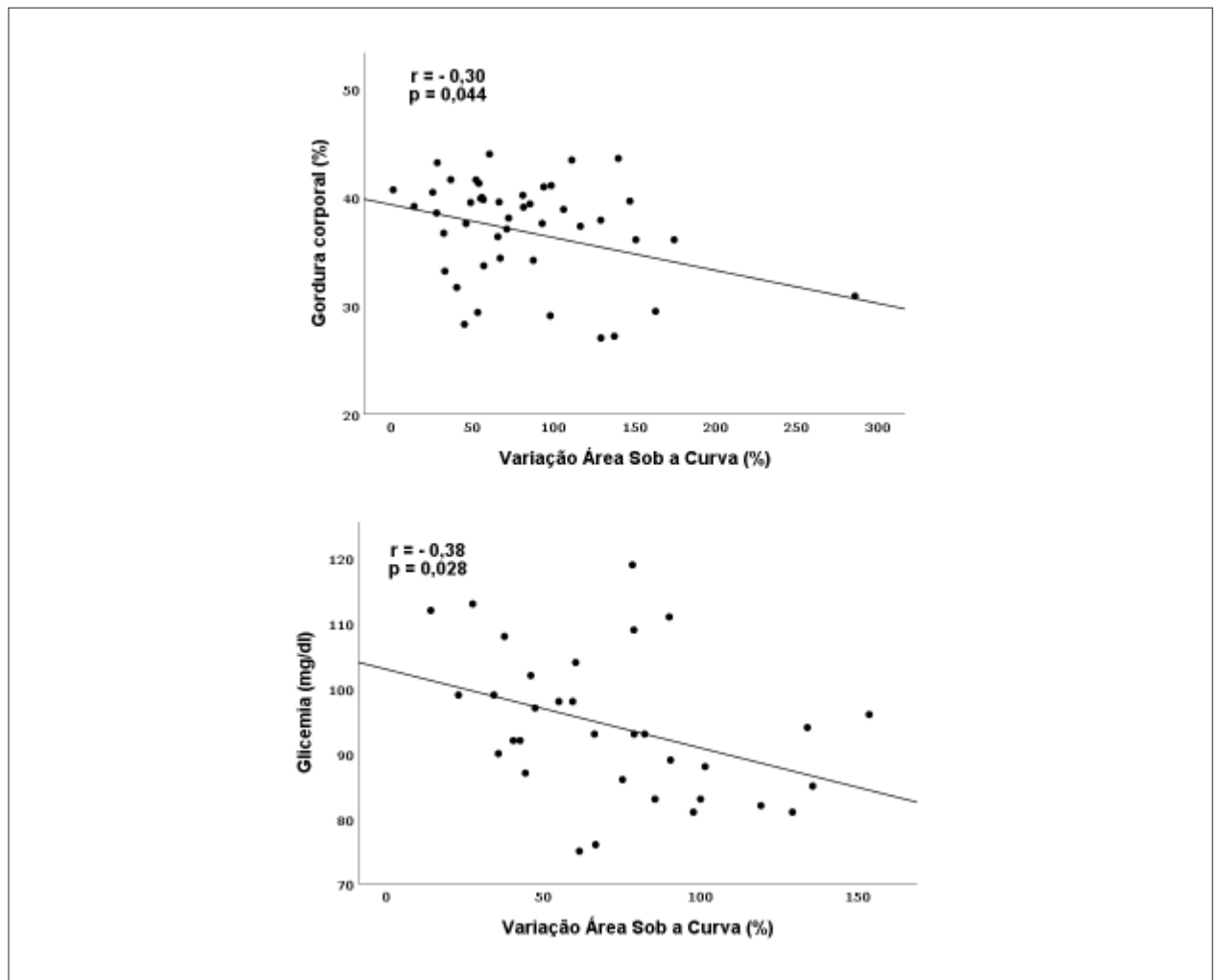


Figura 1 – Correlação da variação da área sob a curva da perfusão cutânea pelo método laser speckle contrast image com gordura corporal em mulheres e com glicemia em homens.

Tabela 6 – Regressão linear da variável dependente da variação da área sob a curva da perfusão cutânea pelo método laser speckle contrast image com gordura corporal no sexo feminino e com glicemia no sexo masculino, após ajuste para idade e pressão arterial sistólica.

Variáveis dependentes		Variáveis independentes	Coefficiente não padronizado B	IC 95%	Coefficiente padronizado Beta	Valor de p
ASC (%)	♀	Gordura corporal (%)	-3,15	-6,29 -0,10	-0,32	0,049
	♂	Glicemia (mg/dl)	-1,35	-2,47 -0,22	-0,43	0,020

ASC: área sob a curva; ♂: sexo masculino; ♀: sexo feminino.

adultos não diabéticos. Esses achados só se tornaram significativos quando os grupos foram divididos por sexo. A função endotelial, avaliada neste estudo pela variação da ASC, correlacionou-se à glicemia no sexo masculino, sugerindo uma possível associação importante entre função endotelial e sensibilidade à insulina nos homens. Já nas mulheres, essa correlação mostrou-se mais evidente

com o %G corporal, indicando uma provável relação direta entre tecido adiposo e função vascular no sexo feminino. Essas correlações se mantiveram após ajustes para a idade e para PAS, importantes fatores na regulação da função endotelial.

Com relação aos parâmetros de rigidez arterial, não foram encontradas diferenças entre os grupos estudados.

Desamericq et al.²⁵ não encontraram relação entre obesidade e aumento de rigidez arterial em uma amostra de adultos com fatores de risco cardiovascular associados, como diabetes tipo 2. Menezes et al.²⁶ também não observaram associação entre obesidade e resistência insulínica com alteração vascular, tanto na função endotelial quanto na rigidez arterial. No estudo, a ligação da adiposidade com a rigidez arterial pode ter sido atenuada pela administração de fármacos vasoprotetores no esquema terapêutico dos pacientes, como os inibidores do sistema renina-angiotensina (ISRA).

O %G obtido pela BIA no sexo masculino mostrou uma boa relação com todos os índices antropométricos de avaliação de adiposidade corporal e com o número de critérios para síndrome metabólica. Nas mulheres, tal correlação permaneceu somente para IMC, CC, RCE e IAC. Em 2007, um estudo realizado no Brasil, com o objetivo de determinar a relação entre os diversos indicadores de obesidade e o risco coronariano, mostrou que os indicadores apresentaram forte associação com RCE, destacando-se entre os homens o RCQ e o IC, enquanto para as mulheres entre 50 e 74 anos o IC foi o melhor marcador. Essa diferença pode ser explicada pela menopausa, fase em que ocorre perda da proteção fornecida pelo hormônio estrogênio, levando ao maior acúmulo de gordura abdominal, que contribui para a ocorrência de problemas cardiovasculares.²⁷

Algumas limitações foram identificadas no estudo. A ausência de marcadores inflamatórios e adipocinas prejudicou a análise da inflamação como mecanismo da disfunção endotelial associada à adiposidade corporal aumentada. A PCR foi o único marcador avaliado e não se mostrou diferente entre os grupos estudados. Os efeitos de alguns anti-hipertensivos podem ter influenciado esse resultado. Nenhum método de imagem foi utilizado para quantificar o tecido adiposo visceral. Entretanto, o objetivo principal do trabalho foi utilizar métodos mais simples de avaliação da adiposidade corporal e sua associação com as alterações vasculares que podem caracterizar maior risco cardiovascular.

Referências

1. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade. 4a.ed. São Paulo: Abeso; 2016. [acesso em 03 Jun. 2019]. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>.
2. Malta D, Bernal RTI, Lima MG, Araújo SSC, Silva MMA, Freitas MIF, et al. . Noncommunicable diseases and the use of health services: analysis of the National Health Survey in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2017;51(Supl 1):110.
3. Haun DR, Pitanga FJG, Ilessa I. Waist/height ratio compared with other anthropometric indicators of obesity as a predictor of high coronary risk. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;55(6):705-11.
4. Gu P, Xu A. Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):49-58.
5. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series

Conclusão

Na amostra apresentada de pacientes hipertensos em tratamento, os índices antropométricos de obesidade foram mais associados ao %G corporal entre os homens. O maior risco cardiovascular entre aqueles com maior adiposidade corporal foi mais evidenciado pelas maiores idades vascular e cardiometabólica nesse grupo de pacientes. A maior adiposidade corporal foi relacionada com menor reatividade microvascular, o que foi mais evidente entre as mulheres. Não houve diferença em relação à rigidez arterial, o que pode ser atribuído ao uso das medicações anti-hipertensivas que mantiveram níveis semelhantes de pressão arterial nos grupos estudados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: d'El-Rei J, Oigman W, Neves MF; Obtenção de dados: d'El-Rei J, Cunha MR, Mattos SS, Marques BC, Menezes VP, Cunha AR, França EM; Análise e interpretação dos dados: d'El-Rei J, Cunha MR, Mattos SS, Marques BC, Menezes VP, Cunha AR, França EM, Oigman W, Neves MF; Análise estatística e Redação do manuscrito: d'El-Rei J, Cunha MR, Neves MF; Obtenção de financiamento: Neves MF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: d'El-Rei J, Cunha MR, Mattos SS, Marques BC, Menezes VP, Cunha AR, Oigman W, Neves MF.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq e FAPERJ.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Jenifer d'El-Rei pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

- n. 854. Geneva: WHO; 1995. [acesso em 03 Jun. 2020]. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/index.html.
6. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic – report on a WHO consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva: WHO; 2000.
7. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(9):955-6.
8. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011;19(5):1083-9.
9. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2.
10. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol*. 1986;60(4):1327-32.

11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. 2009;150(9):604-12.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski S, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
13. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
14. Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, Cobain M, Gillespie C, Merritt R, et al. Vital signs: predicted heart age and racial disparities in heart age among U.S. adults at the state level. 2015;64(34):950-8.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
16. Scuteri A, Maria A, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens*. 2005;23(6):1211-6.
17. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759-66.
18. Mukhopadhyay P, Ghosh S, Pandit K, Chatterjee P, Majhi B, Chowdhury S. Uric acid and its correlation with various metabolic parameters: a population-based study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(1):134-9.
19. Gonçalves JP, Oliveira A, Severo M, Santos AC, Lopes C. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome. *Endocrine*. 2012;41(3):450-7.
20. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gynzelberg F. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(6):1114-20.
21. Pantoja-Torres B, Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, et al. High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):382-8.
22. Baez-Duarte BG, Zamora-Gínez I, González-Duarte R, Torres-Rasgado E, Ruiz-Vivanco G, Pérez-Fuentes R, et al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):152-8.
23. Maranhão PA, Souza MGC, Panazzolo DG, Nogueira Neto JF, Bouskela E, Kraemer-Aguiar LG, et al. Metabolic changes induced by high-fat meal evoke different microvascular responses in accordance with adiposity status. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5046508.
24. Suboc TMB, Dharmashankar K, Wang J, Ying R, Couillard AB, Tanner MJ, et al. Moderate obesity and endothelial dysfunction in humans: influence of gender and systemic inflammation. *Physiol Rep*. 2013;1(3):1-10.
25. Desamericq G, Tissot CM, Akakpo S, Tropeano AI, Milasseau S, Macquin-Mavier I, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity is not increased in obesity. *Am J Hypertens*. 2015;28(4):546-51.
26. Menezes VP, Cohen C, Del-Rei J, Oigman W, Neves MF, Medeiros FJ. Evaluation of endothelial function and arterial stiffness in obese individuals with insulin resistance. *Nutr Health*. 2019;25(2):85-92.
27. Pitanga FJG, Lessa I. Association of anthropometric indicators of obesity with coronary risk in adults in the city of Salvador, Bahia, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(2):239-48.



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

Os Estudos da Reatividade Microvascular Contribuem na Prática Clínica?

Do Microvascular Reactivity Studies Contribute to Clinical Practice?

Claudio Leinig Pereira da Cunha¹

Universidade Federal do Paraná - Clínica Médica,¹ Curitiba, PR – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Estudo da Reatividade Microvascular em Pacientes Hipertensos com Adiposidade Corporal Elevada

Apreciamos nesta publicação o artigo “*Estudo da reatividade microvascular em pacientes hipertensos com adiposidade corporal elevada*”, por D’El-Rei et al.¹ Trata-se de investigação complexa, abordando pacientes com hipertensão arterial sob tratamento, com inclusão de vários modelos para avaliação da obesidade e diversos parâmetros hemodinâmicos e circulatórios que são estudados neste cenário. A reatividade microvascular foi avaliada utilizando o método *Laser Speckle Contrast Image* em combinação com a hiperemia reativa pós-oclusão, estudando a função endotelial nesta população de pacientes.

As células endoteliais constituem um órgão que se distribui por todo o corpo, formando uma interface dinâmica com todos os outros órgãos. O endotélio mede o tônus vasomotor, regula o tráfego de células e nutrientes, mantém a fluidez do corpo, contribui para o balanço entre mediadores pró- e anti-inflamatórios, modula a atividade pró-coagulante e anticoagulante, participa na formação de novos vasos sanguíneos, orquestra o desenvolvimento de órgãos, participa da imunidade, interage com as células sanguíneas circulantes e se submete à morte celular programada.²

A camada endotelial possui características autócrinas, parácrinas e endócrinas diversas; o que se designa *função endotelial* engloba uma série de propriedades favoráveis à saúde vascular, constituídas por: tônus vascular relaxado, baixo nível de estresse oxidativo, efeitos anti-inflamatórios, efeitos anti-proliferativos da musculatura lisa, inibição da adesão e migração leucocitárias, inibição da agregação plaquetária, efeitos anticoagulantes e pró-fibrinolíticos.³

Em decorrência da ampla distribuição do endotélio no organismo e das várias atividades desempenhadas, com fisiopatologia extremamente complexa, é fácil entender que existam várias formas de se avaliar a função endotelial, com diferentes estímulos aplicados em vasos de diferentes sítios. A disfunção endotelial é o passo inicial para a aterosclerose e participa no seu desenvolvimento, aumentando o risco de doenças cardiovasculares. Portanto é clinicamente

importante que se avalie a função endotelial por uma determinada técnica.⁴

A primeira demonstração de disfunção endotelial foi feita nas artérias coronárias em 1986 por Ludmer et al.,⁵ usando infusão intracoronária de acetilcolina.⁵ Posteriormente, técnicas menos invasivas foram desenvolvidas usando principalmente a circulação do antebraço como substituta da coronariana. O princípio básico das várias técnicas é similar: as artérias saudáveis (coronárias, braquiais ou digitais) dilatam em resposta a estímulos como a hiperemia reativa ou a infusão intra-arterial de vasodilatadores dependentes do endotélio (acetilcolina, bradicinina ou serotonina, via liberação de óxido nítrico, prostaciclina ou outras substâncias vasodilatadoras).⁶ A resposta vasodilatadora à hiperemia reativa (vasodilatação fluxo-mediada) ocorre por um mecanismo denominado estresse de cisalhamento (*shear stress*), em que o fluxo sanguíneo aumentado após um represamento e súbita liberação, atua como força de tração, através de um vetor perpendicular ao eixo vascular. O endotélio nesta ocasião funciona como um mecanotransdutor, percebe o *shear stress* e modifica sua constituição parácrina, liberando fatores vasoativos.⁷ Na doença, esta dilatação dependente do endotélio está reduzida ou ausente.

Na sequência do desenvolvimento científico e tecnológico, várias técnicas foram descritas para o estudo da função endotelial: Pletismografia com *strain gauge* no antebraço (1990),⁸ Vasodilatação fluxo-mediada com ultrassom de alta resolução no antebraço (1992),⁹ Hiperemia reativa no dedo estudada com Tonometria arterial periférica (2003),¹⁰ Vasodilatação fluxo-mediada avaliada por oscilometria (2013)¹¹ e pelo Índice de perfusão derivado da oximetria de pulso (2014).^{7,12}

Na investigação reportada nesta revista¹ foi empregada a hiperemia reativa pós-oclusão, sendo a perfusão avaliada pelo método *Laser Speckle Contrast Image*. Esta técnica é baseada nas alterações dinâmicas da luz dispersa por sua interação com os glóbulos vermelhos ao iluminar determinado tecido biológico, e tem sido utilizada em diversas áreas médicas como reumatologia, dermatologia, queimaduras, oftalmologia, neurologia, cirurgia gastrointestinal. Sua aplicação na análise cardiovascular é recente.¹³

O estudo da função endotelial tem sido foco de muitas observações nos últimos 30 anos e tem posição sedimentada na área da investigação médica. Novos horizontes de pesquisa têm sido buscados, com muitos cientistas se dedicando ao estudo do metabolismo do endotélio, à caracterização de variações genéticas em genes ateroprotetores e na procura de novas estratégias terapêuticas dirigidas à disfunção endotelial.¹⁴

Palavras-chave

Hipertensão; Obesidade; Adiposidade; Biomarcadores; Endotélio/função; Estresse Oxidativo; Doenças Cardiovasculares.

Correspondência: Claudio Leinig Pereira da Cunha •

Universidade Federal do Paraná - Clínica Médica - Rua Olavo Bilac, 181.

CEP 80440-040, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: cpcunha@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200574>

A ampla gama de conhecimento científico sobre a função endotelial, tão importante conceito fisiológico, busca a sua melhor aplicação médica. Alguns pontos que implicam em associação com o cenário clínico podem ser salientados:

1) A função endotelial contribui como um marcador de risco cardiovascular: extensa literatura documenta que a disfunção endotelial é associada com quase todas as condições que predispõe à aterosclerose e doença cardiovascular (hipertensão arterial, fumo, dislipidemia, envelhecimento, diabetes, obesidade, hiperhomocisteinemia, doenças inflamatórias ou infecciosas).^{6,7}

2) A função endotelial fornece informações prognósticas: Nos estudos *Cardiovascular Health Study*¹⁵ e o *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*¹⁶ a avaliação da função endotelial com a vasodilatação fluxo-mediada previu eventos cardiovasculares adversos a longo prazo em adição à análise dos fatores de risco tradicionais. Conforme Menezes et al.¹² pacientes com choque séptico tiveram informações prognósticas segundo os achados do índice de perfusão durante o teste de oclusão vascular.¹²

3) A função endotelial contribui ao acompanhamento da terapêutica: Intervenções terapêuticas por agentes farmacológicos (estatinas, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos canais do cálcio, alguns betabloqueadores) ou modificações de estilo de vida (exercício físico, redução do peso, abolição do fumo, medidas dietéticas) podem melhorar a função endotelial, o que pode ser constatado com melhora evolutiva dos índices que avaliam este parâmetro.⁶ As medidas da função endotelial podem ajudar

a diferenciar os respondedores dos não-respondedores às terapias pesquisadas.

Assim, o estudo da função endotelial se mostra com muitas propriedades que a qualificam para o emprego clínico, o que, todavia, não tem ocorrido. A recente Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁷ não analisa esta possibilidade de investigação para os pacientes cardiológicos, assim como as diretrizes americanas ou europeias. Entendemos que tal ocorra justamente por existirem pesquisas dispersas, com diferentes metodologias aplicadas. Busca-se um teste ideal para a análise da função endotelial. Entre suas características, recomenda-se: 1) deve refletir o estado da doença; 2) ser reversível com intervenções; 3) melhorar a estratificação de risco; 4) reprodutível; 5) operador independente; 6) não-invasivo; 7) fácil de usar; 8) baixo custo.⁶

Entende-se que os estudos da função endotelial possam propiciar uma melhor avaliação do risco cardiovascular que os escores atuais, conduzindo a uma análise funcional integrada. Julga-se que o método se aplica à melhor caracterização dos pacientes classificados como risco intermediário pelos sistemas de escores. Existe potencial para contribuir na escolha de terapêuticas e no acompanhamento destes pacientes.

Em conclusão, são necessários estudos com grande número de pacientes, com desenhos cuidadosamente planejados e meticulosa escolha do teste ou combinação de testes da função endotelial a serem incluídos, buscando uma padronização da metodologia para maior introdução da técnica na prática clínica.

Referências

1. D'El-Rei J, Cunha MR, Mattos SS, Marques BC, Menezes VP, Cunha AR et al. Estudo da reatividade microvascular em pacientes hipertensos com adiposidade corporal elevada. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(5):896-904.
2. Yano K, Gale D, Massberg S., Cheruvu PK, Monahan-Earley R, Morgan ES et al. Phenotypic heterogeneity is an evolutionarily conserved feature of the endothelium. *Blood.* 2007;109(2):613-5.
3. Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension.* 2007;49(4):748-60.
4. Higashi Y. Assessment of endothelial function: History, methodological aspects and clinical perspectives. *Int Heart J.* 2015;56(2):125-34.
5. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046-51.
6. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P et al. The assessment of Endothelial Function: From research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753-67.
7. Menezes IAC, Santos MRV, Cunha CLP. Evaluation of endothelial function on atherosclerosis using perfusion index from pulse oximeter. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(3):237-44.
8. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990; 323(1):22-7.
9. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-5.
10. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146(1):168-74.
11. Idei N, Ukawa T, Kajikawa M, Iwamoto Y, Fujimura N, Maruhashi T et al. A novel noninvasive and simple method for assessment of endothelial function: Enclosed zone flow-mediated vasodilation (ezFMD) using an oscillation amplitude measurement. *Atherosclerosis.* 2013;229(2):324-30.
12. Menezes IAC, Cunha CLP, Carraro Jr H, Luy AM. Increase of perfusion index during vascular occlusion test is paradoxically associated with higher mortality in septic shock after fluid resuscitation: A prospective study. *Shock.* 2019;51:605-12.
13. Heeman W, Steenbergen W, van Dam GM, Boerma EC. Clinical applications of Laser Speckle Contrast Imaging: a review. *J Biomed Opt.* 2019;24:080901.
14. Gimbrone Jr MA & Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118:620-36.
15. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2007;115:2390-7.
16. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JP, Post W et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation.* 2009;120:502-9.
17. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar COM et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113:787-891.

A Gravidade da Doença Afeta os Parâmetros de Repolarização Ventricular em Pacientes com COVID-19

Disease Severity Affects Ventricular Repolarization Parameters in Patients With COVID-19

Mevlut Koc,¹ Hilmi Erdem Sumbul,² Erdinc Gulumsek,² Hasan Koca,¹ Yurdaer Bulut,³ Emre Karakoç,³ Tuba Turunc,⁴ Edip Bayrak,⁴ Huseyin Ali Ozturk,² Muhammed Zubeyir Aslan,² Abdullah Orhan Demirtas,¹ Yahya Kemal Icen¹

Adana Health Practice and Research Center - Department of Cardiology,¹ Adana - Turquia

Adana Health Practice and Research Center - Department of Internal Medicine,² Adana - Turquia

Cukurova University - Faculty of Medicine - Department of Internal Medicine,³ Adana - Turquia

Adana Health Practice and Research Center - Department of Infectious Disease,⁴ Adana - Turquia

Resumo

Fundamento: Não há estudos avaliando o intervalo $T_{\text{pico}}-T_{\text{fim}}$ (Tpe), a relação Tpe/QT e a relação Tpe/QTc para avaliar arritmias cardíacas em pacientes com COVID-19.

Objetivo: Visamos investigar se há alterações nos intervalos QT, QTc e Tpe e nas relações Tpe/QT e Tpe/QTc em pacientes com COVID-19.

Métodos: O estudo incluiu 90 pacientes com infecção por COVID-19 e 30 controles saudáveis pareados por sexo e idade. Foram aferidos os intervalos QT, QTc e Tpe e as relações Tpe/QT e Tpe/QTc. Os participantes incluídos no estudo foram divididos nos seguintes 4 grupos: controles saudáveis (grupo I), pacientes com COVID-19 sem pneumonia (grupo II), pacientes com COVID-19 e pneumonia leve (grupo III) e pacientes com COVID-19 e pneumonia grave (grupo IV). Significância estatística foi definida por valor $p < 0,05$.

Resultados: Verificou-se que a frequência cardíaca basal, a presença de hipertensão e diabetes, a contagem de leucócitos, o nitrogênio ureico no sangue, a creatinina, o potássio, o aspartato aminotransferase, a alanina aminotransferase, o NT-proBNP, a proteína C reativa de alta sensibilidade, o dímero-D, a Tncl-as, o intervalo Tpe, a relação Tpe/QT e a relação Tpe/QTc aumentaram do grupo I para o grupo IV e foram significativamente mais altos em todos os pacientes do grupo IV ($p < 0,05$). A pressão arterial sistólica, a hemoglobina e os níveis de cálcio eram menores no grupo IV e significativamente menores em comparação com os demais grupos ($< 0,05$). Os intervalos QT e QTc eram semelhantes entre grupos. Determinou-se que os níveis elevados de frequência cardíaca, cálcio, dímero-D, NT-proBNP e PCR-as eram significativamente relacionados a Tpe, Tpe/QT e Tpe/QTc.

Conclusões: Em pacientes com COVID-19 e pneumonia grave, o intervalo Tpe, a relação Tpe/QT e a relação Tpe/QTc, que estão entre os parâmetros de repolarização ventricular, foram aumentados, sem prolongação dos intervalos QT e QTc. A partir deste estudo, não podemos definitivamente concluir que as alterações eletrocardiográficas observadas estão diretamente relacionadas à infecção por COVID-19 ou à inflamação, mas sim associadas a cenários graves de COVID-19, que podem envolver outras causas de inflamação e comorbidades. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):907-913)

Palavras-chave: COVID-19/complicações; Betacoronavírus; Doenças Cardiovasculares; Diabetes Melitus; Hipertensão; Pneumonia; Estudo Comparativo.

Abstract

Background: There is no study evaluating the $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ (Tpe) interval, Tpe/QT ratio, and Tpe/QTc ratio to assess cardiac arrhythmias in patients with COVID-19.

Objective: We aimed to examine whether there is a change in QT, QTc, Tpe interval, Tpe/QT ratio, and Tpe/QTc ratio in patients with COVID-19.

Methods: The study included 90 patients with COVID-19 infection and 30 age-and-sex-matched healthy controls. QT, QTc, Tpe interval, Tpe/

Correspondência: Mevlut Koc •

University of Health Sciences - Adana Health Practice and Research Center - Department of Cardiology - Adana City Hospital Department of cardio Adana

Adana 01100 - Turquia

E-mail: drmevlutkoc@gmail.com

Artigo recebido em 19/05/2020, revisado em 21/07/2020, aceito em 05/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200482>

QT ratio, and Tpe/QTc ratio were measured. The participants included in the study were divided into the following 4 groups: healthy controls (group I), patients with COVID-19 without pneumonia (group II), patients with COVID-19 and mild pneumonia (group III), and patients with COVID-19 and severe pneumonia (group IV). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: It was found that baseline heart rate, presence of hypertension and diabetes, white blood cell count, blood urea nitrogen, creatinine, potassium, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, NT-proBNP, high sensitive C reactive protein, D-dimer, hs-cTnI, Tpe, Tpe/QT, and Tpe/QTc increased from group I to group IV, and they were significantly higher in all patients in group IV ($p < 0.05$). Systolic-diastolic blood pressure, hemoglobin, and calcium levels were found to be lowest in group IV and significantly lower than in other groups (< 0.05). QT and QTc intervals were similar between groups. It was determined that increased heart rate, calcium, D-dimer, NT-proBNP and hs-CRP levels were significantly related to Tpe, Tpe/QT, and Tpe/QTc.

Conclusions: In patients with COVID-19 and severe pneumonia, Tpe, Tpe/QT ratio, and Tpe/QTc ratio, which are among ventricular repolarization parameters, were found to be increased, without prolonged QT and QTc intervals. In this study, we cannot definitively conclude that the ECG changes observed are directly related to COVID-19 infection or inflammation, but rather associated with severe COVID-19 scenarios, which might involve other causes of inflammation and comorbidities. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):907-913)

Keywords: COVID-19/complications; Betacoronavirus, Cardiovascular Diseases; Diabetes Mellitus; Hypertension; Pneumonia; Comparative Study.

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

Introdução

Durante os últimos meses de 2019, surgiu uma nova pandemia causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), e seus efeitos ainda estão em andamento. Essa doença, denominada doença coronavírus 2019 (COVID-19), afeta principalmente o trato respiratório, mas tem uma taxa significativa (12% a 28%) de envolvimento cardíaco.¹⁻⁴ Níveis aumentados de troponina T cardíaca (TnTc), troponina cardíaca I (TnIc), e de TnIc e TnTc de alta sensibilidade (TnIc-as e TnTc-as)^{1,2,4} e NT-proBNP⁵ foram encontrados em pacientes com envolvimento cardíaco. A mortalidade aumenta nos pacientes com envolvimento cardíaco.^{1,6-8} O envolvimento cardíaco é multifatorial em pacientes com COVID-19.^{1,4,9-16} Uma vez que o envolvimento cardíaco está associado à mortalidade, é possível prever um aumento da mortalidade devido à arritmia nestes pacientes. De fato, os pacientes com COVID-19 apresentaram arritmias fatais.^{1-3,9} Apesar disso, nenhum parâmetro ou classificação clara foi relatada para fornecer informações sobre a frequência das arritmias ou para prevêê-las nesses pacientes. Só foi recomendado medir o QT e o QT corrigido (QTc) com antecedência, a fim de reduzir eventos arritmicos fatais antes de iniciar a hidroxicloroquina e a azitromicina que têm sido usadas na profilaxia e tratamento de COVID-19.¹⁷

A repolarização ventricular prolongada ou comprometida está associada a arritmias potencialmente fatais, como a taquicardia ventricular (TV) e a fibrilação ventricular (FV). Existem muitos parâmetros de eletrocardiograma (ECG) relacionados à despolarização e à repolarização ventricular. Os parâmetros utilizados na prática clínica são os intervalos QT e QTc, a dispersão de QT e de QTc e o intervalo $T_{\text{pico}}-T_{\text{fim}}$ (Tpe). As relações Tpe/QT e Tpe/QTc obtidas a partir destes parâmetros estão associadas à dispersão transmural ventricular durante a repolarização.¹⁸ O intervalo Tpe elevado indica disseminação anormal na repolarização ventricular e está associado ao risco aumentado de arritmia ventricular.¹⁹ Até onde sabemos, não há estudos sobre o QT, o QTc, o intervalo Tpe, a relação Tpe/QT e a relação Tpe/QTc com respeito ao efeito do COVID-19 nos parâmetros de repolarização ventricular. Portanto, o objetivo do nosso estudo foi o de investigar se existem alterações no

QT, no QTc, no intervalo Tpe, na relação Tpe/QT e na relação Tpe/QTc em pacientes com COVID-19.

Materiais e Métodos

Foram examinados retrospectivamente 120 pacientes com diagnóstico de COVID-19, internados em terapia intensiva, serviço de internação ou clínicas de pandemia COVID-19, entre 15 de março e 20 de abril de 2020 e submetidos ao ECG de admissão. Após a aplicação dos critérios de exclusão, o estudo incluiu 30 pacientes com COVID-19 e pneumonia grave (grupo IV, 20 homens e 10 mulheres, idade média $61,2 \pm 10,1$ anos), 30 pacientes com COVID-19 e pneumonia leve (grupo III, 18 homens e 12 mulheres, idade média $64,8 \pm 12,3$ anos), 30 pacientes com COVID-19 sem pneumonia (grupo II, 19 homens e 11 mulheres, idade média $65,2 \pm 14,2$ anos) e 30 controles saudáveis (17 homens e 13 mulheres, idade média $63,5 \pm 13,5$ anos). Para os pacientes com COVID-19 examinados neste estudo, foram considerados como critérios de exclusão os seguintes fatores: grupo de idade pediátrica (< 18 anos); ausência de medição de Tpe e QTc; doença arterial coronariana ou síndrome coronariana aguda conhecidas; doença cardíaca valvar leve a avançada; insuficiência cardíaca sistólica; qualquer tratamento médico conhecido por prolongar ou encurtar os intervalos QT ou QTc e histórico pessoal ou familiar de síncope ou parada súbita cardíaca. O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo comitê de ética local.

Os parâmetros demográficos, clínicos e bioquímicos e o ECG de 12 derivações de todos os pacientes foram obtidos de seus prontuários. Os dados demográficos de todos os pacientes como sexo, frequência cardíaca (FC) basal, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), foram obtidos dos arquivos. Usando parâmetros bioquímicos de rotina, contagem de leucócitos, hemograma, nível sanguíneo de glicose, testes de função renal, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), nível sérico de cálcio, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), dímero-D, N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B (NT-pro-BNP) e TnIc-as foram registrados.

Avaliações de Eletrocardiograma de 12 Derivações

ECG de 12 derivações, realizados usando uma máquina de ECG MAC 2000 (GE medical systems information technologies, Inc., WI, EUA), em ritmo sinusal, com velocidade de 25 mm/seg e calibração padrão de 1 mv/10 mm, foram obtidos dos arquivos para todos os indivíduos. Para o intervalo QT, foi calculado o tempo do começo da onda QRS até o ponto onde a onda T se fundia com a linha isoeletrica. QTc foi calculado utilizando-se a fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{R - R}$). O limite superior do normal para QTc foi aceito como 450 e 460 ms para homens e mulheres, respectivamente.²⁰ O intervalo Tpe foi definido como o tempo do pico da onda T até o ponto onde a onda T se junta e termina com a linha isoeletrica. As medições foram feitas principalmente a partir de V5. Nos casos em que V5 não era adequado para medição (amplitude < 1,5 mm), as medições foram feitas de V4 ou V6.²¹ As relações Tpe/QT e Tpe/QTc foram calculadas de acordo com essas medições. Todos os exames de ECG em ritmo sinusal foram avaliados por dois cardiologistas com pelo menos 5 anos de experiência em eletrofisiologia, que avaliam ≥ 2.000 pacientes com arritmias anualmente e que não conheciam o paciente ou a clínica.

Análise Estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi usado para distribuição normal das variáveis contínuas. As variáveis contínuas dos dados dos grupos foram indicadas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram especificadas como números e porcentagens. As variáveis contínuas que apresentavam distribuição normal foram comparadas pelo teste ANOVA unidirecional, enquanto o teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparar amostras sem distribuição normal. Para os dados com distribuição normal, os testes de Scheffe e Games-Howell foram usados para comparações múltiplas de grupos, em relação à homogeneidade das variâncias. Para dados não normalmente distribuídos, o teste U Mann-Whitney ajustado de Bonferroni foi usado para comparações múltiplas entre grupos. Foi usado o teste de qui-quadrado para comparar as variáveis categóricas. As análises de correlação de Pearson e Spearman foram realizadas para determinar os parâmetros relacionados ao intervalo Tpe e as relações de Tpe/QT e Tpe/QTc. Foi realizada a análise de regressão linear para os parâmetros que estavam mais relacionados ao intervalo Tpe e às relações Tpe/QT e Tpe/QTc na análise univariada. Para evitar problemas de multicolinearidade, cada parâmetro de repolarização ventricular foi analisado separadamente em modelos diferentes. Todos os modelos foram ajustados por sexo, idade e fatores de risco cardiovascular. O coeficiente kappa foi utilizado para avaliar a variabilidade interobservador e intraobservador de todas as medidas eletrocardiográficas.

Resultados

Conforme previamente descrito, os dados do estudo foram divididos em 4 grupos e comparados. As medidas eletrocardiográficas foram obtidas com sucesso em todos os pacientes incluídos no estudo. Os valores do kappa de Cohen que avaliam a variabilidade interobservador e intraobservador foram superiores a 90% para todos os critérios do ECG.

Dados Demográficos e Clínicos dos Grupos do Estudo

Quando os dados demográficos foram comparados de acordo com os grupos do estudo, a distribuição de idade e sexo foi semelhante entre os grupos. A frequência de hipertensão e diabetes mellitus era mais alta no grupo IV. Entre os parâmetros clínicos, foi demonstrado que os valores de PAS e PAD foram os mais baixos nos pacientes do grupo IV e eram significativamente menores em comparação com os demais grupos (Tabela 1). Também foi demonstrado que o valor basal da FC aumentou do grupo I para o grupo IV e os valores foram significativamente maiores nos pacientes do grupo IV em comparação com os demais grupos (Tabela 1). A PAS, a PAD, e os valores basais de FC dos grupos I, II, e III eram semelhantes (Tabela 1).

Dados Laboratoriais dos Grupos do Estudo

Os parâmetros laboratoriais, como a contagem de leucócitos, o nitrogênio ureico no sangue, creatinina, potássio, AST, ALT, PCR-as, dímero-D, NT-proBNP e Tncl-as aumentaram do grupo I para o grupo IV e foram significativamente mais altos nos pacientes do grupo IV em comparação com os demais grupos (Tabela 1). Além disso, a contagem de leucócitos, os níveis de AST, ALT e dímero-D foram significativamente maiores em comparação com o grupo I e o grupo II. Foi determinado que os níveis de hemoglobina e de cálcio diminuíram do grupo I para o grupo IV e foram significativamente menores nos pacientes do grupo IV em comparação com os demais grupos. Também foram menores no grupo III do que nos grupos I e II (Tabela 1).

Dados Eletrocardiográficos dos Grupos do Estudo

Quando os dados de ECG foram comparados de acordo com os grupos do estudo, os intervalos QT e QTc foram semelhantes em todos os grupos (Tabela 2). Apenas 1 paciente apresentou QTc > 500 ms e 1 paciente apresentou QTc > 460 ms. Os valores de QTc de todos os outros pacientes eram normais. O intervalo Tpe e as relações Tpe/QT e Tpe/QTc aumentaram do grupo I para o grupo IV e foram significativamente maiores em todos os pacientes do grupo IV em comparação com os demais grupos (Tabela 2).

A Determinação dos Parâmetros Relacionados ao Intervalo Tpe, à Relação Tpe/QT e à Relação Tpe/QTc

Foi realizada análise de correlação para determinar os parâmetros relacionados ao intervalo Tpe, à relação Tpe/QT e à relação Tpe/QTc. A Tabela 3 resume os parâmetros relacionados ao intervalo Tpe, à relação Tpe/QT e à relação Tpe/QTc na análise de correlação. Foi realizada a análise de regressão linear para determinar os parâmetros significativamente relacionados ao intervalo Tpe, à relação Tpe/QT e à relação Tpe/QTc na análise de correlação (Tabela 4). Como resultado desta análise, foi verificado que os níveis basais de FC, dímero-D e Tncl-as eram positiva e significativamente associados ao intervalo Tpe, à relação Tpe/QT e à relação Tpe/QTc. O nível sérico de cálcio foi negativa e significativamente correlacionado com o intervalo Tpe e com a relação Tpe/QTc. Concomitantemente, o NT-proBNP e a relação Tpe/QTc foram positiva e significativamente

Tabela 1 – Achados clínicos demográficos e laboratoriais de acordo com grupo do estudo

Variável	Grupo I n=30	Grupo II n=30	Grupo III n=30	Grupo IV n=30	p
Idade (anos)	63,5 ± 13,5	65,2 ± 14,2	64,8 ± 12,3	61,2 ± 10,1	0,627
Sexo (masculino/feminino)	17/13	19/11	18/12	20/10	0,506
Hipertensão, n (%)	0 (0%)	7 (23%)	15 (50%)	17 (57%)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0%)	6 (20%)	7 (23%)	11(38%)	<0,001
Tabagismo atual, n (%)	0 (0%)	14 (47%)	15 (50%)	12(40%)	0,425
PAS (mmHg)	125 ± 11 ^a	130 ± 10,1 ^β	136 ± 14 [*]	108 ± 30	<0,001
PAD (mmHg)	76,9 ± 4,8 ^a	79,9 ± 7,6 ^β	80,2 ± 7,5 [*]	62,3 ± 23,1	<0,001
Pulso (bpm)	67 ± 8,2 ^a	68 ± 9,1 ^β	75,6 ± 12,1 [*]	89,6 ± 19,5	<0,001
Contagem de leucócitos (uL)	9039 ± 1188 ^{a,*}	1097 ± 1516 ^{β,Δ}	1277 ± 1484 [*]	1906 ± 2698	<0,001
Hemoglobina (gr/dL)	13,3 ± 1,05 ^{a,*}	13,4 ± 1,58 ^{β,Δ}	12,7 ± 0,81 [*]	10,6 ± 0,74	<0,001
Glicose (mg/dL)	105 ± 13	138 ± 13	141 ± 11	138 ± 12	0,172
Nitrogênio ureico no sangue (mg/dL)	25,3 ± 6,7 ^a	28,1 ± 8,8 ^β	37,2 ± 25 [*]	66,9 ± 80	0,001
Creatinina (mg/dL)	0,60 ± 0,07 ^a	0,62 ± 0,07 ^β	0,67 ± 0,18 [*]	1,08 ± 0,80	<0,001
Sódio (mEq/L)	140 ± 4,0	140 ± 3,7	140 ± 6,8	140 ± 2,5	0,986
Potássio (mEq/L)	4,31 ± 0,33 ^a	4,34 ± 0,34 ^β	4,30 ± 0,68 [*]	4,74 ± 0,58	0,002
Cálcio (mg/dL)	9,45 ± 0,50 ^{a,*}	9,47 ± 0,56 ^{β,Δ}	8,38 ± 0,82 [*]	7,99 ± 1,20	<0,001
AST (u/L)	28 (26–29) ^{a,*}	28 (28–29) ^{β,Δ}	47 (43–49) [*]	50 (44–56)	<0,001
ALT (u/L)	27 (23–27) ^{a,*}	26 (23–27) ^{β,Δ}	34 (33–27) [*]	37 (36–40)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	117 ± 25	115 ± 25	117 ± 24	113 ± 25	0,911
PCR-as (mg/dL)	1,2 (1,0–1,4) ^a	1,2 (1,0–1,4) ^β	2,1 (1,5–3,1) [*]	17 (11–22)	<0,001
Dímero-D (ng/mL)	4 (3–36) ^{a,*}	4 (4–35) ^{β,Δ}	499 (34–725) [*]	750 (499–1550)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	23 (10–33) ^a	21 (11–34) ^β	100 (41–111) [*]	123 (110–567)	0,033
Tncl-as (ng/L)	5 (3–13) ^a	5 (3–14) ^β	16 (14–30) [*]	20 (14–156)	0,005

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão, mediana e intervalo interquartil ou n (%). ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LDL: lipoproteína de baixa densidade; NT-proBNP: N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; Tncl-as: troponina cardíaca I de alta sensibilidade. Grupo I: controles saudáveis, grupo II: pacientes com COVID-19 sem pneumonia, grupo III: pacientes com COVID-19 e pneumonia leve, grupo IV: pacientes com COVID-19 e pneumonia grave. ^a = diferença significativa entre grupo I e grupo IV (p < 0,05). ^β = diferença significativa entre grupo I e grupo III (p < 0,05). ^Δ = diferença significativa entre grupo II e grupo III (p < 0,05). ^{*} = diferença significativa entre grupo III e grupo IV (p < 0,05).

relacionados. Estatisticamente, a relação mais significativa foi encontrada entre a relação Tpe/QTc e o dímero-D (Tabela 4).

Discussão

O achado principal do nosso estudo é que, em pacientes com COVID-19 e pneumonia grave, o intervalo Tpe e as relações Tpe/QT e Tpe/QTc são elevados, sem prolongação dos intervalos QT e QTc. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo na literatura a demonstrar aumento do intervalo Tpe e das relações Tpe/QT e Tpe/QTc, que estão entre os parâmetros de repolarização ventricular, em pacientes com COVID-19.

A infecção por COVID-19 envolve principalmente as vias aéreas, mas complicações cardiovasculares significativas também podem ocorrer.^{1-3,9,10} Não seria correto explicar o envolvimento cardíaco ou as complicações que ocorrem nesta doença como um mecanismo único; a lesão cardíaca é considerada multifatorial.⁴ Os possíveis mecanismos para o envolvimento cardíaco podem ser resumidos da maneira seguinte: i) miocardite viral direta como o mecanismo mais comumente considerado;^{1,9-11} ii) hipotensão e FC elevada;³ iii) hipóxia;¹⁴ iv) inflamação elevada e liberação de citocina;¹⁴ v) regulação negativa dos receptores ECA-2;¹³ vi) toxicidade de medicamentos (cloroquina, hidroxicloroquina,

Tabela 2 – Comparação de achados de despolarização e repolarização ventriculares de acordo com grupo do estudo

Variável	Grupo I n=30	Grupo II n=30	Grupo III n=30	Grupo IV n=30	p
Intervalo QT, tempo (ms)	367 ± 49	380 ± 21	381 ± 24	382 ± 51	0,338
Intervalo QTc, tempo (ms)	405 ± 23	406 ± 34 β, Δ	406 ± 15	407 ± 16	0,989
Intervalo Tpe, tempo (ms)	70,3 ± 7,1 α	72,7 ± 7,7 β	74,1 ± 8,5*	90,1 ± 9,2	<0,001
Relação Tpe/QT	0,186 ± 0,021 α	0,191 ± 0,023 β	0,203 ± 0,051*	0,235 ± 0,034	<0,001
Relação Tpe/QTc	0,188 ± 0,022 α	0,186 ± 0,024 β	0,200 ± 0,018*	0,216 ± 0,029	<0,001

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão ou n (%)

Grupo I: controles saudáveis, grupo II: pacientes com COVID-19 sem pneumonia, grupo III: pacientes com COVID-19 e pneumonia leve, grupo IV: pacientes com COVID-19 e pneumonia grave. α = diferença significativa entre grupo I e grupo IV (p < 0,05). * = diferença significativa entre grupo I e grupo III (p < 0,05). ► = diferença significativa entre grupo I e grupo II (p < 0,05). β = diferença significativa entre grupo II e grupo IV (p < 0,05). Δ = diferença significativa entre grupo II e grupo III (p < 0,05). * = diferença significativa entre grupo III e grupo IV (p < 0,05).

Tabela 3 – Análises de correlação para parâmetros associados a intervalo Tpe, relação Tpe/QT e relação Tpe/QTc

	Intervalo Tpe		Tpe/QT		Tpe/QTc	
	r	p	r	p	r	p
Pressão arterial sistólica (mmHg)	-0,296	0,001	-0,175	0,056	-0,149	0,105
Pressão arterial diastólica (mmHg)	-0,218	0,017	-0,187	0,040	-0,183	0,046
Pulso (bpm)	0,298	0,001	0,309	0,001	0,125	0,424
Creatinina (mg/dL)	0,279	0,002	0,223	0,014	0,247	0,007
Potássio (mEq/L)	0,274	0,002	0,299	0,001	0,120	0,405
Cálcio (mg/dL)	-0,461	<0,001	-0,241	0,008	-0,287	0,002
PCR-as (mg/dL)	0,245	0,007	0,208	0,023	0,219	0,012
Dímero-D (ng/mL)	0,431	<0,001	0,298	0,001	0,569	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	0,192	0,035	0,190	0,045	0,351	<0,001
Tncl-as (ng/L)	0,185	0,042	0,210	0,019	0,255	0,005

NT-proBNP: N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; Tncl-as: troponina cardíaca I de alta sensibilidade.

eritromicina, etc.)¹⁵⁻¹⁶ e vii) aumento da liberação endógena de catecolaminas.¹² Embora todos estes parâmetros não tenham sido observados no nosso estudo, foram verificados aumentos dos níveis de Tncl-as e NT-proBNP, que sugere envolvimento miocárdico; aumento na contagem de leucócitos e PCR-as, evidenciando o processo de inflamação; aumento da FC com diminuição da PAS e da PAD, evidenciando o estado hemodinâmico, evoluindo do grupo controle para o grupo com pneumonia grave, em consonância com a literatura. Além disso, no nosso estudo, foi verificado um aumento no nível do dímero-D em pacientes com maior gravidade da doença.

A mortalidade é paralela ao aumento do envolvimento cardíaco em pacientes com COVID-19.^{1,6-8} Assim como nas doenças cardiovasculares, a causa mais comum de mortalidade cardíaca em pacientes com COVID-19 são os eventos arritmicos. Em muitos estudos, foi relatado que os pacientes com COVID-19 e envolvimento cardíaco têm diferentes frequências e tipos de arritmias cardíacas.^{1-3,9}

Ainda não existe um mecanismo e uma classificação clara das arritmias para essa doença. Num estudo com 187 pacientes, Guo et al.,² relataram uma taxa de envolvimento cardíaco de 27,8%, TV ou FV sendo presente em 5,9% destes pacientes. Zhou et al.,³ relataram que a taxa de envolvimento cardíaco foi de 17% em 191 pacientes, e 1% desses pacientes apresentou FC > 125 bpm. Shi et al.,¹ relataram que a taxa de envolvimento cardíaco foi de 19,7% em 416 pacientes, a depressão do segmento ST sendo encontrada em 0,7% desses pacientes. Wang et al.,⁹ relataram uma frequência de 16,7% de eventos arritmicos, em 118 pacientes.

O mecanismo mais importante da fisiopatologia da arritmia ventricular em pacientes com infecção por COVID-19 é semelhante ao das arritmias em pacientes com miocardite aguda.^{1,9-11} Assim como na miocardite aguda, os motivos mais importantes das arritmias são o aumento da Tncl-as e a diminuição da função ventricular esquerda, devido ao aumento do dano miocárdico durante o período agudo, bem como

Tabela 4 – Análise de regressão linear para parâmetros significativamente associados a intervalo Tpe, relação Tpe/QT e relação Tpe/QTc

	Intervalo Tpe		Tpe/QT		Tpe/QTc	
	β	p	β	p	β	p
Pressão arterial sistólica (mmHg)	-0,092	0,236	-0,056	0,530	-0,013	0,865
Pressão arterial diastólica (mmHg)	-0,017	0,827	-0,057	0,536	-0,698	0,487
Pulso (bpm)	0,271	0,001	0,286	0,001	0,205	0,007
Creatinina (mg/dL)	0,143	0,054	0,153	0,074	0,054	0,499
Potássio (mEq/L)	0,105	0,168	0,175	0,158	0,158	0,168
Cálcio (mg/dL)	-0,298	<0,001	-0,103	0,263	-0,241	0,002
PCR-as (mg/dL)	0,078	0,306	0,113	0,188	0,021	0,773
Dímero-D (ng/mL)	0,342	<0,001	0,271	0,002	0,493	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	0,114	0,125	0,055	0,526	0,233	0,001
Tncl-as (ng/L)	0,235	0,002	0,205	0,010	0,198	0,012

NT-proBNP: N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; Tncl-as: troponina cardíaca I de alta sensibilidade.
 $R_{ajustado}^2$ para intervalo Tpe, Tpe/QT e Tpe/QTc como 0,426, 0,446 e 0,487, respectivamente.

a fibrose atrial e ventricular ocorrendo no período tardio.²² Em estudos realizados em pacientes com miocardite aguda em anos prévios, foram verificados aumentos dos intervalos QT, QTc e Tpe e as relações Tpe/QT e Tpe/QTc durante o período agudo.^{23,24} Até onde sabemos, não existem estudos que pesquise QT, QTc, o intervalo Tpe, a relação Tpe/QT e a relação Tpe/QTc em casos de miocardite ou envolvimento cardíaco em pacientes com COVID-19. Em nosso estudo, os níveis de Tncl-as eram significativamente mais altos nos pacientes com COVID-19 e pneumonia grave. No nosso estudo, não foram realizadas análise e classificação das arritmias porém, os parâmetros de repolarização ventricular dos pacientes, que podem predizer eventos arritmicos com antecedência, foram avaliados na admissão. Foi verificado que o intervalo Tpe, a relação Tpe/QT e a relação Tpe/QTc, que estão entre os parâmetros de repolarização ventricular, aumentaram com a atividade e gravidade da doença, sendo bem maiores em pacientes com pneumonia grave. Além disso, verificou-se que houve uma associação positiva e significativa entre Tncl-as e o intervalo Tpe, a relação Tpe/QT e a relação Tpe/QTc, o que corrobora estudos que mostram que a frequência de arritmias aumentou em pacientes com TnTc-as elevada.

Há muitos parâmetros relacionados à atividade da doença e ao seu prognóstico em pacientes com COVID-19. A maioria dos parâmetros associados à atividade e ao prognóstico também estão associados com o envolvimento cardíaco. No nosso estudo, a atividade da doença foi associada à presença e gravidade da pneumonia. Além disso, os parâmetros comprometidos de repolarização ventricular foram positiva e significativamente relacionados ao aumento de FC,³ NT-proBNP,⁸ dímero-D⁵ e Tncl-as,¹⁻⁵ que são intimamente relacionados à atividade da COVID-19 na literatura. Portanto, hipotetizamos que o prolongamento elevado da repolarização miocárdica nos pacientes com COVID-19 pode ser afetado pela atividade da doença e que os eventos arritmicos nesses pacientes pudessem ser previstos com antecedência.

Limitações

Há algumas limitações importantes no nosso estudo, incluindo o desenho retrospectivo do estudo e o número de pacientes incluídos. Além disso, os eventos arritmicos e os parâmetros de acompanhamento clínico não foram avaliados, devido ao número pequeno de pacientes e à falta de acompanhamento clínico. Estudos prospectivos com mais pacientes podem fornecer informações mais significativas. No nosso estudo, os medicamentos e os tratamentos médicos que prolongam o QT foram considerados como critérios de exclusão, mas não foi realizada nenhuma avaliação genética para QT longo ou curto. Esta canalopatia hereditária pode não ser muito significativa, devido à sua raridade. Não foi realizada ressonância magnética para o envolvimento cardíaco ou a miocardite devido à COVID-19. Outra limitação importante do nosso estudo foi a impossibilidade de avaliar os efeitos de drogas, como a hidroxicloroquina e a azitromicina, que são frequentemente utilizadas para tratar COVID-19, na repolarização ventricular.

Conclusão

Embora o problema principal relacionado à mortalidade e à morbidade em pacientes com COVID-19 seja a doença pulmonar aguda, as evidências disponíveis indicam que um em cada cinco pacientes com COVID-19 apresenta dano miocárdico. O nosso estudo demonstrou que, em adição aos estudos prévios sobre COVID-19 na literatura, o distúrbio da repolarização miocárdica ocorreu em adição ao aumento do dano miocárdico em pacientes com pneumonia grave. Em pacientes com COVID-19, foi verificado que o intervalo Tpe, a relação Tpe/QT e a relação Tpe/QTc, que estão entre os parâmetros de dispersão transmural de repolarização ventricular, eram elevados, sem prolongação dos intervalos QT e QTc. Isso foi mais pronunciado em pacientes com COVID-19 grave e pneumonia grave e pode estar associado ao aumento

da inflamação e ao dano miocárdico. Para pacientes com COVID-19, principalmente aqueles com pneumonia grave, deve-se ter em mente que pode ocorrer prolongamento na repolarização ventricular. Neste estudo, não podemos definitivamente concluir que as alterações eletrocardiográficas observadas estão diretamente relacionadas à infecção por COVID-19 ou à inflamação, mas sim associadas a cenários graves de COVID-19, que podem envolver outras causas de inflamação e comorbidades.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sumbul HE, Koca H; Obtenção de dados: Gulumsek E, Koca H, Turunc T, Bayrak E, Ozturk HA, Demirtas AO; Análise e interpretação dos dados: Koc M, Bulut Y, Bayrak E, Aslan MZ; Análise estatística: Koc

M, Icen YK; Redação do manuscrito: Koc M, Sumbul HE, Turunc T; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Koc M, Karakoc E, Ozturk HA.

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. 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*. 2020; 5(7):802-10.
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):811-8.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-62.
4. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in Covid-19 patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020; 31(5):1003-8.
5. 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.
6. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Eur Respir J*. 2020; 55(5):2000524.
7. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020.
8. Mishra AK, Sahu KK, Lal A, Sargent J. Patterns of heart Injury in COVID - 19 and relation to outcome. *J Med Virol*. 2020 Apr 8. doi: 10.1002/jmv.25847.
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061-9.
10. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
11. 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):819-24.
12. Pan SF, Zhang HY, Li CS, Wang C. Cardiac arrest in severe acute respiratory syndrome: analysis of 15 cases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2003; 26(10):602-5.
13. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39(7):618-25.
14. Yang C, Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic—COVID-19 and cardiovascular diseases. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):743-4.
15. Ratliff NB, Estes ML, McMahon JT, Myles JL. Chloroquine-induced cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 1988; 112(6):578.
16. Seshadri MS, John L, Varkey K, Koshy TS. Ventricular tachycardia in a patient on dehydroemetine and chloroquine for amoebic liver abscess. *Med J Aust*. 1979; 1(9):406-7.
17. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation*. 2020; 141(24):e906-7.
18. Kongstad O, Xia Y, Liang Y, Hertervig E, Ljungström E, Olsson B, et al. Epicardial and endocardial dispersion of ventricular repolarization. A study of monophasic action potential mapping in healthy pigs. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2005; 39(6):342-7.
19. Porthan K, Viitasalo M, Toivonen L, Havulinna AS, Jula A, Tikkanen JT, et al. Predictive Value of Electrocardiographic T-Wave Morphology Parameters and T-Wave Peak to T-Wave End Interval for Sudden Cardiac Death in the General Population: Clinical Perspective. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013; 6(4):690-696.
20. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACC/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 17; 53(11):982-91.
21. Chua KC, Rusinaru C, Reinier K, Uy-Evanado A, Chugh H, Gunson K, et al. Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: A more precise measure of increased sudden death risk? *Heart rhythm*. 2016; 13(11):2181-5.
22. Pieroni M, Smaldone C, Bellocci F. Myocarditis presenting with ventricular arrhythmias: role of electroanatomical mapping-guided endomyocardial biopsy in differential diagnosis. In: Cihakova D, editor. *Myocarditis*. InTech: University Johns Hopkins; 2011. p. 365-386.
23. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med*. 1999; 5(3): 320- 6.
24. Ucar FM, Ozturk C, Yilmaztepe MA. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Oct 22; 19(1): 232.



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

Repolarização Ventricular como Ferramenta de Monitoramento da Atividade Elétrica Cardíaca

Ventricular Repolarization as a Tool to Monitor Electrical Activity of the Heart

Carlos Alberto Pastore¹ 

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Gravidade da Doença Afeta os Parâmetros de Repolarização Ventricular em Pacientes com COVID-19

O centenário ECG ainda é uma excelente ferramenta para avaliar a atividade elétrica cardíaca. Ao longo das últimas décadas, o ECG tem sido renovado para acompanhar a evolução em outras áreas do conhecimento, como genética, biologia molecular e eletrofisiologia.

Nossa experiência tem demonstrado que, entre o grande arsenal diagnóstico disponível para investigação de cardiopatias, o eletrocardiograma, ferramenta simples, prática, remota e rápida, é capaz de monitorar com precisão a extensão e a gravidade do acometimento cardíaco em diversos cenários.

O intervalo QT e suas variações, muitas décadas após ter sido descrito pela primeira vez, ainda mantêm parâmetros relevantes para indicar se um paciente tem risco de apresentar eventos cardiológicos graves e às vezes fatais.

Em 1856, o primeiro paciente com a síndrome do QT longo foi descrito por Meissner. Embora sua origem genética tenha sido estabelecida em 1901, foi somente em 1991 que Keating demonstrou pela primeira vez a associação de pacientes com síndrome do QT longo e a mutação do braço curto do cromossomo 11. Bazet, em 1920, descreveu sua fórmula para a correção da frequência cardíaca do intervalo QT.¹

O surgimento da pandemia da COVID-19 em março de 2020 mostrou uma doença inicialmente com sintomas respiratórios, mas com possível envolvimento de vários outros órgãos devido à sua resposta inflamatória bastante agressiva.

Aproveitando a experiência no tratamento das repercussões cardíacas da COVID-19, os especialistas analisaram os achados eletrocardiográficos durante o período da infecção.

No estudo feito por .. et al.,² publicado nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, os autores examinaram as alterações dos intervalos QT, QTc e Tpe (Tpico-Tfinal), e as relações Tpe/QT e Tpe/QTc, todos parâmetros de repolarização ventricular.

Palavras-chave

Pandemia; Coronavírus; Betacoronavírus; COVID-19/complicações; Eletrocardiografia; Intervalo QT; Cardiomiopatia; Arritmias Cardíacas; Embolia; Trombose.

Correspondência: Carlos Alberto Pastore •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, AB. CEP 05403-000, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: ecg_pastore@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201009>

O grupo de estudo de 120 pacientes, 90 dos quais infectados com COVID-19 e 30 controles saudáveis pareados por idade e sexo, foi dividido em quatro grupos: I — controles saudáveis e pacientes com COVID-19: II — sem pneumonia, III — com pneumonia leve e IV — com pneumonia grave. Os resultados mostraram que um em cada cinco pacientes com COVID-19 apresentou lesão miocárdica.

O estudo mostrou que nos casos de pneumonia grave existem claras alterações da repolarização ventricular. Apesar de valores de QT praticamente normais, a análise dos parâmetros estudados demonstrou aumento da dispersão da repolarização transmural, que é a etiologia usual das arritmias graves.

As causas mais frequentes de mortalidade cardíaca em pacientes com COVID-19 foram eventos arritmicos. Os tipos de arritmia foram diversos, com muitos aspectos relevantes. O mecanismo das arritmias não pôde ser caracterizado, mas a literatura relata a presença de fenômenos arritmicos em 27,8% e de taquicardia ventricular/fibrilação ventricular (TV/FV) em 5,9% dos 187 pacientes estudados por Guo et al.³

O mecanismo mais importante das arritmias ventriculares relatado em pacientes com COVID-19 é semelhante ao das arritmias encontradas em pacientes com miocardite aguda. A análise das repercussões da miocardite aguda em outros estudos mostrou aumento dos intervalos QT, QTc e Tpe e das razões Tpe/QT e Tpe/QTc.

No estudo discutido aqui, todas essas medidas aumentaram claramente com a gravidade da doença, como visto nos pacientes com COVID-19 e pneumonia grave.

Confirmando relatos de maior frequência de arritmias em pacientes com níveis aumentados de troponina, o aumento nos níveis de troponina I de alta sensibilidade mostrou uma relação positiva e efetiva com as medidas dos parâmetros QT.

Em um relatório recente⁴, os autores mencionam um estudo⁵ que categorizou as complicações cardíacas da COVID-19 em cinco tipos:

- (1) Dano cardíaco (isquemia ou miocardite)
- (2) Arritmias
- (3) Novo início ou agravamento de insuficiência cardíaca preexistente
- (4) Doença tromboembólica
- (5) Alterações cardíacas induzidas por tratamento médico

Os autores afirmam que “o envolvimento cardíaco em pacientes com COVID-19 se reflete em alterações de ECG como alterações de ST-T, prolongamento de QT, distúrbios de condução e arritmias ventriculares”. Assim, “os pacientes com sintomas cardíacos e anormalidades no ECG devem ser avaliados cuidadosamente para diagnosticar a COVID-19 — complicações cardíacas relacionadas, como miocardite, isquemia miocárdica ou arritmias graves”.⁴

Nesta pandemia, devemos manter essas suspeitas clínicas mesmo para pacientes que apresentam sintomas ou sinais discretos. Não há dúvida de que a presença de doenças cardiovasculares piora o prognóstico do processo. O vírus não pode ser considerado a causa de todas as complicações cardiovasculares, mas pode piorar ou revelar condições subjacentes precárias.

No artigo aqui discutido², as alterações de repolarização observadas, embora não específicas, requerem investigações adicionais para excluir complicações relacionadas à doença.

A presença de arritmias gerais (16,7%) e malignas (11,5%) também suscitou maior preocupação em casos com comprometimento miocárdico mais grave do que leve.

A comparação do estudo de Haseeb et al.⁴ e o desta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia,² nos leva a concluir que as alterações elétricas detectadas no ECG podem ser relevantes para a tomada de decisão sobre diagnóstico e conduta.

A presença de alterações isquêmicas, prolongamento do intervalo QT, distúrbios de condução elétrica e arritmias no ECG podem ser um grande sinal de alerta para orientar a conduta em caso de comprometimento cardiológico.

Referências

1. Bazett HC. “An analysis of the time-relations of electrocardiograms”. *Heart*. 1920;(7): 353–70.
2. Koc M, Sumbul HE, Gulumsek E, Koca H, Bulut Y, et al. Disease Severity Affects Ventricular Repolarization Parameters in Patients With COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(5):907-913.
3. 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):811–8.
4. Haseeb S, Gul EE, Çinier G, Bazoukis G, Garcia JA, Garcia-Zamora S, Lee S, et al. On Behalf of The International Society of Electrophysiology and Cardiology Young Community (ISEYC). Value of electrocardiography in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Electrocardiol* 2020;62:39-45.
5. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vanden O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831–40.



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

Hospitalização por Infarto Agudo do Miocárdio: Um Registro de Base Populacional

Hospitalization for Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Registry

Leonardo Alves^{1,2,3} e Carisi Anne Polanczyk^{1,4}

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande,² Rio Grande, RS – Brasil

Hospital Santa Casa do Rio Grande - Hospital de Cardiologia,³ Rio Grande, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: O infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) é uma das principais apresentações clínicas da cardiopatia isquêmica. Dados de base populacional são relevantes para entendimento contemporâneo da epidemiologia da doença.

Objetivo: Descrever incidência, manejo terapêutico, desfechos clínicos hospitalares e eventos cardiovasculares do primeiro ano de seguimento dos indivíduos hospitalizados por STEMI.

Métodos: Estudo de coorte prospectiva de base populacional com registro consecutivo das hospitalizações por STEMI em uma cidade do Sul do Brasil entre 2011 e 2014. Foram incluídos indivíduos com STEMI que apresentaram sintomas de isquemia miocárdica aguda nas últimas 72 horas. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: A incidência anual de hospitalizações por STEMI foi de 108 casos por 100.000 habitantes. A incidência ajustada foi maior entre os mais velhos (risco relativo 64,9; IC95% 26,9 – 156,9; p para tendência linear $< 0,001$) e entre os homens (risco relativo 2,8; IC95% 2,3 – 3,3; $p < 0,001$). Ocorreram 530 hospitalizações durante o período avaliado e a taxa de reperfusão foi de 80,9%. A mortalidade hospitalar e a taxa de eventos cardiovasculares em 1 ano foram, respectivamente, 8,9% e 6,1%. Os mais velhos apresentaram maior mortalidade hospitalar (risco relativo 3,72; IC95% 1,57 – 8,82; p para tendência linear = 0,002) e mais eventos cardiovasculares em 1 ano (hazard ratio 2,35; IC95% 1,12 – 4,95; $p = 0,03$).

Conclusão: Este registro demonstra abordagem terapêutica e mortalidade hospitalar semelhante às observadas em países desenvolvidos. Entretanto, a taxa de hospitalizações foi maior comparada com esses países. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):916-924)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio/mortalidade; Hospitalização; Epidemiologia; Fatores de Risco; Prevenção e Controle; Intervenção Coronária Percutânea.

Abstract

Background: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is one of the main clinical manifestations of ischemic heart disease. Population-based data are relevant to better understand the current epidemiology of this condition.

Objective: To describe the incidence, therapeutic management, hospital clinical outcomes and cardiovascular events in the first year of follow-up of individuals hospitalized for STEMI.

Methods: Population-based prospective cohort study with consecutive registries of hospitalization for STEMI in a city in southern Brazil from 2011 to 2014. It included patients with STEMI who presented acute myocardial ischemia symptoms in the last 72 hours. A p -value < 0.05 was considered significant.

Results: The annual incidence of STEMI hospitalizations was 108 cases per 100,000 inhabitants. Adjusted incidence was higher among older individuals (relative risk 64.9; 95% CI 26.9–156.9; p for linear trend < 0.001) and among men (relative risk 2.8; 95% CI 2.3–3.3; $p < 0.001$). There were 530 hospitalizations in the period under evaluation and the reperfusion rate reached 80.9%. Hospital mortality and the one-year follow-up cardiovascular event rate were, respectively, 8.9% and 6.1%. The oldest patients had higher hospital mortality (relative risk 3.72; 95% CI 1.57–8.82; p for linear trend = 0.002) and more one-year follow-up cardiovascular events (hazard ratio 2.35; 95% CI 1.12–4.95; $p = 0.03$).

Correspondência: Leonardo Alves •

Universidade Federal do Rio Grande - Departamento de Medicina - Gen Osório. CEP 96201-900, Rio Grande, RS – Brasil

E-mail: leoalvesrg@gmail.com

Artigo recebido em 23/08/2019, revisado em 01/12/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190573>

Conclusion: This study shows that both the therapeutic approach and hospital mortality are similar to the ones found in developed countries. However, the hospitalization rate was higher in these countries. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):916-924)

Keywords: Myocardial/mortality; Hospitalization; Epidemiology; Risk Factors; Prevention and Control; Percutaneous Coronary Intervention.

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

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade em adultos de ambos os sexos em todo o mundo, assim como a causa dominante das mortes prematuras; destas, cerca de 75% ocorrem em países de baixa e média renda.¹ No Brasil, as DCV, mesmo com tendência para o declínio, também são a principal causa de óbitos em adultos.²

A cardiopatia isquêmica é responsável pela maioria das mortes devido às DCV. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 17,7 milhões de pessoas morreram por DCV em 2015; destas, 7,4 milhões foram devido à cardiopatia isquêmica que, no Brasil, também é a causa dominante entre as DCV.²

O infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) é uma das principais apresentações clínicas da cardiopatia isquêmica, e seu reconhecimento clínico é de fundamental importância para imediata estratégia terapêutica. Estudos mostram que, apesar da diminuição da incidência, a mortalidade por STEMI permanece sem relevante variação.^{3,4}

No Brasil, não há dados de base populacional sobre a taxa de hospitalização por STEMI. Por sua vez, as informações sobre hospitalizações por STEMI, tais como mortalidade e taxa de reperfusão, são provenientes, em sua maioria, de registros que apresentam limitações. Esses registros ficam restritos a um hospital ou, se multicêntricos, não são representativos da população, pois decorrem da amostragem por conveniência (seleção por convite ou voluntária), o que pode enviesar as estimativas. Outras limitações são o recrutamento não consecutivo dos pacientes e critérios restritos de elegibilidade, como a seleção de pacientes com sintomas com duração de até 12 horas, sabendo-se que a apresentação após esse período está associada à maior mortalidade.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo é descrever a incidência, a abordagem terapêutica, os desfechos clínicos hospitalares e os eventos cardiovasculares do primeiro ano de seguimento de indivíduos hospitalizados por STEMI em uma região circunscrita do Sul do Brasil. Avaliar essas informações é relevante pela elevada incidência dessa doença e escassez de estudos de base populacional⁵ no Brasil. Além disso, registros são uma maneira efetiva de abordar a implementação das diretrizes clínicas e fontes de dados para gestores, profissionais e pesquisadores da área da saúde.^{6,7}

Métodos

Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo de coorte prospectiva com registro consecutivo das hospitalizações por STEMI na cidade do Rio Grande (RS) entre janeiro de 2011 e

dezembro de 2014. Essa cidade está localizada no Sul do Brasil e compreende cerca de 200 mil habitantes, cuja maioria reside na zona urbana (Censo Demográfico 2010). No Rio Grande, há uma emergência aberta – Hospital de Cardiologia/Santa Casa do Rio Grande – que é o centro de referência no município para tratamento da síndrome coronariana aguda e, consequentemente, para onde todos indivíduos com sintomas sugestivos dessa condição se dirigem ou são encaminhados, tornando o nível de perda de encaminhamento muito baixo. Na cidade, não há linha de cuidado do infarto agudo do miocárdio, de modo que o paciente procura espontaneamente os estabelecimentos de saúde.

Critérios de elegibilidade

Para serem incluídos no estudo, os indivíduos deveriam preencher os seguintes critérios à admissão hospitalar: (1) idade ≥ 18 anos e serem moradores da cidade do Rio Grande; (2) apresentarem sintomas de isquemia miocárdica aguda nas últimas 72 horas; (3) apresentarem eletrocardiograma na admissão com supradesnivelamento do segmento ST (SST) com ≥ 1 mm em duas ou mais derivações contíguas periféricas (≥ 2 mm em derivações precordiais) ou novo ou presumivelmente novo bloqueio de ramo esquerdo; e (4) elevação dos marcadores de necrose miocárdica (troponina ou CK-MB).

Os pacientes que não tiveram marcadores de necrose miocárdica mensurados foram incluídos desde que apresentassem sintomas típicos de isquemia miocárdica aguda associados a SST inequívoco que justificassem imediata terapia de reperfusão. Os pacientes que apresentaram novos STEMI durante o período do estudo foram incluídos como um novo evento desde que ocorresse 28 dias após o primeiro evento.

Foram excluídos os pacientes com SST transitório, que, neste estudo, foi definido como resolução espontânea associada à melhora da dor antes do início da terapia de reperfusão. Os reinfartos,⁸ definidos como novos episódios até 28 dias do evento incidente, também foram excluídos, contribuindo apenas para o seguimento clínico.

Cálculo amostral

Com o objetivo de calcular o tamanho de amostra para a taxa de hospitalizações, foram utilizados os seguintes parâmetros: taxa esperada de 100 casos/100.000 habitantes/ano,⁹ precisão de 20 casos/100.000 habitantes/ano e nível de confiança de 95%. Esse processo resultou em um total de 95.941 indivíduos – a população-alvo deste estudo é de cerca de 160.000 habitantes (Censo Demográfico, 2010). Para o cálculo do tamanho de amostra para mortalidade hospitalar, foram empregados os seguintes parâmetros: proporção esperada de 10%;⁹ precisão de 2,5 pontos percentuais;

e nível de confiança de 95%. Esse processo totalizou 554 pacientes. Com base na taxa de hospitalizações esperada de 100/100.000/ano e na população-alvo de 160.000 indivíduos, seriam necessários 4 anos para alcançar a amostra calculada.

Coleta de dados

As informações coletadas foram:

a) Sociodemográficas – idade, sexo, atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e classe econômica conforme o Critério de Classificação Econômica do Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP).¹⁰ Tal classificação, que se baseia no acúmulo de bens materiais em casa e na escolaridade do chefe da família, compreende cinco classes econômicas: A (nível mais alto), B, C, D e E (nível mais baixo).

b) História médica – índice de massa corporal (IMC) (calculado por meio de altura e peso autorreferidos); tabagismo (avaliado por meio do relato do paciente ou familiar e definido como ter fumado pelo menos um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes (avaliados por meio do relato do paciente ou do familiar mediante diagnóstico médico); e história de infarto prévio, de intervenção coronariana percutânea e de cirurgia de revascularização do miocárdio.

c) Status clínico na admissão hospitalar – sintoma principal (sintoma que motivou o paciente a procurar a emergência do hospital) e seu intervalo (período entre o início do sintoma até a admissão); frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, classificação de Killip, bloqueio atrioventricular total, topografia da isquemia miocárdica e creatinina sérica.

d) Abordagem terapêutica – terapia de reperfusão (fibrinolítico ou intervenção coronariana percutânea), motivos da não reperfusão e medicação adjunta nas primeiras 48 horas.

e) Desfechos clínicos hospitalares – morte, reinfarto, choque cardiogênico, arritmia ventricular, complicações mecânicas, acidente vascular cerebral e sangramento conforme os critérios BARC.¹¹

f) Eventos cardiovasculares dentro do primeiro ano após alta hospitalar – morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Com o propósito de identificar os pacientes elegíveis admitidos no hospital de referência do estudo, uma enfermeira especializada em cardiologia e previamente treinada elaborava diariamente uma lista desses pacientes que chegavam ao setor de emergência. Posteriormente, um cardiologista revisava os potenciais casos e os selecionava conforme os critérios de elegibilidade. As características sociodemográficas e a história médica eram registradas pela enfermeira no momento da internação hospitalar ou assim que possível. O status clínico, a abordagem terapêutica e os desfechos clínicos eram avaliados por um cardiologista mediante acompanhamento diário do paciente e revisão do prontuário.

Para a avaliação da ocorrência de eventos cardiovasculares do primeiro ano de seguimento, foi realizado contato telefônico com o paciente 1 ano após a alta hospitalar e,

quando apropriado, registros hospitalares foram verificados. Em caso de não respondentes, uma visita em domicílio era realizada. Quando as informações não podiam ser coletadas diretamente com os pacientes, efetuava-se contato com familiar ou pessoa mais próxima.

As informações das hospitalizações eram registradas em formulários impressos e posteriormente digitadas com o uso do programa Microsoft Access.¹² O controle de qualidade envolveu revisão desses formulários e checagem de amplitude e de consistência dos dados.

Análise estatística

Para o cálculo da incidência de hospitalizações por STEMI (casos por 100.000 habitantes por ano), o número de hospitalizações constituiu o numerador e a população do Rio Grande (Censo Demográfico 2010), o denominador. Para as análises ajustadas da incidência de hospitalizações, foi empregada a regressão de Poisson.

Os dados das hospitalizações foram sumarizados em frequência e porcentagem para variáveis categóricas e, no caso para variáveis contínuas, em média/desvio padrão ou mediana/percentis de acordo com a normalidade dos dados (verificação da distribuição por meio do teste de Shapiro-Wilk). Para a análise ajustada da mortalidade hospitalar, foi utilizado o modelo linear generalizado (família binomial). Para a análise de sobrevida, utilizou-se o método Kaplan-Meier e, para as análises ajustadas, a regressão de Cox. Todas as análises foram ajustadas para medidas repetidas (um paciente com mais de uma hospitalização)¹³ e conduzidas no programa Stata – versão 14.0.¹⁴ Um valor de p menor que 0,05 foi considerado para indicar significância estatística.

Resultados

Durante o período do estudo, ocorreram 575 admissões por sintomas de isquemia miocárdica aguda nas últimas 72 horas associados a SST ao ECG. Dessas, 41 foram excluídas porque os pacientes apresentaram SST transitório enquanto quatro foram descartadas por se tratar de reinfarto. Não houve perdas durante o recrutamento.

Incidência de hospitalizações

A incidência anual de hospitalização por STEMI no Rio Grande foi de 108 casos por 100.000 habitantes com idade igual ou acima de 25 anos (Tabela 1). A maior taxa foi observada entre homens pertencentes à faixa etária entre 65 e 74 anos. A análise ajustada por sexo mostrou aumento da taxa de hospitalizações conforme aumento da faixa etária (p para tendência linear < 0,001). Em comparação com os pacientes mais jovens, o risco de hospitalização foi 8,9 vezes maior (IC95% 3,5 – 22,7) no grupo etário de 35 a 44 anos, 28,8 (IC95% 11,8 – 70,6) no grupo etário de 45 a 54 anos e 64,9 (IC 95% 26,9 – 156,9) naqueles com 55 anos de idade ou mais.

As incidências anuais de hospitalizações em homens e mulheres foram 159 e 64 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. A incidência ajustada por idade foi 2,8 vezes maior em homens que em mulheres (IC95% 2,3 – 3,3; p < 0,001).

Tabela 1 – Taxa anual de hospitalização por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST em adultos na cidade de Rio Grande/RS (2011 a 2014)

Idade (anos)	Homens			Mulheres			Total	
	População	Número de Casos	Taxa (100.000 hab/ano)	População	Número de Casos	Taxa (100.000 hab/ano)	Número de Casos	Taxa (100.000 hab/ano)
25 – 34	15.609	2	3	16.068	3	5	5	4
35 – 44	12.550	24	48	13.238	12	23	36	35
45 – 54	12.485	84	169	14.087	34	60	118	111
55 – 64	9.486	142	377	10.633	53	125	195	243
65 – 74	4.601	79	433	6.083	27	111	106	249
≥ 75	2.619	33	317	5.158	37	180	70	226
Total	57.350	364	159	65.267	166	64	530	108

Dados das hospitalizações

Um total de 522 pacientes experimentaram 530 hospitalizações por STEMI – seis pacientes tiveram duas hospitalizações e um paciente teve três hospitalizações. A procura direta pelo hospital foi de 74% e o atendimento pelo SUS alcançou 85% das internações.

As características sociodemográficas e a história médica estão demonstradas na Tabela 2. A maioria dos pacientes tinha idade igual ou acima de 55 anos, era do sexo masculino e pertencia à classe econômica C. Quase 50% dos pacientes eram tabagistas, 59% tinham hipertensão arterial e 25% apresentavam diabetes melito.

As características da admissão são descritas na Tabela 3. Cerca de 65% dos pacientes chegaram dentro de 3 horas do início dos sintomas, enquanto 94% chegaram dentro de 12 horas. A maioria dos pacientes foi admitida em Killip I e aproximadamente 4% em Killip IV. O infarto inferior (e inferoposterior) foi responsável por metade dos casos enquanto o anterior extenso representou 16%.

As informações sobre a abordagem terapêutica são apresentadas na Tabela 4. A terapia de reperfusão foi implementada em 80,9% dos pacientes. Quarenta e quatro pacientes (8,3%) não foram considerados elegíveis para terapia de reperfusão, em consequência, na sua maioria, da admissão com mais de 12 horas do início dos sintomas. Entre os pacientes elegíveis, a terapia de reperfusão foi realizada em 88,3%, e a intervenção coronariana percutânea primária (ICP primária) foi o método preferencial. Não foram submetidos à terapia de reperfusão 11,7% dos pacientes elegíveis em virtude, principalmente, de motivos desconhecidos. Quase todos os pacientes receberam dupla antiagregação plaquetária e nenhum deles recebeu inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. Com relação à ICP primária, o uso do acesso radial foi de 69,3% e o sucesso angiográfico alcançou 94,7%.

Os desfechos clínicos hospitalares estão demonstrados na Tabela 5. Houve 3% de reinfarto durante a internação hospitalar, quase todos em decorrência de trombose de *stent*. O choque cardiogênico à admissão e na evolução hospitalar totalizou 9%. Ocorreram menos de 1% de complicações mecânicas, de sangramentos e de acidentes vasculares

Tabela 2 – Características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST (n = 530)

Características sociodemográficas	
Idade (anos), média (desvio padrão)	60,4 (11,6)
Idade (anos), n (%)	
25 – 44	41 (7,7)
45 – 54	118 (22,3)
55 – 64	195 (36,8)
65 – 74	106 (20,0)
≥ 75	70 (13,2)
Sexo masculino, n (%)	364 (68,7)
Nível econômico (ABEP), n (%)	
Classes A e B (mais altos níveis)	179 (33,8)
Classe C	268 (50,6)
Classes D e E (mais baixos níveis)	83 (15,6)
História médica	
Sobrepeso, n (%) (n = 474)	207 (43,7)
Obesidade, n (%) (n = 474)	112 (23,6)
Tabagismo, n (%)	235 (44,3)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%) (n = 500)	295 (59,0)
Diabetes, n (%) (n = 470)	121 (25,7)
Dislipidemia, n (%) (n = 456)	203 (44,5)
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	103 (19,9)
Revascularização coronariana prévia (cirúrgica e/ou percutânea), n (%)	67 (12,6)

ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa.

cerebrais isquêmicos. Com relação ao tempo de internação hospitalar, observou-se uma mediana de 7 dias (intervalo interquartil de 6 a 10).

A mortalidade hospitalar foi de 8,9%. As taxas de mortalidade conforme grupo etário, sexo e nível socioeconômico, assim como as análises brutas e ajustadas,

Tabela 3 – Características da admissão hospitalar dos indivíduos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST (n = 530)

Intervalo do sintoma (horas), n (%)	
0 – 3	342 (64,6)
> 3 – 6	79 (14,9)
> 6 – 12	76 (14,3)
> 12 – 24	17 (3,2)
> 24 – 72	16 (3,0)
Frequência cardíaca > 100 bpm, n (%) (n = 524)	72 (13,7)
PAS ≥ 180 mmHg e/ou PAD ≥ 110 mmHg, n (%) (n = 516)	114 (26,2)
Classificação de Killip à admissão, n (%) (n = 527)	
Killip I	463 (87,8)
Killip II	31 (5,9)
Killip III	10 (1,9)
Killip IV	23 (4,4)
Localização do infarto (ECG), n (%)	
Septal, anteroapical e lateral	140 (26,4)
Anterior extenso	85 (16,0)
Inferior e inferoposterior	271 (51,2)
Posterior	32 (6,0)
Bloqueio de ramo esquerdo novo	2 (0,4)
Bloqueio AV total, n (%)	21 (4,0)
Creatinina (mg/dL) à admissão, mediana (intervalo interquartil) (n = 516)	0,97 (0,80 – 1,20)

estão apresentadas na Tabela 6. A mortalidade ajustada por sexo e nível econômico foi maior entre os mais velhos (p para tendência linear = 0,002) alcançando um risco relativo de 3,72 (IC 95%: 1,57 – 8,82) naqueles com 75 anos ou mais. Embora as estimativas ajustadas indiquem maior mortalidade entre as mulheres (risco relativo 1,21; IC95%: 0,69 – 2,14; p = 0,50) e aqueles pertencentes aos mais baixos níveis econômicos (risco relativo 1,66; IC95%: 0,72 – 3,85; p = 0,24), essas diferenças não foram estatisticamente significativas. A mortalidade em 30 dias foi de 9,1%.

Seguimento clínico

Informações de 13 entre os 475 pacientes considerados para o seguimento clínico não foram encontradas, o que representa uma perda de seguimento de 2,7%.

A incidência cumulativa de eventos cardiovasculares no final do primeiro ano de seguimento após alta hospitalar por STEMI foi de 6,1% (morte cardiovascular, 3,0%; infarto agudo do miocárdio, 2,4%; e acidente vascular cerebral, 0,7%). A incidência ajustada de eventos cardiovasculares foi maior entre os pacientes com idade igual ou acima de 60 anos (*hazard ratio* 2,35; IC 95%: 1,12 – 4,95; p = 0,03) (Figura 1 – Painel A). A incidência de eventos cardiovasculares ajustada também foi maior entre as mulheres (*hazard ratio* 1,55; IC 95%: 0,77 – 3,13; p = 0,22)

Tabela 4 – Abordagem terapêutica dos indivíduos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST (n = 530)

Não elegíveis para terapia de reperfusão, n (%)	44 (8,3)
Intervalo do sintoma > 12 horas, n (%)	42 (95,5)
Óbito antes da estratégia, n (%)	2 (0,5)
Elegíveis submetidos à terapia de reperfusão, n (%)	429 (88,3)
ICP primária	356 (83,0)
ICP primária intencionada, mas não realizada*	28 (6,5)
Fibrinolítico	45 (10,5)
Elegíveis não submetidos à terapia de reperfusão, n (%)	57 (11,7)
Motivo desconhecido	50 (88,0)
Reação alérgica ao trombolítico	6 (10,3)
Sangramento ativo	1 (1,7)
Acesso transradial na ICP primária, n (%)	266 (69,3)
Sucesso angiográfico na ICP primária, n (%)	337 (94,7)
Medicação nas primeiras 48 horas, n (%)	
AAS	523 (98,7)
Clopidogrel	523 (98,7)
Heparina não fracionada ou heparina de baixo peso	439 (82,8)
Estatina	487 (91,9)
Betabloqueador	411 (77,6)
IECA ou ARA	379 (71,5)

ICP: intervenção coronariana percutânea; IECA: inibidores da enzima conversora; ARA: antagonistas dos receptores da angiotensina. * Todos os pacientes apresentavam fluxo coronariano TIMI 3. Motivos da não realização: opção por cirurgia de revascularização eletiva, opção por ICP eletiva, estenose da lesão-alvo < 50%, vaso-alvo fino e óbito.

Tabela 5 – Desfecho clínicos hospitalares em indivíduos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST (n = 530)

Morte, n (%)	47 (8,9)
Morte cardíaca	38 (7,2)
Morte não cardíaca (sepsis)	9 (1,7)
Reinfarto, n (%)	16 (3,0)
Trombose de <i>stent</i> , n (%)	15 (2,8)
Trombose pós-uso isolado de extrator de trombo, n (%)	1 (0,2)
Choque cardiogênico (à admissão ou na evolução hospitalar)	48 (9,1)
Fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular (na evolução hospitalar)	13 (2,5)
Ruptura de músculo papilar mitral, n (%)	1 (0,2)
Ruptura de septo interventricular, n (%)	1 (0,2)
Ruptura de parede livre, n (%)	1 (0,2)
Sangramento, n (%)	5 (0,9)
BARC Tipo 2	2 (0,4)
BARC Tipo 3a	3 (0,6)
Acidente vascular encefálico isquêmico, n (%)	5 (0,9)

Tabela 6 – Análise bruta e ajustada da mortalidade hospitalar de acordo com idade, sexo e nível econômico

Mortalidade		Análise bruta		Análise ajustada	
		RR (IC95%)	Valor p	RR (IC95%)	Valor p
Idade, anos					
25 – 54	5,0%	1,0	< 0,001*	1,0	0,002*
55 – 64	6,7%	1,33 (0,56 – 3,12)		1,35 (0,58 – 3,16)	
65 – 74	10,4%	2,06 (0,86 – 4,97)		2,01 (0,83 – 4,90)	
≥ 75	21,4%	4,26 (1,89 – 9,60)		3,72 (1,57 – 8,82)	
Sexo					
Masculino	7,7%	1,0	0,16†	1,0	0,50†
Feminino	11,5%	1,49 (0,85 – 2,59)		1,21 (0,69 – 2,14)	
Nível econômico					
Classe A e B	6,2%	1,0	0,03*	1,0	0,24*
Classe C	9,0%	1,46 (0,73 – 2,90)		1,34 (0,68 – 2,64)	
Classe D e E	14,5%	2,35 (1,08 – 5,11)		1,66 (0,72 – 3,85)	

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança. * Teste de Wald para tendência linear. † Teste de Wald para heterogeneidade.

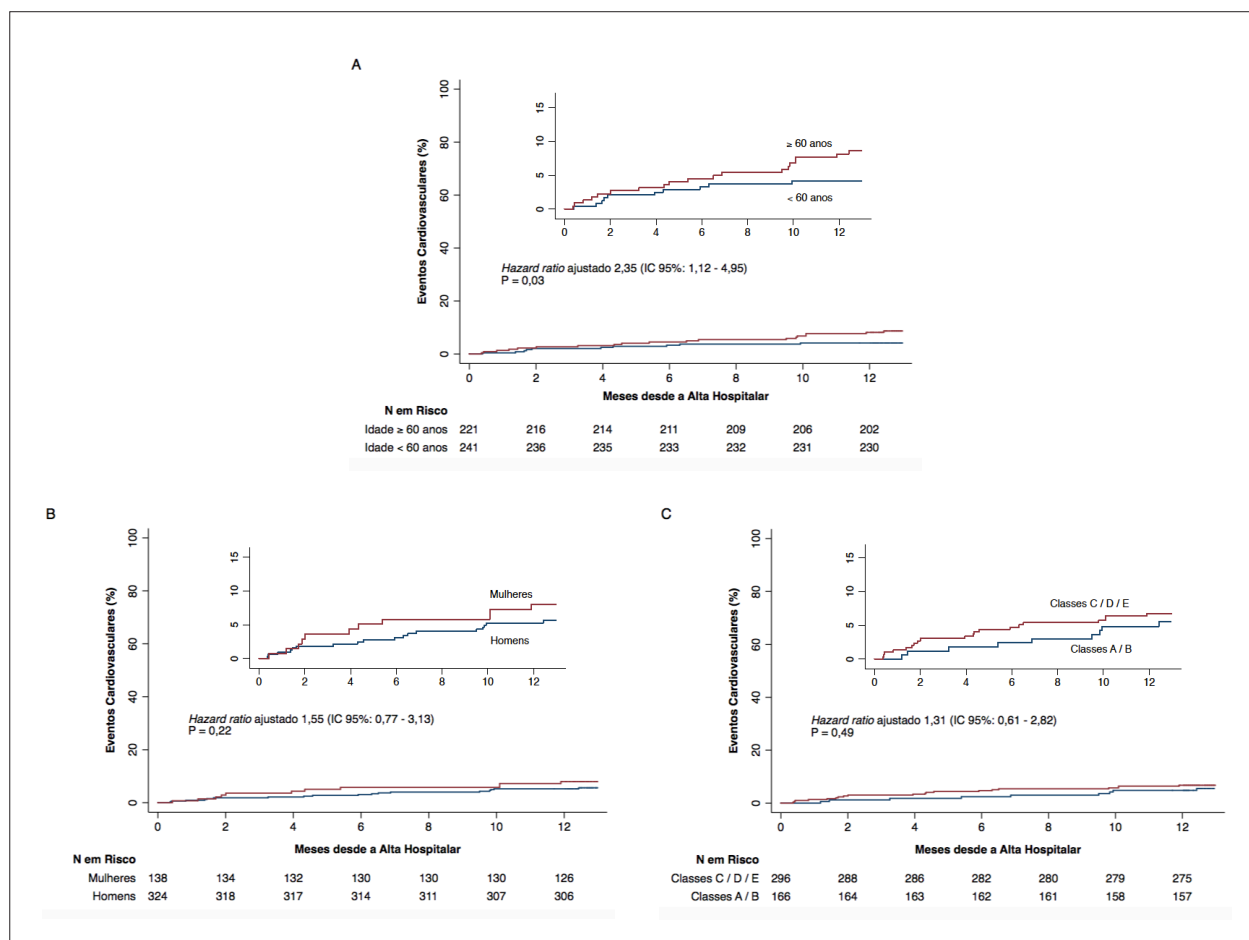


Figura 1 – Incidência acumulativa de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, infarto, acidente vascular cerebral) em 1 ano de seguimento após alta hospitalar por STEMI de acordo com idade (Painel A), sexo (Painel B) e nível econômico (Painel C).

e entre aqueles pacientes pertencentes aos mais baixos níveis econômicos (*hazard ratio* 1,31; IC 95%: 0,61 – 2,82; $p = 0,49$). No entanto, essas diferenças não atingiram significância estatística (Figura 1 – Painéis B e C). Todas essas estimativas foram ajustadas por idade, sexo, nível econômico e também pela presença de cardiopatia isquêmica prévia, que foi definida, neste estudo, como história de infarto do miocárdio e/ou de revascularização miocárdica (cirúrgica e/ou percutânea). A incidência cumulativa de revascularizações não planejadas (cirúrgicas ou percutâneas) no mesmo período de seguimento foi de 4,7%.

Discussão

A taxa anual de hospitalização por STEMI foi de 108 casos por 100.000 habitantes; essa taxa foi maior entre os homens com mais de 65 anos de idade. A mortalidade hospitalar e a incidência acumulativa de eventos cardiovasculares em 1 ano foram, respectivamente, 8,9% e 6,1%. Ambas as ocorrências foram maiores entre os mais velhos.

A taxa anual de hospitalização por STEMI observada neste estudo foi superior às encontradas em países desenvolvidos. Nos EUA, onde tem havido diminuição dessa incidência ao longo do tempo,³ observaram-se taxas iguais a 77 casos por 100.000 habitantes em 2005⁴ e 50/100.000 em 2008.^{3,15} Na Europa, muitos países também apresentaram taxas de hospitalização por STEMI inferiores à encontrada nesse estudo.⁹ Por outro lado, um estudo conduzido em uma cidade da América Latina obteve uma taxa igual a 90 casos por 100.000 habitantes,¹⁶ próxima à observada no presente estudo. A maior incidência de hospitalização por STEMI em países em desenvolvimento pode decorrer de pior controle dos fatores de risco² e menor acesso e aderência à medicação.¹⁷ No que diz respeito à maior taxa de hospitalização observada entre os homens e os indivíduos mais velhos, resultados similares também foram encontrados em outros estudos.^{18,19}

A taxa de terapia de reperfusão foi próxima às encontradas em países desenvolvidos^{9,20} e superior às observadas em registros nacionais. Esses registros hospitalares que, na maioria, assistem pacientes do sistema público de saúde, mostraram taxas de reperfusão entre 40 e 56%.²¹⁻²³ Contudo, ainda há uma parcela considerável de pacientes não submetidos à reperfusão, um fato que decorreu principalmente de causas modificáveis. O atraso na busca de assistência médica, bem como o não reconhecimento do quadro clínico de STEMI, são fatores possíveis de melhoria por meio de educação.

No que se refere à mortalidade hospitalar por STEMI, observa-se que varia de acordo com o registro e o país: em registros brasileiros, a mortalidade variou entre 8 e 14%^{21,22,24,25} e, em registros latino-americanos, entre 8 e 11%.²⁶⁻³⁰ O mesmo cenário pode ser observado na Europa, onde registros conduzidos em vários países evidenciaram taxas oscilando entre 4 e 13%.^{9,31} Nos EUA, dois registros mostraram taxas iguais a 5,1%¹⁵ e 9,7%.⁴ Diante desses registros, selecionados de forma não sistemática, a mortalidade por STEMI no presente estudo ficou abaixo dos limites superiores dessas variações. A taxa de reperfusão e o uso da intervenção coronária percutânea por via radial como método preferencial podem ter contribuído para esse resultado.

No entanto, possíveis causas para as variações das taxas de mortalidade entre os estudos devem ser levadas em consideração ao realizar tal análise. As variações das taxas de mortalidade observadas entre os registros podem decorrer do processo metodológico: a) a amostragem de base populacional com registro consecutivo tem menor risco de viés de seleção; b) seleção apenas dos indivíduos que experimentam o primeiro episódio de infarto; c) intervalo do sintoma curto (≤ 12 horas) exclui pacientes com maior risco de morte; d) estudos conduzidos em hospitais com nível terciário de assistência ou em unidades de cuidados intensivos tendem a arrolar pacientes mais graves. Outras causas importantes dessas variações podem ocorrer devido à porcentagem de pacientes submetidos à terapia de reperfusão e ao método dessa terapia utilizado (fibrinolítico ou intervenção coronária percutânea).

A maior mortalidade hospitalar e a maior ocorrência de eventos cardiovasculares em 1 ano de seguimento observada entre os indivíduos mais velhos e do sexo feminino são conhecidas.^{32,33} A associação entre esses desfechos e os mais velhos também foi identificada neste estudo. Entretanto, a associação com o sexo feminino não foi estatisticamente significativa – uma justificativa para não detecção pode ser a falta de poder do estudo.

A associação entre nível socioeconômico e desfechos cardiovasculares também é conhecida.^{34,35} Indivíduos com pior condição socioeconômica (baixa escolaridade e baixa renda) tendem a apresentar maior morbimortalidade cardiovascular; essa associação pode ser observada em estudos locais.³⁶⁻³⁹ Do mesmo modo, o presente estudo mostrou maior mortalidade hospitalar e maior incidência de eventos cardiovasculares em um ano entre aqueles pertencentes aos mais baixos níveis socioeconômicos, porém sem significância estatística. Mais uma vez, a falta de poder pode ter influenciado o resultado.

A principal força deste estudo foi a natureza populacional do registro, uma vez que ela permitiu estimar de modo não enviesado a taxa de hospitalização e a mortalidade por STEMI, bem como a ocorrência de eventos cardiovasculares em 1 ano. O recrutamento consecutivo e sem perdas também contribuiu para diminuir a possibilidade de viés de seleção. Outro aspecto relevante que favoreceu as estimativas diretas foi o recrutamento de pacientes com intervalo de até 72 horas, uma vez que indivíduos que se apresentam com maior tempo de dor têm maior risco de morte. Por fim, destaca-se a pequena taxa de perdas na avaliação do seguimento clínico no final do primeiro ano após a alta hospitalar.

Há de se considerar também que este estudo apresenta algumas limitações. Não houve avaliação do intervalo entre o diagnóstico do STEMI e a terapia de reperfusão; esse dado é importante na avaliação da qualidade do atendimento ao paciente com STEMI. Entretanto, dados desse mesmo hospital no período 2005 a 2007 evidenciaram uma mediana de tempo porta-balão igual a 70 minutos (dados não publicados). Outra limitação foi o seguimento clínico obtido por meio de contato telefônico, fato que impediu uma avaliação objetiva dos eventos. No entanto, como o hospital deste estudo é o centro de referência, procurou-se em registros médicos os eventuais eventos cardiovasculares ocorridos.

Como destacado anteriormente, registros são de fundamental importância. Desse modo, futuros registros devem, com a finalidade de obter estimativas não enviesadas e de comparar com estudos de outros países, ter representatividade da população (seleção randomizada ou inclusão de todos os centros de saúde) e recrutamento consecutivo.⁵ Além disso, recomenda-se selecionar pacientes com um maior tempo de intervalo do sintoma (pelo menos 48 horas).

Conclusão

Este registro demonstra uma abordagem terapêutica e uma mortalidade hospitalar semelhante às observadas em países desenvolvidos. Entretanto, a taxa de hospitalizações foi maior em comparação a esses países.

Agradecimentos

Agradecemos à enfermeira Rosa Maria Cacciamani Sousa pelo empenho dedicado à coleta dos dados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Alves L; Análise e interpretação dos dados, Análise

estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alves L, Polanczyk CA

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 Leonardo Alves pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Associação de Caridade Santa Casa de Rio Grande sob o número de protocolo 2.492.526. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Geneva:WHO; 2020.
2. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
3. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-65.
4. McManus DD, Gore J, Yarzelski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124(1):40-7.
5. Gitt AK, Bueno H, Danchin N, Fox K, Hochadel M, Kearney P, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J*. 2010;31(5):525-9.
6. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
7. Bhatt DL, Drozda JP, Jr., Shahian DM, et al. ACC/AHA/STS Statement on the future of registries and the performance measurement enterprise: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(20):2230-45.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons-Sel A, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
9. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, Belder M, Knot J, Aaberg L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943-57.
10. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo; 2010.
11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
12. Microsoft Access: Release 12.0. Microsoft Corporation; 2007.
13. Kirkwood BR, Sterne JAC. Analysis of clustered data. In: Kirkwood BR, Sterne JAC, eds. *Essential Medical Statistics*. UK: Blackwell Science; 2003.
14. StataCorp Stata Statistical Software: Release 14.0. Lakeway Drive, College Station TX: Stata Corporation; 2015.
15. Reynolds K, Go AS, Leong TK, Boudreau DM, Cassidy-Bushrow AE, Fortmann SP, et al. Trends in Incidence of hospitalized acute myocardial infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). *Am J Med*. 2017;130(3):317-27.
16. Caccavo A, Álvarez A, Bello FH, Ferrari AE, Carrique AM, Lasdica SA, et al. Incidencia poblacional del infarto con elevación del ST o bloqueo de rama izquierda a lo largo de 11 años en una comunidad de la provincia de Buenos Aires. *Rev Argent Cardiol*. 2007;75(3):185-8.
17. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378(9798):1231-43.
18. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation*. 2010;121(7):863-9.
19. Fang J, Alderman MH, Keenan NL, Ayala C. Acute myocardial infarction hospitalization in the United States, 1979 to 2005. *Am J Med*. 2010;123(3):259-66.
20. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):254-63.
21. Filgueiras Filho NM, Feitosa Filho GS, Solla DJF, Argôlo FC, Guimarães PO, Paiva Filho IM, et al. Implementation of a regional network for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) care and 30-day mortality in a low- to middle-income city in Brazil: findings from Salvador's STEMI registry (RESIST). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e008624.

22. Lana MLL, Beaton AZ, Brant LCC, Bozzi ICRS, Magalhães O, Castro LRA, et al. Factors associated with compliance to AHA/ACC performance measures in a myocardial infarction system of care in Brazil. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(4):499-506.
23. Jose AS, Barreto FH, Oliveira LCS, Oliveira JC, Barreto IDC, Arcelino LAM, et al. Health insurance related disparities in reperfusion and mortality for patients with st segment elevation myocardial infarction in Sergipe, Brazil. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1267.
24. Marino BCA, Ribeiro ALP, Alkmim MB, Antunes AP, Boersma E, Marcolino MS. Coordinated regional care of myocardial infarction in a rural area in Brazil: Minas Telecardio Project 2. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2(3):215-24.
25. Quadros ASd, Schmidt MM, Gazeta CA, Melleu KP, Azmus AD, Teixeira JV, et al. Infarto agudo do miocárdio na prática clínica diária. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):253-61.
26. Nazzari C, Corbalán R, Frensch P, Sepúlveda P, Prieto J. Differences in treatment and in-hospital mortality of acute myocardial infarction patients in public and private hospitals in Chile before and after healthcare guarantees. *Eur Heart J*. 2013;34(suppl 1):1026.
27. García Aurelio MJ, Cohen Arazí H, Higa C, Gómez Santa María HR, Mauro VM, Fernández H, et al. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST: Registro multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol*. 2014;82(4):275-84.
28. Juan G, Charask A, Perna ER, D'Imperio H, Bono J, Costa YC, et al. National survey of ST-segment elevation acute myocardial infarction in Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Rev Argent Cardiol*. 2016;84(6):524-33.
29. Martínez-Sánchez C, Borrayo G, Carrillo J, Juárez U, Quintanilla J, Jerjes-Sánchez C, et al. Clinical management and hospital outcomes of acute coronary syndrome patients in Mexico: the Third National Registry of Acute Coronary Syndromes (RENASICA III). *Arch Cardiol Mex*. 2016;86(3):221-32.
30. Chacon-Díaz M, Vega A, Araoz O, Ríos P, Baltodano R, Villanueva F, et al. Epidemiological characteristics of ST-segment elevation myocardial infarction in Peru: Results of the Peruvian Registry of ST-segment Elevation Myocardial Infarction (PERSTEMI). *Arch Cardiol Mex*. 2018;88(5):403-12.
31. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2285-93.
32. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *Am J Cardiol*. 2015;115(3):303-6.
33. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):53.
34. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1973-98.
35. Bhatnagar A. Environmental determinants of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2017;121(2):162-80.
36. Bassanesi SL, Azambuja MI, Achutti A. Premature mortality due to cardiovascular disease and social inequalities in Porto Alegre: from evidence to action. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(6):370-9.
37. Alves L, Cesar JA, Horta BL. Prevalence of angina pectoris in Pelotas, south of Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(2):179-85.
38. Ferreira GM, Correia LC, Reis H, Ferreira Filho CB, Freitas F, Ferreira GM, et al. Increased mortality and morbidity due to acute myocardial infarction in a public hospital, in Feira de Santana, Bahia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):97-104.
39. Nazzari C, Corbalán R, Díaz C, Sepúlveda P, Schacht E. Efecto del nivel educacional en la sobrevivencia posterior a un infarto agudo de miocardio: Registro Chileno de Infarto de Miocardio, GEMI 2009-2012. *Rev Méd Chile*. 2015;143(7):825-33.



Análise de um Registro de Base Populacional de Hospitalização por Infarto Agudo do Miocárdio

Analysis of a Population-Based Registry of Hospitalizations for Acute Myocardial Infarction

Gabriel Porto Soares^{1,2} 

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade Severino Sombra - Curso de Medicina,² Vassouras, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao Artigo: Hospitalização por Infarto Agudo do Miocárdio: Um Registro de Base Populacional

A doença isquêmica do coração (DIC) é a principal causa de mortalidade no mundo, foi responsável por mais de 9 milhões de mortes no ano de 2016. O perfil de tendência nas taxas de mortalidade por DIC variou de acordo com o nível econômico dos países. Nações desenvolvidas experimentaram redução drástica nas taxas de mortalidade por DIC nos últimos anos, talvez atribuídas a maior foco na prevenção primária e melhor diagnóstico e tratamento. Porém, nos chamados países em desenvolvimento, a redução não foi tão acentuada, representando grande desafio para a saúde pública.^{1,2}

Dentre as DICs a forma de apresentação de maior gravidade é o infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST (IAMCSST) que corresponde a cerca de um terço das apresentações das DICs, mas apresenta maior mortalidade quando comparado ao infarto agudo do miocárdio sem supra desnivelamento de segmento ST e com a angina instável.^{3,4}

Estudar o comportamento dos casos de DIC, especialmente do IAMCSST com grande abrangência geográfica, populacional e temporal é essencial para melhorar a abordagem da maior causa de morte no mundo, justificando a realização e publicação do presente estudo.⁵ Vale uma crítica inicial ao estudo, pois na verdade se trata de um registro hospitalar e não obrigatoriamente populacional, pois se restringe aos dados colhidos a partir da internação de pacientes com IAMCSST em uma unidade hospitalar única e específica. Apesar da justificativa dos autores no fato do hospital de coleta dos dados ser a referência regional para a grande maioria dos pacientes com infarto que buscam inicialmente ou são posteriormente encaminhados para abordagem do IAM nesta instituição, não é possível estimar que a totalidade dos casos de IAMCSST da população alvo do estudo tenha sido tratada no centro de referência em questão. Algumas possibilidades

devem ser levantadas, primeiro o fato de pacientes de outras localidades ao redor da região terem sido tratados no hospital do estudo ou até mesmo pacientes residentes da região terem apresentado IAMCSST e recebido tratamento em outro hospital da própria cidade ou de outro local.

A maior parte dos estudos epidemiológicos envolvendo o IAMCSST no Brasil aborda taxas de mortalidade,⁶⁻⁸ poucos dados de morbidade são analisados e divulgados. Um excelente indicador de morbidade, a taxa de internações, é abordada no presente estudo e muito bem explorada com divisão por faixa etária, busca de preditores e desfechos. Inclusive estas taxas de internações se demonstraram elevadas quando comparadas aos EUA ou a países europeus, mas não há disponibilidade de dados para comparação com taxas médias nacionais de internações por IAM e poucos dados populacionais confiáveis de outras regiões do Brasil podem ser encontrados. A divisão do sistema de saúde brasileiro em Sistema Único de Saúde (SUS) e sistema suplementar dificulta ainda mais a elaboração de taxas de internações nacionais por qualquer tipo de doença.⁹ A unidade hospitalar do estudo, conforme relatado, atende aos dois sistemas de saúde, pois afirma que 85% dos pacientes foram internados pelo SUS, o que nos faz supor que os outros 15% foram atendidos pelo sistema de saúde suplementar, portanto foi possível agrupar pacientes provenientes dos dois sistemas em um único estudo.

Podemos também caracterizar a cidade de Rio Grande, um município de porte médio com cerca de 200.000 habitantes, mas com elevado Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), 0,744, classificado como alto, entre 0,700 e 0,799.¹⁰

Os pontos positivos advindos do estudo epidemiológico em questão devem ser salientados. Envolveu mais de 500 pacientes provenientes de uma população de quase

Palavras-chave

Isquemia Miocárdica; Infarto do Miocárdio/mortalidade; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Morbidade; Hospitalização; Sistema Único de Saúde.

Correspondência: Gabriel Porto Soares •

Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto do Coração Edson Abdala Saad - Av Brigadeiro Trompowski, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: gp.soares@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200611>

200.000 habitantes. Foi um estudo prospectivo com longa duração, 4 anos, com seguimento dos pacientes por pelo menos um ano. Poucas perdas, menos de 10% por critérios de exclusão e sem perdas de recrutamento. Foi capaz de gerar dados de mortalidade, mas não se restringiu a isso, pois resultados com variáveis incluindo dados de morbidade

e abordagem terapêutica também foram analisados e publicados. Estudos epidemiológicos com análise de variáveis capazes de medir adoecimento são essenciais para compreensão e busca de fatores para atingir a redução da incidência e da mortalidade da doença que mais causou morte no Brasil e no mundo nos últimos anos.

Referências

1. Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
2. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease Analysis of Data From the World Health Organization and Coronary Artery Disease Risk Factors From NCD Risk Factor Collaboration. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019;12:e005375.
3. Akbar H, Foth C, Kahloon RA, Mountfort S. Acute Myocardial Infarction ST Elevation (STEMI). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
4. MARINO, BCA et al., Perfil Epidemiológico e Indicadores de Qualidade em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda na Região Norte de Minas Gerais - Projeto Minas Telecardio 2. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 107, n. 2, p. 106-115. 2016.
5. Alves L, Polanczyk CA. Hospitalization for Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(5):916-924.
6. BALK, Maurício et al. Comparative Analysis between Transferred and Self-Referred STEMI Patients Undergoing Primary Angioplasty. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 112, n. 4, p. 402-407, Apr. 2019.
7. BIENERT, Igor Ribeiro de Castro et al. Desfechos intra-hospitalares e preditores de mortalidade no infarto agudo do miocárdio com choque cardiogênico tratados por angioplastia primária: dados do registro InCor. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva*, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 41-45, Mar. 2012.
8. SANTOS, Juliano dos et al. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil e suas regiões geográficas: análise do efeito da idade-período-coorte. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, p. 1621-1634, May 2018.
9. SESTELO, José Antonio de Freitas; SOUZA, Luis Eugenio Portela Fernandes de; BAHIA, Lígia. Saúde suplementar no Brasil: abordagens sobre a articulação público/privada na assistência à saúde. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 29, n. 5, p. 851-866, mayo 2013.
10. Atlas de desenvolvimento humano do Brasil de 2013. 2013. Disponível em: <<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/>>. Acesso em: junho de 2020.



Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão

Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review

Silméia Garcia Zanati Bazan,¹ Gilberto Ornellas de Oliveira,¹ Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira,¹ Fabrício Moreira Reis,¹ Karina Nogueira Dias Secco Malagutte,¹ Lucas Santos Nielsen Tinasi,¹ Rodrigo Bazan,¹ João Carlos Hueb,¹ Katashi Okoshi¹

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP¹ Botucatu, SP - Brasil

Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca de origem genética mais comum, cuja principal característica consiste na hipertrofia ventricular esquerda que acontece na ausência de outras patologias que desencadeiam tal alteração. A CMH pode se apresentar desde formas assintomáticas até manifestações de morte cardíaca súbita e de insuficiência cardíaca refratária. Métodos de imagem contemporâneos de alta resolução e escores clínicos mais acurados vêm sendo utilizados e desenvolvidos no sentido de propiciar uma avaliação prognóstica e funcional mais adequada, bem como possibilitar a estratificação dos casos de maior gravidade. Nesta revisão, serão abordados esses aspectos, entre outros tópicos clássicos inerentes ao estudo dessa doença.

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença de causa geneticamente determinada que acarreta alterações estruturais na conformação cardíaca (Figura 1). A principal característica anatômica dessa doença é a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) com várias morfologias na ausência de outras condições que justifiquem esse achado.¹

A prevalência de CMH é relativamente frequente, estimada em 0,2% da população adulta.² As suas manifestações clínicas são extremamente variadas, desde formas assintomáticas até insuficiência cardíaca (IC) avançada, dentre outras apresentações que culminam em morte súbita.³

Por outro lado, avanços no tratamento da CMH resultaram em uma taxa de mortalidade anual que atualmente é inferior a 1%.^{4,5}

Desse modo, é um assunto de grande interesse devido a sua prevalência significativa e à importância da identificação precoce dos grupos em risco, como os atletas.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica/genética; Morte Súbita; Insuficiência Cardíaca; Ecocardiografia/métodos; Hipertrofia Ventricular.

Correspondência: Silméia Garcia Zanati Bazan •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Distrito Rubião Jr, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: sgz.bazan@unesp.br

Artigo recebido em 18/11/2019, revisado em 27/04/2020, aceito em 16/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190802>

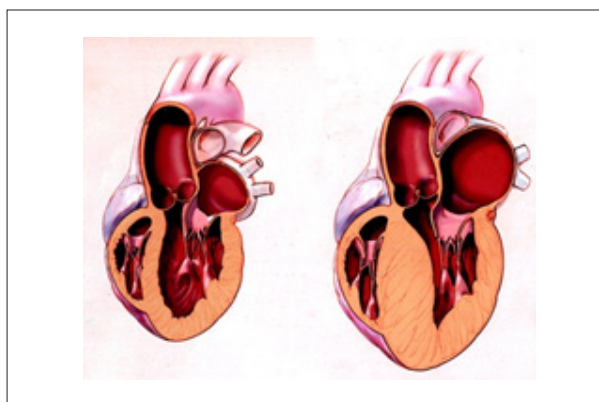


Figura 1 – Esquemas de um coração normal (painel esquerdo) e um coração com CMH (painel direito).

Bases genéticas

As análises genéticas da CMH identificaram uma série de mutações em mais de 11 genes que codificam proteínas sarcoméricas.⁶ A CMH pode ocorrer em um padrão de herança autossômica dominante com expressividade e penetrância variáveis relacionadas à idade ou como uma nova mutação em casos sem relação com a família.^{7,8} A mutação predominante é a mutação missense, na qual um ácido nucleico é substituído por outro, com alteração posterior do aminoácido traduzido e da propriedade funcional da proteína resultante. Inserções e supressões também são mutações comuns envolvidas na patogênese da CMH, as quais desencadeiam a produção de proteínas anormais.⁸

Os pacientes com CMH apresentam algum tipo de alteração genética em aproximadamente metade dos casos.^{9,10}

A maioria das mutações afeta os genes que codificam proteínas contráteis do sarcômero cardíaco: troponina T e cadeia leve de miosina I, cadeia pesada de miosina alfa e beta, proteína C de ligação à miosina, α -actina, α -tropomiosina e titina. Entretanto, mutações nos genes codificadores de proteínas não sarcoméricas também já foram identificadas em pacientes com CMH.¹¹ Os genes mais comumente relacionados ao desenvolvimento de doenças são a cadeia pesada da β -miosina (MYH7), a proteína C de ligação à miosina (MYBPC3), e a troponina T (TNNT2)¹² (Figura 2).

A patogenicidade de uma mutação é avaliada probabilisticamente utilizando-se uma série de critérios que determinarão o risco de desenvolvimento da CMH.¹³

Também é importante destacar o conceito de fenocópias no contexto da CMH. Esses pacientes têm o fenótipo da CMH sem as mutações genéticas da CMH, mas em vez disso

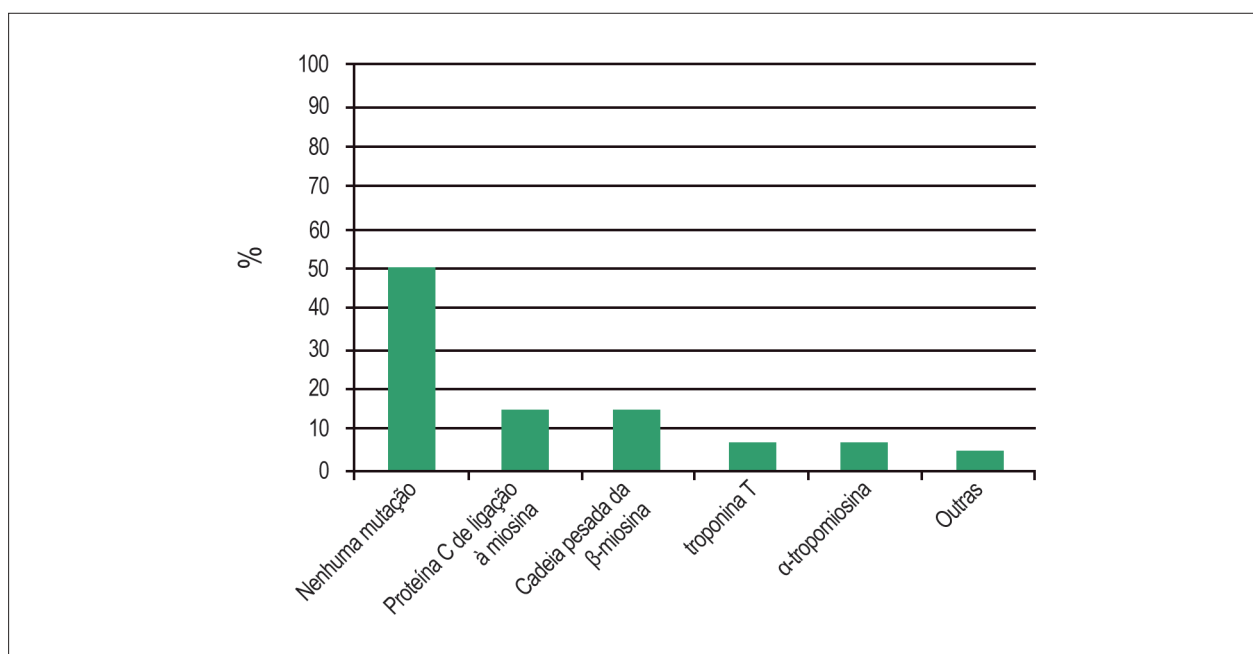


Figura 2 – Distribuição de mutação dos genes na CMH (Adaptado de Maron BJ et al.⁸)

apresentam outra doença que resulta em algum problema cardíaco similar, tais como Doença de Fabry, cardiomiopatia LAMP2, PRKAG2 e/ou amiloidose.

Achados patológicos

Na CMH, o exame histopatológico mostra fibras miocárdicas hipertrofiadas distribuídas de forma desorganizada e interpostas em uma quantidade variável de fibrose intersticial¹⁴ (Figura 3).

Além disso, as arteríolas coronárias intramurais são estruturalmente anormais e apresentam diminuição da área intraluminal com deterioração da capacidade vasodilatadora, o que ocasiona um fluxo sanguíneo ineficiente ao estresse.¹⁵ Com o passar do tempo, repetidos episódios de isquemia levam à morte celular, e a correção é mediada pela substituição por tecido fibrótico.¹⁴

Diferentes tipos de apresentações anatômicas da CMH já foram relatados. O tipo mais comum é a hipertrofia septal assimétrica (presente em >75% dos casos), seguida das apresentações apical, concêntrica, medioventricular e lateral.¹⁶

Fisiopatologia

Os sintomas da CMH estão relacionados à combinação de disfunção diastólica, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), regurgitação mitral, isquemia miocárdica e arritmias. O fator mais comum que contribui para o desenvolvimento da obstrução da VSVE é o movimento anterior sistólico da valva mitral (MAS) contra o septo interventricular (SIV). O MAS ocorre devido à alta velocidade do fluxo sanguíneo através da VSVE que arrasta a cúspide anterior da válvula mitral para o septo

interventricular, resultando em um obstáculo direto à passagem do fluxo sanguíneo através da via de saída.¹⁷

Além disso, a combinação de desarranjo de miócitos, desordem autonômica, HVE, isquemia e fibrose miocárdica produz um substrato arritmogênico suficiente para o desenvolvimento das principais arritmias observadas em pacientes com CMH.²

Essas características não aparecem simultaneamente, e uma classificação de 4 estágios foi proposta para auxiliar o diagnóstico e o manejo de pacientes: CMH não-hipertrofica, fenótipo clássico, remodelação adversa e disfunção evidente.¹⁸ Conforme o paciente avança através dos estágios, ele sofre uma perda de fração de ejeção, um aumento da massa ventricular esquerda, uma piora da disfunção microvascular e diastólica, uma intensificação dos sintomas e uma perda de obstrução prévia da via de saída do ventrículo esquerdo, que geralmente se inicia no estágio 2.

Apresentações clínicas

Os sintomas associados à CMH estão relacionados com os perfis da doença, incluindo a apresentação assintomática, morte cardíaca súbita/arritmias ventriculares, obstrução, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, fibrilação atrial/acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Embora muitos pacientes com CMH não apresentem sintomas ou apenas tenham sintomas menores, outros podem apresentar dispneia ao esforço, fadiga, dor no peito, pré-síncope e síncope, durante ou logo após o esforço, e palpitações.¹⁹

Já existe uma correlação bem estabelecida entre a presença ou magnitude da obstrução da VSVE e a presença de sintomas.²⁰

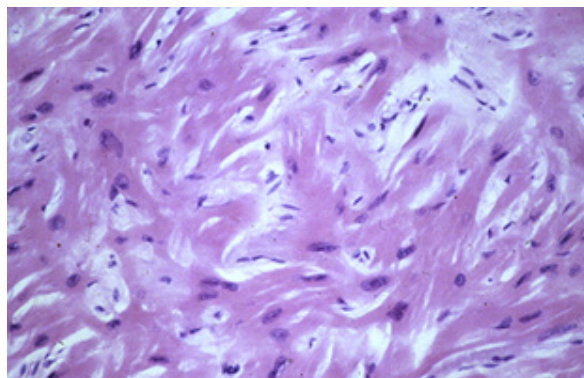


Figura 3 – Desarranjo de miócitos do tecido miocárdico de um paciente com CMH.

Para a maioria dos pacientes com CMH, a HVE não é progressiva e é compatível com uma longevidade normal, com uma taxa de mortalidade anual de cerca de 1%.²¹

Por outro lado, um grupo pequeno de pacientes apresenta o risco de desenvolver sintomas relacionados à progressão de insuficiência cardíaca sistólica, morte súbita, e fibrilação atrial relacionada a fenômenos tromboembólicos.²²

A presença de um gradiente de pressão na VSVE em repouso ou provocada por exercício ocorre na maioria dos pacientes com CMH.²³ A obstrução significativa em repouso é um fator independente para um pior prognóstico e progressão à insuficiência cardíaca.²⁴

O exame físico de pacientes com CMH pode revelar achados normais a presença de vários sinais, tais como quarta bulha (B4), sopro sistólico de regurgitação na borda esternal esquerda inferior, desdobramento paradoxal da segunda bulha cardíaca (B2), impulso apical aumentado, e frêmito sistólico. Adicionalmente, os pacientes com obstrução da VSVE podem apresentar um sopro sistólico de ejeção na borda esternal esquerda que geralmente se irradia para a borda esternal superior direita e que pode aumentar ao se levantarem da posição de cócoras e na manobra de Valsalva.

Pode ser constatado pulso arterial *bisferiens* e presença de pico sistólico em forma de cúpula, enquanto uma onda “a” proeminente é detectada no pulso venoso.

Exames complementares

- Eletrocardiograma (ECG): Esse teste deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de CMH. Um ECG normal é atípico, visto que ele ocorre em menos de 10% dos pacientes com CMH, e é muito sensível na identificação da doença.²⁵ Esse grupo de pacientes tende a apresentar um prognóstico melhor em relação àqueles que apresentaram alterações eletrocardiográficas.²⁶ O padrão anormal mais comum é a presença de alterações localizadas ou difusas na repolarização ventricular. Outros achados podem incluir sinais de hipertrofia ventricular esquerda, inversão da onda T nas derivações esquerdas, e aumento do átrio esquerdo. Ondas “Q” profundas e estreitas podem ocorrer em V5 e V6.

- Ecocardiograma: O ecocardiograma é um exame essencial tanto para a confirmação do diagnóstico quanto para as avaliações evolutiva, funcional e prognóstica.²⁷ O ecocardiograma transtorácico pode mostrar a morfologia do coração, estimar a função sistólica e diastólica, avaliar a presença e a gravidade do gradiente na VSVE, bem como determinar o grau de regurgitação mitral. Os principais achados ecocardiográficos associados à CMH são HVE (principalmente se for assimétrica e envolver a parede ântero-lateral ou o septo), aumento do gradiente na VSVE, e o movimento anterior sistólico da valva mitral (Figura 4).

Os pacientes que permanecem sintomáticos e não apresentam obstrução em repouso podem ser submetidos à ecocardiografia de esforço para induzir um gradiente e, posteriormente, ajustar o manejo e o tratamento de acordo com o resultado.²³

- ECG Holter: Esse exame é realizado como parte da estratificação do risco de desenvolver arritmias ventriculares e morte súbita, bem como para investigar palpitações e em pacientes com suspeita de fibrilação atrial.

- Teste de Esforço: Esse teste é tipicamente utilizado para estratificação de risco por meio da resposta da pressão arterial ao exercício e para investigar isquemia e arritmias.

- Ressonância Magnética Cardíaca (RMC): A RMC fornece imagens de alta resolução para avaliar as estruturas cardíacas. Além de conseguir identificar a hipertrofia em segmentos que não são exibidos na ecocardiografia, ela também mostra áreas de fibrose miocárdica, que geralmente são detectadas através do realce tardio de gadolínio, e são um dos fatores de risco para morte súbita, permitindo uma melhor caracterização das anomalias estruturais no aparato da válvula mitral²⁸⁻³⁰ (Figura 5).

Tratamento

O início do tratamento se dá com medidas preventivas, tais como evitar a depleção do volume intravascular e restringir a prática de exercício físico intenso, com a recomendação individualizada do nível de atividade física para cada paciente.^{31,32} Outras medidas incluem a manutenção de drogas inotrópicas negativas, evitar o uso de vasodilatadores e a adoção de um tratamento apropriado para taquiarritmias.

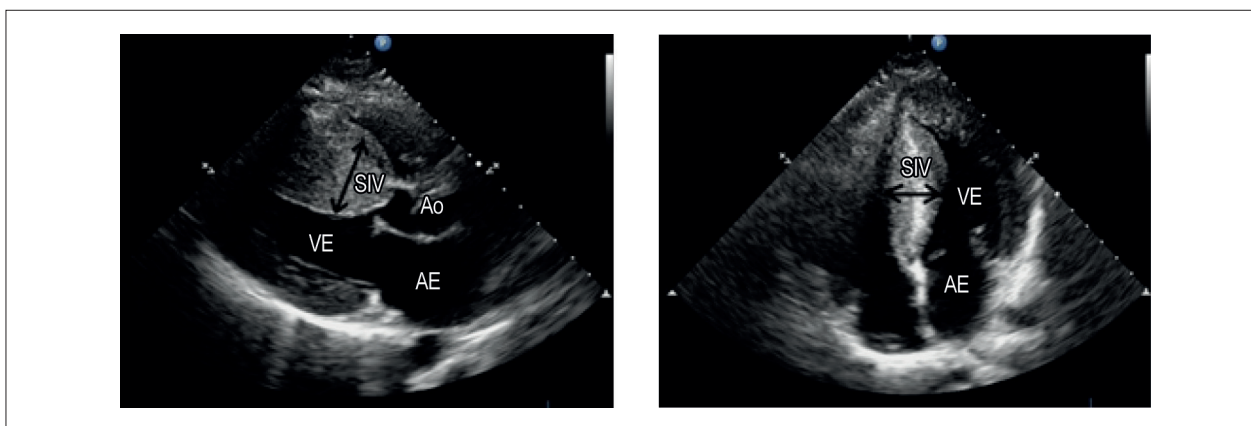


Figura 4 – Ecorcardiograma transtorácico revelando hipertrofia assimétrica do septo interventricular. SIV: septo interventricular; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; Ao: raiz aórtica. (Serviço de Ecocardiografia do HC – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP).

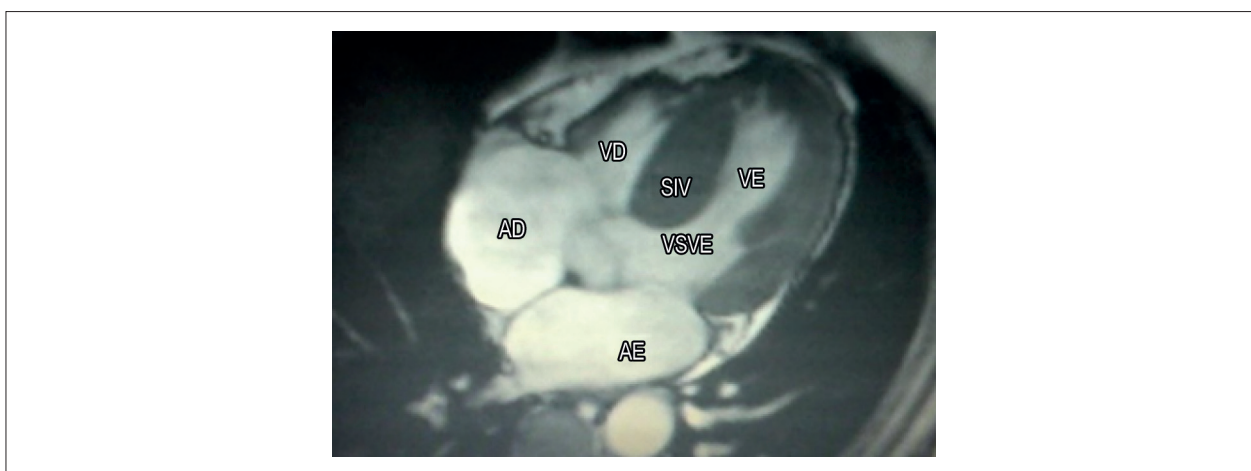


Figura 5 – RMC de um paciente com CMH e apresentação septal assimétrica não obstrutiva. AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; SIV: septo intraventricular; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo (Cortesia do Departamento de Radiologia do HC – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP).

Terapia medicamentosa

A terapia farmacológica é o tratamento de primeira linha para pacientes com sintomas de IC relacionada à obstrução da VSVE.²⁶

O uso de medicamentos não é recomendado antes do desenvolvimento dos sintomas, já que não há evidências de que a terapia farmacológica mude a história natural de pacientes assintomáticos.

A primeira linha de tratamento inclui betabloqueadores. Atualmente, experimentos clínicos não apontam preferência por um betabloqueador específico, uma vez que eles não foram comparados. Entretanto, estudos relataram os benefícios de propranolol e sotalol, apesar de este último ser um agente antiarritmico Classe 3, na redução dos sintomas e na diminuição de arritmias.

Caso os betabloqueadores não aliviem os sintomas, a segunda opção é a disopirâmida, que pode aumentar a tolerância ao esforço, às vezes à custa de efeitos colaterais anticolinérgicos, tais como retenção urinária e boca seca.

Quando os betabloqueadores não podem ser utilizados, outra opção é verapamil, embora esse tratamento deva ser cuidadosamente monitorado em pacientes com obstrução severa, devido ao risco de edema pulmonar.

O diltiazem continua sendo a última opção, quando as terapias prévias não forem bem sucedidas.¹

Pacientes que apresentam obstrução da VSVE e sintomas persistentes de IC, apesar da monoterapia, podem se beneficiar da combinação de disopirâmida com o tratamento atual implementado³³ (Figura 6). Os pacientes tratados com disopirâmida devem ser submetidos a ECG basal e periódico durante o acompanhamento para monitorar o intervalo QTc. O uso de disopirâmida deve ser evitado em pacientes com hiperplasia prostática devido ao seu efeito anticolinérgico.

Arritmias e prevenção de morte súbita

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia relativamente comum em pacientes com CMH que potencialmente resulta

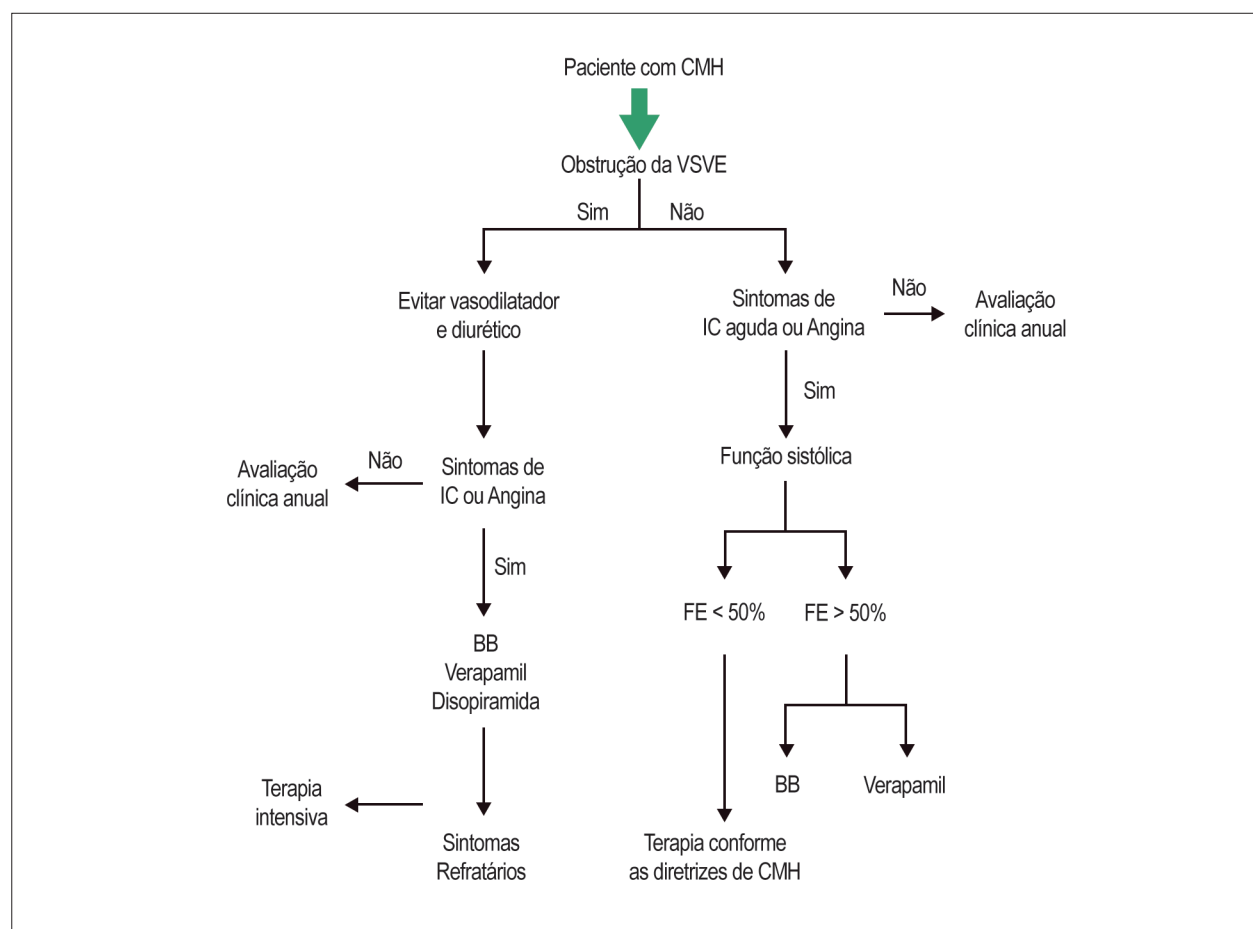


Figura 6 – Fluxograma para determinar a medicação apropriada para os pacientes com CMH.

em desfechos clínicos adversos maiores, e sua incidência é aproximadamente cinco vezes maior em pacientes com CMH quando comparada com a população em geral.³⁴

A FA geralmente é pouco tolerada em pacientes com CMH devido à redução do tempo de enchimento diastólico e à perda de contração atrial, fatores que são frequentemente associados à disfunção diastólica, e estão presentes em uma grande proporção desses pacientes. O desenvolvimento de FA está associado a uma piora da classe funcional desses pacientes e aos sintomas da IC.

Além disso, a FA é um marcador de mau prognóstico para pacientes com CMH³⁵ e sinaliza um risco significativamente maior de eventos cerebrovasculares agudos.³⁶

O tratamento da FA em pacientes com CMH se assemelha às recomendações gerais para tratar a FA em pacientes sem CMH, e tanto o controle do ritmo quanto da frequência cardíaca são opções possíveis.³⁷ devendo ser escolhida a melhor estratégia com base no perfil clínico de cada paciente. Uma vez que o risco de eventos tromboembólicos é maior nos pacientes que desenvolvem FA, a recomendação de tratamento anticoagulante nesse grupo de pacientes é aceitável e indicado na maioria dos casos, independentemente da estratificação de risco com base no escore de CHADS2.²⁷

As arritmias ventriculares são comuns em pacientes com CMH, incluindo extrassístoles ventriculares (ESV), taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), taquicardia ventricular (TV), fibrilação ventricular (FV) e morte cardíaca súbita (MCS). Os primeiros tipos ocorrem com mais frequência em pacientes com CMH.³⁸

O tratamento da ESV só é necessário em pacientes que apresentem sintomas, já que a presença desta condição por si só não confere aumento no risco de MCS.³⁹

A TVNS ocorre mais frequentemente em pacientes com maiores graus de HVE, em pacientes com classes funcionais mais avançadas (III/IV) e em indivíduos mais velhos. Entretanto, sua presença em indivíduos mais jovens confere um risco maior de MCS. Os episódios de TVNS são mais frequentes durante o sono ou durante outros períodos de hiperatividade vagal. Os pacientes com CMH que apresentam TVNS durante o ECG Holter têm maior risco de MCS³⁹ e esse risco é ainda maior se os episódios de TVNS são prolongados, repetitivos, ou associados a sintomas de baixo débito cardíaco.⁴⁰ Quando a terapia farmacológica adjuvante é proposta com o objetivo de reduzir os sintomas ou a incidência de arritmias ventriculares, o medicamento mais comumente utilizado como terapia inicial é o betabloqueador, e a amiodarona tem sido usada para tratar casos refratários.⁴¹ Nos pacientes

com alto risco de desenvolver MCS, nenhuma medicação substitui adequadamente a implantação de um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI).

Já foi documentado clinicamente que a TV sustentada é geralmente rara e se manifesta principalmente como palpitações, pré-síncope ou síncope. Na ausência de identificação de um possível fator desencadeante, é considerada um fator de risco importante para MCS. A maioria dos pacientes que desenvolvem esse tipo de arritmia recebe o CDI como prevenção secundária.

A estratificação de risco para MCS deve ser realizada em todos os pacientes com CMH. Os dois primeiros fatores de risco principais para essa condição são parada cardíaca abortada e TV sustentada espontânea prévias.²⁷ Os pacientes que sobrevivem a um episódio de FV ou VT têm um risco muito elevado de eventos recorrentes, o que justifica a implantação de um CDI para prevenção secundária nesses pacientes.⁴²

Outros fatores de risco maiores para prevenção primária foram identificados, uma vez que a maioria dos pacientes não sobrevive ao primeiro episódio de arritmia ventricular.⁴³ e porque pode ser a primeira manifestação da doença em indivíduos assintomáticos.

Oito fatores principais são mais comumente considerados na prevenção primária de MCS:⁴⁴

- História familiar (HF) de CMH relacionada à morte cardíaca súbita⁴⁵ (especialmente se a MCS precoce está presente ou se vários indivíduos da mesma família são atingidos);
- Síncope que não é explicada por outra causa;⁴⁶
- TVNS³⁸ (especialmente se estiver associada a sintomas ou se ocorrer em indivíduos jovens);
- Resposta anormal da pressão arterial em pacientes com idade inferior a 40 anos ou em pacientes com história familiar de MCS precoce;⁴⁷
- HVE grave (≥ 30 mm),⁴⁸ principalmente em pacientes com idade inferior a 30 anos;
- RMC com contraste mostrando realce tardio de gadolínio – fibrose identificada, geralmente superior a 15% da massa do VE;
- Disfunção sistólica com fração de ejeção menor que 50%; e
- Aneurisma apical do ventrículo esquerdo, independentemente do tamanho.⁴⁹

Fatores de risco possíveis incluem a idade do paciente no momento do diagnóstico, um gradiente de pressão maior que 30 mmHg na VSVE, disfunção diastólica, isquemia miocárdica e a presença de genótipos de alto risco, dentre outros (Tabela 1).

Pacientes com dois ou três fatores de risco maiores têm uma taxa anual de MCS abortada de aproximadamente 5%, o que justifica a implantação de CDI nessa população.⁵⁰

Desse modo, a maioria das sociedades e organizações profissionais recomenda que pacientes com CMH que apresentem dois ou mais fatores de risco importantes recebam um CDI para a prevenção primária de MCS²⁷, embora estudos mostrem que a presença de um fator de risco maior justifique a implantação de um CDI.^{42,51}

Tabela 1 – Preditores de MCS em pacientes com CMH

Fatores clássicos	Fatores possíveis
MCS abortada	Gradiente elevado (superior a 30 mmHg) na VSVE
IC de MCS	Disfunção diastólica
Síncope inexplicada	Isquemia miocárdica
TVNS ao Holter	Realce cardíaco na RMC
PA anormal ao exercício	Mutação de alto risco
HVE grave (>30 mm)	

Recentemente, foi desenvolvido um novo modelo para estratificação de risco. Esse escore usa uma equação que introduz variáveis contínuas, tais como idade, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, espessura máxima do ventrículo esquerdo, gradiente máximo VSVE e diâmetro do átrio esquerdo, e demonstrou ser promissor na busca por um método mais preciso para determinar o prognóstico de pacientes com CMH.⁵²

Terapia invasiva

Um gradiente de pressão VSVE ocorre na maioria dos pacientes com CMH,²³ e representa um pior fator prognóstico e preditor do surgimento de sintomas de IC quando presente em repouso.²⁴ Pacientes com obstrução da VSVE e gradiente de pressão no VE/aorta (seja em repouso ou induzida) > 50 mmHg, e que persiste com sintomas limitadores apesar do uso terapia medicamentosa otimizada máxima são candidatos à redução septal invasiva.

A miectomia septal é uma boa opção quando a válvula mitral ou anormalidades do músculo papilar devem ser corrigidas ou a revascularização do miocárdio é necessária, além de remover diretamente o músculo septal e expandir a VSVE.⁵³ A miectomia geralmente resulta na resolução do gradiente VSVE e melhora os sintomas dos pacientes,⁵⁴ além de estar associada com excelente sobrevida a longo prazo.⁵⁵

A ablação septal percutânea com álcool é também uma boa alternativa, já que nenhuma meta-análise favoreceu um método até o momento. É particularmente indicada quando a miectomia não deve ser realizada devido ao alto risco cirúrgico ou ao desejo do paciente. Esse procedimento reduz a obstrução da VSVE, promove melhora na classe funcional, e aumenta a capacidade de exercício.⁵⁶ Pacientes submetidos à ablação com álcool apresentam uma taxa de sobrevida de cinco anos, o que é comparável aos pacientes submetidos à miectomia septal e à população em geral.⁵⁷

A principal vantagem da miectomia septal em relação à ablação com álcool é a taxa reduzida de necessidade de implantação de um marcapasso (MP) definitivo devido a um bloqueio atrioventricular avançado, uma necessidade reduzida de reintervenção por causa da recorrência da obstrução VSVE, e uma redução no gradiente VE/aorta após o procedimento.⁵⁸ Além disso, ao contrário da ablação septal, a miectomia septal mostrou reduzir os riscos de MCS e choques inapropriados do CDI.⁵⁹

A implantação de um MP bicameral programado no modo DDD é uma opção razoável durante a miectomia para reduzir o gradiente VSVE e melhorar os sintomas relacionados a essa condição. Entretanto, essa indicação se restringe a pacientes que já tiveram um dispositivo bicameral por outras indicações, já que não há dados sobre os efeitos a longo prazo da estimulação do ventrículo direito sobre o ventrículo esquerdo com CMH, e o benefício se restringe apenas a um pequeno subconjunto de pacientes.^{1,60}

Rastreo familiar

Levando-se em conta a causa genética da CMH, os parentes próximos dos indivíduos afetados devem ser avaliados periodicamente devido à possibilidade de herdar a doença. A avaliação consiste de anamnese, exame físico, ECG, e ecocardiograma como estratégia para detecção precoce da CMH.⁶¹ São recomendadas avaliações a cada 12-18 meses, a partir dos 12 anos de idade, e a cada 5 anos, a partir dos 18 anos.⁶² O ecocardiograma com Doppler tecidual permite detectar alterações na contração e relaxamento ventricular que podem prever o surgimento de disfunção miocárdica nesses pacientes.⁶³ No entanto, a presença dessas anomalias não é levada em conta no diagnóstico de CMH.

Os testes genéticos não são realizados rotineiramente no rastreo familiar, exceto em situações nas quais a mutação que causa a CMH tenha sido identificada no caso índice. Nessa situação, a condição genética dos membros da família deve ser determinada. Contudo, a mutação geralmente só é detectada em aproximadamente 35% de todos os pacientes. Por outro lado, se o caso índice tem a mutação e o membro da família não tem, a probabilidade de aparecimento da doença é muito baixa.⁴

Profilaxia de endocardite

Os pacientes com CMH apresentam maior risco de desenvolver endocardite infecciosa (EI) quando comparados com pacientes sem CMH, de acordo com um estudo que mostrou um aumento da incidência de EI da valva mitral em pacientes com CMH obstrutiva e com aumento do átrio esquerdo.⁶⁴ Entretanto, revisões recentes das diretrizes internacionais não recomendam a administração rotineira de profilaxia para pacientes com CMH.¹ Por outro lado, as opiniões dos especialistas continuam favoráveis à manutenção da profilaxia para endocardite nesse grupo de pacientes antes de procedimentos dentários, principalmente em pacientes com CMH obstrutiva.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bazan SGZ, Oliveira GO; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Bazan SGZ, Oliveira GO, Silveira CFSMP, Reis FM, Malagutte KNDS, Tinasi LSN, Bazan R, Hueb JC, Okoshi K; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bazan SGZ.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflitos de interesse 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. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(39):2733–2779.
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995; 92(4):785–789.
3. Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40(4):360–369.
4. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic Cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(1):83–99.
5. Cardim N, Brito D, Lopes LR, Freitas A, Araújo C, Belo A, Gonçalves L, Mimoso J, Olivetto I, Elliott P, Madeira H. The Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy: Overall results. *Rev Port Cardiol*. 2018; 37(1):1–10.
6. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013; 381(9862): 242–255.
7. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. 2008; 19(1):104–110.
8. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(8):705–715.
9. Morita H, Rehm HL, Meneses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, Towbin JA, Seidman JG, Seidman CE. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*. 2008; 358(18):1899–1908.
10. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation*. 2011; 123(9):1021–1037.
11. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2001; 33(4):655.
12. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003; 107(17):2227–2232.

13. Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, Lyon E, Ward BE. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med*. 2008; 10(4):294-300.
14. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):36-44.
15. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8(3):545-557.
16. Albanesi FFM. Cardiomiopatia Hipertrofica. Conceito e Classificação. *Arq Bras Cardiol*. 1996;66(2):103-105.
17. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336(11):775-785.
18. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of Disease Progression in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2012;5:535-546.
19. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2001; 86(6):709-714.
20. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995;92(7):1680-1692.
21. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999;281(7):650-655.
22. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002; 287(10):1308-1320.
23. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvlin JT, Nistri S, Cecchi F, Udelson JE, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006; 114(21):2232-2239.
24. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348(4):295-303.
25. Ryan MP, Cleland JC, French JA, Joshi J, Choudhury L, Chojnowska L, Michalak E, al-Mahdawi S, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1995;76(10):689-694.
26. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(3):229-233.
27. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(25):e212-e260.
28. Bogaert J, Olivetto I. MR Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: From Magnet to Bedside. *Radiology*. 2014; 273(2):329-348.
29. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, Donal E, Freitas A, Habib G, Kitsiou A, Petersen SE, Schroeder S, Lancellotti P, Camici P, Dulgheru R, Hagendorff A, Lombardi M, Muraru D, Sicari R. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):280-314.
30. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, Goldstein SA, Hung J, Maron MS, Ommen SR, Woo A. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):473-498.
31. Budts W, Börjesson M, Chessa M, van Buuren F, Trigo Trindade P, Corrado D, Heidbuchel H, Webb G, Holm J, Papadakis M. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *Eur Heart J*. 2013; 34(47):3669-3674.
32. Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, Hayman LL, Van Hare GF, Matherne GP, Davis CK, Joy EA, McCrindle BW. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(21):2147-2159.
33. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(8):1251-1258.
34. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 104(21):2517-2524.
35. Cecchi F, Olivetto I, Monteregegi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(6):1529-1536.
36. Higashikawa M, Nakamura Y, Yoshida M, Kinoshita M. Incidence of ischemic strokes in hypertrophic cardiomyopathy is markedly increased if complicated by atrial fibrillation. *Jpn Circ J*. 1997;61(8):673-681.
37. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation*. 2006; 114(7):e257-e354.
38. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory. Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(5):697-704.
39. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(5):873-879.
40. Cecchi F, Olivetto I, Monteregegi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart*. 1998;79(4):331-336.
41. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Kleinebenne A, Krikler DM, Oakley CM, Goodwin JF. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1984;54(7):802-810.
42. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008; 117(21):e350-408.

Artigo de Revisão

43. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ*. 2006; 332(7552):1251-1255.
44. O'Mahony C, Elliot PM. Prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2014;100(3):254-260.
45. McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981;47(3):532-538.
46. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001; 22(16):1374-1450.
47. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 96(9):2987-2991.
48. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000; 342(24):1778-1785.
49. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, Koethe BC, Romashko M, Link MS, Maron BJ. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):644-657.
50. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA 3rd, Spirito P. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000; 342(6):365-373.
51. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA 3rd, Favale S, Piccinino M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007; 298(4):405-412.
52. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014; 35(30): 2010-2020.
53. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(1):195-206.
54. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, Dolney DO, Blackstone EH. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85(1):127-133.
55. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, Gersh BJ, Ackerman MJ, McCully RB, Dearani JA, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ, Nishimura RA. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(3):470-476.
56. Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. *J Interv Cardiol*. 2006;19(4):319-327.
57. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, Lennon RJ, Nishimura RA. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2012; 126(20):2374-2380.
58. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1080-1087.
59. McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, Weivoda PL, Shen WK, Dearani JA, Schaff HV, Tajik AJ, Gersh BJ. Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2007;28(21):2583-2588.
60. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation*. 1999;99(22):2927-2933.
61. Maron BJ, Yeates L, Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (-) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011; 107(4):604-608.
62. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(11):2125-2132.
63. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quiñones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*. 2001; 104(2):128-130.
64. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, Bezante GP, Bruzzi P. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation*. 1999;99(16):2132-2137.



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

Infecção por COVID-19 em Gestante Cardiopata

COVID-19 Infection in a Cardiopatic Pregnant Woman

Lucianna Serfaty de Holanda,¹ Laíses Vieira,¹ Maria Talita Campos,¹ Vitor Bruno Teixeira de Holanda,^{1,2} Ivy Almeida Cavalcante e Silva,³ Daniel Serfaty⁴, Feliciano Mendes Vieira Junior¹

Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna do Pará,¹ Belém, PA - Brasil

Centro Universitário do Estado do Pará,² Belém, PA - Brasil

Hospital do Coração do Pará,³ Belém, PA - Brasil

Hospital Metropolitano de Urgência e Emergência do Pará,⁴ Belém, PA - Brasil

Introdução

Sobre os aspectos obstétricos da infecção COVID-19, é necessário considerar que ela é uma doença recente, não havendo conhecimento específico acerca do assunto para a elaboração de protocolos assistenciais. Em decorrência disso, várias orientações baseiam-se na comparação com infecções causadas por outros vírus (SARS-CoV, MERS-CoV e H1N1); portanto, tudo o que existe de evidências atualmente está sujeito a modificações a partir de novas descobertas.

As infecções causadas por SARS-CoV e MERS-CoV foram limitadas regionalmente, mas os poucos casos obstétricos publicados apontam a necessidade de suporte avançado de vida para as gestantes com grave comprometimento do prognóstico materno. Todos realçam a importância dos dados com a dispersão do vírus.¹⁻⁴

Em uma revisão publicada, foram selecionados 23 estudos, somando 32 gestantes e 30 recém-nascidos. As gestantes se apresentaram assintomáticas em 22% dos casos, mas 6% necessitaram de cuidados de suporte avançado de vida em unidade de terapia intensiva (UTI). A via de parto foi a cesárea em 27 mulheres, e 47% dos partos ocorreram antes de 36 semanas de gestação. Os autores informaram que nenhum caso de morte materna foi observado nessa revisão. Além disso, outra extensa revisão apontou que até o momento não foi confirmado nenhum caso de transmissão vertical desse vírus.⁵

Há relatos limitados de séries de casos sobre o impacto dos Coronavírus durante a gravidez. Nas mulheres afetadas por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) ou síndrome respiratória do Oriente Médio (SROM), a taxa de mortalidade apareceu mais alta nas que foram afetadas durante a gestação, em comparação com as não grávidas.⁶

Palavras-chave

Gravidez de Alto Risco; Cardiopatias/complicações; Insuficiência Respiratória; COVID-19; Coronavírus; Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Correspondência: Lucianna Serfaty de Holanda •

Fundação Hospital das Clínicas Gaspar Vianna do Pará - Travessa Alferes Costas, 2000. CEP 66083-106, Belém, PA - Brasil

E-mail: lu_serfaty@hotmail.com

Artigo recebido em 26/05/2020, revisado em 21/06/2020, aceito em 24/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200517>

Descrição

Paciente gestante, 26 anos, G3P1A1, com antecedente de valvopatia mitral reumática com troca de valva mitral biológica há 9 anos. Histórico de internações anteriores, em 2014, para realização de parto pré-termo cesariana. Naquele momento, a paciente encontrava-se assintomática, do ponto de vista cardiovascular; por isso, não houve indicação de contracepção definitiva por parte da equipe que a avaliou.

Depois disso, a paciente seguiu em acompanhamento ambulatorial na cardiologia. Em uso de Carvedilol, 3,125 mg 12/12h; AAS, 100 mg/dia; e Penicilina G benzatina, 1.200.000 UI a cada 21 dias.

Em 31 de outubro de 2019, a mulher apresentou necessidade de internação hospitalar, dando entrada no serviço de pronto-atendimento cardiológico devido a novo quadro gestacional de 16 semanas, evoluindo com taquicardia ventricular sustentada com frequência cardíaca de 140 batimentos por minuto (bpm), pressão arterial de 120 x 70 mmHg, sem sinais clínicos de instabilidade hemodinâmica.

O resultado dos exames laboratoriais do dia da internação estava sem sinais de anemia, distúrbios da coagulação, infecção, distúrbios hidroeletrólitos e disfunção hepática ou renal. Em ultrassonografia (USG) obstétrica de feto único, não havia sinais de sofrimento fetal.

Após compensação da arritmia e do quadro clínico, a gestante permaneceu internada, foi acompanhada pela equipe de obstetria e avaliada pela cardiologia. Ela realizou um ecocardiograma que evidenciou átrio esquerdo de tamanho aumentado (50 mm), fração de ejeção de 64%, área valvar da prótese de 1,0 cm², gradiente ventrículo esquerdo-átrio esquerdo (VE-AE) 12 e pressão sistólica de artéria pulmonar 40. A paciente recebeu alta médica no dia 5 de novembro de 2019, com orientação de seguimento em ambulatório de pré-natal de alto risco do serviço.

Não obstante, no dia 9 de março de 2020, ela deu entrada na emergência do serviço, apresentando quadro de taquicardia com frequência de 200 bpm e dor em baixo-ventre. O eletrocardiograma evidenciou taquicardia paroxística supraventricular.

Naquela data, o exame físico da gestante, de 33 semanas e 5 dias, estava sem alteração na ausculta pulmonar, sem sinais de instabilidade hemodinâmica, com eupneia em ar ambiente, altura uterina de 33 cm, batimento cardíaco fetal de 129 bpm, colo uterino fechado, posterior e grosso, sem perdas ginecológicas ou sinais de sangramento. Após medidas clínicas, ela retornou ao ritmo sinusal e foi encaminhada à enfermagem obstétrica, onde

permaneceu em seguimento com a obstetrícia, sendo avaliada pela cardiologia. Esta indicou escolha do momento de parto a critério da obstetrícia e via de parto cesariana com laqueadura depois, devido ao risco cardiovascular da paciente. Além disso, indicou digitalico em caso de novo evento de taquiarritmia. Assim, a gestante recebeu alta médica no dia 23 de março 2020, com prescrição de carvedilol, 3,125 mg 12/12 h e AAS, 100 mg/dia, bem como manutenção da Penicilina G benzatina a cada 21 dias.

Em 30 de março de 2020, a mulher, agora com 36 semanas e 5 dias de gestação, deu entrada no serviço de emergência cardiovascular da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna (FHCGV), com quadro de febre, tosse produtiva e insuficiência respiratória aguda. O exame físico evidenciou taquipneia em ar ambiente, pressão arterial de 100 x 70 mmHg e ausculta pulmonar com murmúrio vesicular audível com roncos difusos.

O laboratório admissional mostrou as seguintes taxas: hemoglobina, 12,3; hematócrito, 31,6%; leucócitos, 20.900, com segmentados, 87,9%; linfócitos, 5%, sem desvio à esquerda; plaquetas, 137.000; índice internacional normalizado (INR), 1; tempo de protrombina, 11,7 segundos; tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA), 35 segundos; gasometria arterial pós-intubação orotraqueal com pH 7,26; pressão parcial de gás carbônico sanguíneo (PCO_2), 50 mmHg; pressão parcial de oxigênio sanguíneo (PO_2), 136 mmHg; bicarbonato sanguíneo (HOC_3), 22 mEq/L; Excesso de base, -4; saturação de oxigênio sanguíneo ($SatO_2$), 98%; lactato, 1,2 mmol/l; creatinina, 0,7 g/dl; sódio, 135 mmol/l; potássio, 3,5; magnésio, 1,8; cálcio iônico, 1,13; bilirrubinas totais, 1,36; bilirrubina direta, 0,85; bilirrubina indireta, 0,51; transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), 27; transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), 20; reação em cadeia da polimerase (PCR), 5 (VR < 5).

Tomografia de tórax da paciente, com porção do ápice com evidência de vidro fosco difuso, predomínio periférico e derrame pleural bilateral (Figura 1), além de 1/3 médio com evidência de vidro fosco difuso, também periférico e derrame pleural bilateral (Figura 2).

Foi realizada intubação orotraqueal, colocada em pressão controlada, pressão expiratória final positiva (PEEP) 9, frequência respiratória de 20 irpm, volume corrente 300, fração inspirada de oxigênio (FiO_2) 30%, com uma relação PO_2/FiO_2 de 388. Também se coletou swab nasofaríngeo e oral, e foi feito PCR para COVID-19 e H1N1. Posteriormente, a paciente foi encaminhada para cesariana e laqueadura de urgência. A cirurgia foi feita sob anestesia geral.

Depois disso, a mulher foi encaminhada à UTI, permanecendo sedada e com escala de RASS -5. Ela evoluiu com instabilidade hemodinâmica e tempo de enchimento capilar de mais de 2 segundos, requerendo a introdução de substâncias vasoativas (norepinefrina e dobutamina). Foi iniciada, então, prescrição de olsetamivir, 75 mg 12/12 h, azitromicina, 500 mg/dia, hidroxicloroquina, 400 mg 12/12 h, piperacilina-tazobactam, 4,5 g 6/6 h, furosemida, 2 ampolas 8/8 h, carbegolina dose única para inibir lactação e profilaxia para tromboembolismo pulmonar (TEP) com enoxaparina, 40 mg/dia.

Após o parto, foi realizada tomografia de tórax, que evidenciou presença de consolidação, broncograma aéreo e padrão em vidro fosco em lobos superiores bilaterais, com derrame pleural discreto bilateralmente.

No dia 1º de abril de 2020, a paciente teve melhora clínica, estabilidade hemodinâmica, com possibilidade de suspensão dos fármacos vasoativos, ainda sob ventilação mecânica, mas já em pressão de suporte, apresentando aumento da relação PO_2/FiO_2 de 644. A sedação foi pausada pela manhã.

Em 2 de abril de 2020, a paciente foi extubada e colocada em cateter de oxigênio com baixo fluxo. O laboratório do dia mostrou: hemoglobina, 8,4; hematócrito, 255; leucócitos, 10.190; segmentados, 68%; plaquetas, 137.000; gasometria arterial, 7,43; PCO_2 , 35; PO_2 , 119; base excess, 1; bicarbonato, 24; $SatO_2$, 99%; lactato, 1,0.

No mesmo dia, o exame de PCR para COVID-19 deu positivo. Em 2 de abril de 2020, a paciente foi transferida para a Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, serviço referenciado para manejo de pacientes com COVID-19. Lá, deu-se seguimento ao tratamento com olsetamivir, 150 mg/dia, difosfato de cloroquina, 450 mg/dia, azitromicina, 500 mg/dia, e piperacilina-tazobactam, 18 g/dia. No dia 4 de abril de 2020, ela evoluiu com taquiarritmia do tipo supraventricular; no dia 7 entrou em insuficiência respiratória aguda, necessitando novamente de ventilação mecânica invasiva, além de sedação e curarização.

A paciente foi colocada em pronação no dia 9 de abril de 2020, por 16 horas, mas manteve assincronia ventilatória e baixa relação PO_2/FiO_2 , mesmo após altos títulos de PEEP e FiO_2 . No dia 11 de abril de 2020, ela manteve assincronia ventilatória, $SatO_2$ de 50% e baixa relação PO_2/FiO_2 . Então, evoluiu para parada cardiorrespiratória em assistolia, sem sucesso ante manobras de reanimação, indo a óbito às 10h10.

O recém-nascido nasceu em sofrimento fetal e bradicárdico, necessitando de manobras de reanimação; Apgar 2/6/7, líquido amniótico claro e sem grumos, peso ao nascer 2,750 kg, estatura 50 cm, perímetro cefálico, torácico e abdominal de 34, 32 e 31 cm, respectivamente. Ele foi encaminhado para UTI neonatal ao nascer e permaneceu em ventilação mecânica do dia 30 de março até o dia 8 de



Figura 1 – Tomografia de tórax da paciente, porção do ápice com evidência de vidro fosco difuso, predomínio periférico e derrame pleural bilateral.



Figura 2 – Tomografia de tórax da paciente, 1/3 médio com evidência de vidro fosco difuso, também com periférico e derrame pleural bilateral.

abril de 2020. Continuou internado até o dia 21 de abril de 2020, recebendo alta médica restabelecido. Foi feito exame para COVID-19 no RN no dia 21 de abril de 2020, após confirmação do diagnóstico materno por PCR, mas o resultado foi negativo.

Conclusões

Existem poucos estudos sobre o impacto do novo Coronavírus na gestação, uma vez que as pandemias de SARS e MERS que ocorreram antes foram limitadas geograficamente.

Referências

1. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Xie ZH, Chan KH, Li PH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003; 362(9393):1353-8.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: severe respiratory illness associated with middle east respiratory syndrome Coronavirus (MERS-CoV) worldwide, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62(23):480-3.
3. Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B. Impact of middle east respiratory syndrome Coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16:105.
4. Assiri A, Abedi GR, Al Masri M, Saeed AB, Gerber S, Watson JT. Middle east respiratory syndrome Coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(7):951-3.
5. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):415-26.
6. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020.55(5):586-92.

Esse foi o primeiro caso de gestante com SARS COVID-19 no norte do estado do Pará, fato esse agravado pela cardiopatia gestacional associada ao quadro infeccioso.

Diante da escassez de dados sobre a infecção por COVID-19 em gestantes e, em especial, gestantes cardiopatas, torna-se imprescindível o estudo e o conhecimento de como essa doença se comporta nesse grupo de pacientes e quais as possíveis consequências tanto para a mãe como para o recém-nascido.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Holanda LS e Vieira Junior FM; Obtenção de dados: Holanda LS; Análise e interpretação dos dados: Vieira L, Campos MT; Redação do manuscrito: Holanda LS, Silva IAC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Holanda VBT, Serfaty D, Vieira Junior FM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

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



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

Ações contra a Covid-19 na População com Síndrome de Down

Actions Against Covid-19 in the Down Syndrome Population

Giorgia Castilho Russo,¹ Nathalia Bernardes,^{2,3} Natália Rezende Baraldi,⁴ Denise Jeanine Berlinger Saraiva,⁵ Kátia De Angelis,^{2,6} Carla Janice Baister Lantieri,⁷ José Francisco Saraiva^{4,8}

Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Nove de Julho - Laboratório de Fisiologia Translacional,² São Paulo, SP - Brasil

Universidade São Judas Tadeu - Laboratório do Movimento Humano,³ São Paulo, SP - Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Campinas,⁴ Campinas, SP - Brasil

Prefeitura de São Paulo - Prefeitura Municipal de Campinas,⁵ Campinas, SP - Brasil

Universidade Federal de São Paulo,⁶ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Municipal de São Caetano do Sul,⁷ São Caetano do Sul, SP - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁸ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença do novo coronavírus (COVID-19) constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional — o nível mais alto de alerta da Organização, de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional. Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi declarada pandemia.¹ O fato de a letalidade da COVID-19 estar associada a comorbidades comuns gerou grande preocupação entre profissionais que trabalham com pessoas com Síndrome de Down (SD). A prevalência de doenças cardiovasculares em pessoas com SD é de 40-50%,^{2,3} e eles também têm maior propensão ao sobrepeso e à obesidade; além disso, pacientes com SD apresentam alterações nas vias aéreas que facilitam a infecção pelo vírus,⁴ o que pode piorar os efeitos da COVID-19. Além disso, crianças com SD são mais suscetíveis a infecções, devido a alterações na regulação de citocinas, enquanto os adultos frequentemente apresentam aumento dos biomarcadores pró-inflamatórios. Essas alterações podem ter impacto nas doenças anatômicas dos pacientes e aumentar a prevalência de condições inflamatórias crônicas e a mortalidade por sepse.⁵

Atualmente, a única estratégia reconhecida para prevenir a infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) é evitar a exposição ao vírus.⁴ O isolamento social foi recomendado por vários estados brasileiros com a finalidade de separar as pessoas saudáveis daquelas com suspeita de COVID-19 ou que tiveram contato com casos

suspeitos ou confirmados de COVID-19. Vale destacar que a socialização é um aspecto muito importante do tratamento de pessoas com SD e que contribui para uma melhor qualidade de vida e autonomia;³ portanto, o isolamento social representa um grande desafio para essa população.

Considerando esses aspectos dos pacientes com SD, considerou-se crucial uma resposta rápida contra a COVID-19 relativa a essa população. Três associações brasileiras [Fundação Síndrome de Down (FSD), Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)], se reuniram para produzir materiais de apoio para jovens com SD e suas famílias. O atendimento às pessoas com SD deve ser interdisciplinar e necessita de diferentes especialidades;³ as instituições reuniram profissionais e estudantes das áreas de medicina, jornalismo, educação básica, nutrição, psicologia, terapia ocupacional e farmácia. Ademais, a iniciativa incluiu o apoio voluntário de editores, produtores, desenvolvedores e animadores para elaborar materiais práticos, rápidos e comunicativos sobre os principais pontos de atenção para prevenir a COVID-19 com uma linguagem apropriada a essa população. Vale mencionar o importante apoio recebido pela PUC-Campinas; a universidade implementou o núcleo de extensão da sua missão e gerou conhecimento para ajudar a comunidade a desenvolver soluções para os seus problemas.

O material foi produzido em conformidade com a campanha “We decide” (Nós decidimos), proposta pela organização de suporte global Down Syndrome International no Dia Internacional da Síndrome de Down. As estratégias de comunicação empregadas nesse projeto envolvem diálogo, acolhimento e a participação do paciente no processo terapêutico, os quais são considerados estratégias eficientes para pessoas com SD. Primeiramente, criou-se um vídeo animado para explorar a percepção visual e as habilidades visuais de aprendizagem. A mensagem foi reiterada por escrito, explorando a habilidade de leitura. Um discurso claro e direto considerou o uso de aparelhos auditivos, pois essa população pode apresentar perda de acuidade auditiva.⁶ Essa estratégia priorizou o fornecimento de informações necessárias para capacitar a população com SD na realização da prevenção primária de saúde e no reconhecimento das ações necessárias para promover sua segurança.

Palavras-chave

Coronavírus; Pandemia; COVID-19; Saúde Pública; organização e administração; Síndrome de Down; Infecções; Doenças Cardiovasculares; Autonomia Pessoal; Qualidade de Vida; Alimentação Saudável; Citocinas.

Correspondência: Kátia De Angelis •

Universidade Federal de São Paulo - Rua Botucatu, 862. CEP 04021-001
São Paulo, SP - Brasil

E-mail: prof.kangelis@yahoo.com.br

Artigo recebido em 22/06/2020, revisado em 06/07/2020,
aceito em 15/07/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200685>

Como estratégia secundária, os jovens com SD foram orientados a produzir vídeos que fornecessem informações sobre práticas de prevenção da COVID-19, explorando o desejo dos jovens de se comunicar e socializar, assim como sua disposição em modelar o comportamento do seu ambiente social.⁷ Essa etapa resultou em vários vídeos curtos, compartilhados com a mídia, nos quais a população com SD ilustrou práticas de lavagem de mãos, distanciamento social, alimentação saudável e atividades físicas, além de descrever quais eram as atividades favoritas dos jovens em casa durante a pandemia; essas medidas contribuíram para promover a saúde mental e física durante esse período. Também exibimos um vídeo preparado pelos tutores, a fim de garantir o fornecimento de informações completas e concisas para auxiliar aqueles com menor escolaridade. Todos os vídeos foram também adaptados para os usuários da Língua Brasileira de Sinais (Libras), o que expandiu o seu público, e podem ser acessados no link: <https://www.facebook.com/watch/Previna-Covid-19-101822971493321/>

É consenso entre as equipes responsáveis pelo cuidado de pessoas com SD que investimentos em saúde, educação e inclusão social resultam em uma maior qualidade de vida e níveis mais elevados de autonomia. Portanto, estratégias de apoio devem estar centradas no fornecimento de informações de forma tanto direta para pessoas com SD como indireta para seus familiares e cuidadores; ao enfatizar o papel e a autonomia dessas pessoas para compartilhar o cuidado, também estamos promovendo a saúde da família.³ Assim, foi elaborada uma carta de apoio aos pais e aos cuidadores para complementar os materiais de apoio e foi disponibilizada nas redes sociais, podendo ser acessada no link: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1meN5KdHjeYzMkbsGRDM61ufJMjEg09MI>

É importante enfatizar que todos os materiais preparados pela equipe se basearam em medidas de atenção à saúde e hábitos saudáveis. Considerando que a SD é um fator de risco para complicações da COVID-19,⁴ o objetivo foi oferecer informações concisas e, especialmente, simplificadas que possam ser rapidamente implementadas, destacando a importância do distanciamento social e da higiene pessoal. Focamos em explicar a importância da prevenção primária: ilustrar a maneira correta de desinfetar as mãos, a importância de não compartilhar itens pessoais, do distanciamento social e das condutas adequadas caso seja necessário sair de casa.⁷ Além disso, os principais sintomas de COVID-19⁴⁻⁷ foram explicados, e os pacientes foram aconselhados a pedir a ajuda de familiares ou cuidadores caso reconheçam alguns desses sintomas. O guia também orientou aqueles que têm contato direto com pessoas com SD sobre como distinguir a gravidade dos casos suspeitos de COVID-19, orientado e permitindo que eles solicitem ajuda especializada ao mesmo tempo em que evitam exposição desnecessária. Além disso, foram reforçadas boas práticas de saúde, tais como conformidade com o calendário de vacinação para pessoas com SD, a importância da saúde mental e a adoção de medidas de saúde preventiva em períodos de pandemia, assim como a orientação para usar máscara.

Com relação aos hábitos de saúde, bons hábitos de alimentação são um aspecto importante do estilo de vida saudável das pessoas com SD. Algumas pessoas com SD podem

ter predisposição à obesidade, e uma dieta inadequada podem comprometer seu estilo de vida e induzir alterações em seus sistemas imunes. Considerando esses aspectos, nosso material se baseou no Guia Alimentar para a População Brasileira, o qual incentiva o consumo de alimentos frescos e desaconselha o consumo de alimentos ultraprocessados. A presença da família no domicílio também reforça outra importante orientação do guia, que é a comensalidade. As pessoas são incentivadas a comer e cozinhar junto com seus familiares, promovendo o consumo de alimentos frescos. Ademais, há evidências de que o SARS-CoV-2 pode permanecer ativo em alguns tipos de superfícies por longos períodos de tempo: um estudo relatou que vírus como SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV poderiam permanecer em superfícies por até nove dias. Assim, a desinfecção de superfícies (tais como alimentos e embalagens ao chegar do supermercado e durante a preparação de refeições) deve ser realizada frequentemente.^{2,7}

Outro aspecto importante a ser considerado durante o isolamento social é a ocorrência de comportamento sedentário e de baixos níveis de atividade física, os quais são fatores de risco para pessoas com SD. De fato, um estilo de vida sedentário aumenta a suscetibilidade a infecções virais e o desenvolvimento de fatores de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas⁸ que são mais frequentes em pessoas com SD, tais como obesidade, hipertensão e diabetes.⁹ Portanto, é extremamente importante que as pessoas com SD evitem o comportamento sedentário (sentar no sofá ou ficar deitado na cama por longos períodos, ou até mesmo perder tempo com aparelhos eletrônicos) e pratiquem atividades físicas⁸ durante o isolamento social. Recomenda-se atividade física aeróbica de intensidade moderada (20 a 60 minutos) de 3 a 7 vezes por semana; essas atividades podem incluir caminhada ou corrida, saltos, futebol, ou dança. Também devem ser incluídos nessa rotina exercícios de força envolvendo diferentes grupos musculares (utilizando acessórios alternativos como faixas elásticas, garrafas pet como halteres, e até mesmo o peso do próprio corpo), com pelo menos 8-12 repetições (intensidade moderada), 2 vezes por semana.^{10,11}

As atividades da vida diária, tais como limpar a casa ou o quintal, subir escadas ou brincar com um animal de estimação também são importantes para manter as pessoas com SD fisicamente ativas e integradas. As atividades físicas devem ser realizadas preferencialmente em um espaço seguro e ventilado. É essencial buscar atividades físicas agradáveis, tais como brincar com uma bola ou dançar, aumentando assim a adesão e os benefícios fisiológicos e psicossociais dessa prática.

A sociedade atual está cada vez mais consciente da importância de valorizar a diversidade humana e oferecer oportunidades iguais para que pessoas com deficiências exerçam seu direito de viver na comunidade. Portanto, a forma de comunicação proposta nesta ação é direcionada exclusivamente às necessidades das pessoas com SD com enfoque em uma demanda social por entender a COVID-19. Em meio à pandemia, diante da necessidade de fornecer informações precisas e seguras para esse grupo de risco, uma equipe multidisciplinar com ações transdisciplinares desenvolveu estratégias para fortalecer o cuidado de

adolescentes e adultos com SD. O objetivo principal foi manter aspectos da atenção à saúde (incluindo hábitos alimentares e de sono, imunização e atividade física), assim como a autonomia para as atividades instrumentais e básicas da vida diária, tais como autocuidado, socialização, escolaridade e orientação vocacional.

O protagonismo das pessoas com SD na promoção da prevenção da COVID-19 contribuiu para a sua inclusão social e para a quebra do estigma de limitações carregado pela população com SD. Por fim, a educação e o apoio da família são aspectos importantes no ensino das práticas de atenção à saúde, identificando os hábitos e o estilo de vida recomendados como abordagens fundamentais para a prevenção da COVID-19 na população com SD.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Russo

Referências

1. OPAS/OMS .Brasil [homepage na internet] Folha informativa- COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus [Cited in 24 april 2020]. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875.
2. Tempiski PZ, Miyahara KL, Almeida MD, Oliveira RB, Oyakawa A, Battistella LR. Protocolo de cuidado à saúde da pessoa com Síndrome de Down-MREA/HCFMUSP. Acta Fisiatr. 2011; 18(4):175-86.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília;2013.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada Brasília;2020.
5. Huggard D, Kelly L, Ryan E, McGrane F, Lagan N, Roche E, et al. Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. Cytokine. 2020 Mar; 127: 154938. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154938. Epub 2019.
6. Si Down Syndrome International [homepage na internet] Education [Cited in 24 april 2020]. Available from: <https://www.ds-int.org/Pages/FAQs/Category/education/Tag/education>.
7. World Health Organization. (WHO). Q&A on coronaviruses (COVID-19) [Cited in 24 abr 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>.
8. Kalinoski AX, Marques, AC, Jung LG, Xavier GB. Prevalência de fatores de risco da síndrome metabólica em adultos com síndrome de Down na cidade de Pelotas. Rev Bras Ativ Fís Saúde 2013;17(5):396-402.
9. Ruiz-González L, Lucena-Antón D, Salazar A, Martín-Valero R, Moral-Munoz JA. Physical therapy in Down syndrome: systematic review and meta-analysis. J Intellectual Disabil Res. 2019; 63(8):1041-67.
10. Brill P. ACSM's Exercise Management for Persons with Chronic Diseases and Disabilities. In: Durstine JL, Geoffrey E, Moore PL, Painter RSO. Activities, Adaptation & Aging. 2012;36(2):182-3.
11. Paul Y, Ellapen TJ, Barnard M, Hammill HV, Swanepoel, M. The health benefits of exercise therapy for patients with Down syndrome: A systematic review. Afr J Disabil.2019;8:a576.

GC, Bernardes N, Saraiva DJB, De Angelis K, Lantieri CJB, Saraiva JF; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Russo GC, Bernardes N, Baraldi NR, Saraiva DJB, De Angelis K, Lantieri CJB, Saraiva JF.

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.



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

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: COVID-19 e Insuficiência Cardíaca

Emerging Topics in Heart Failure: COVID-19 and Heart Failure

Livia Adams Goldraich,¹ Odilson Marcos Silvestre,² Edval Gomes,³ Bruno Biselli,⁴ Marcelo Westerlund Montera⁵

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

Universidade Federal do Acre,² Rio Branco, AC - Brasil

Universidade Estadual de Feira de Santana,³ Feira de Santana, BA - Brasil

Instituto do Coração da Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,⁵ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Carta científica referente ao Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Introdução

Alguns autores têm proposto a denominação de “síndrome cardiovascular aguda pela COVID-19” para descrever as alterações do sistema cardiovascular associadas à infecção pelo SARS-CoV-2.¹ Entre as diferentes manifestações, podem ocorrer injúria miocárdica, miocardite, infarto do miocárdio com coronárias normais (MINOCA), arritmias, Takotsubo, derrame pericárdico, insuficiência cardíaca (IC), além dos fenômenos tromboembólicos^{2,3} (Tabela 1). Enfatizaremos a injúria miocárdica, a miocardite, a síndrome Takotsubo e a ocorrência e peculiaridades da COVID-19 em portadores de IC.

Injúria Miocárdica

O impacto da injúria miocárdica relacionada à infecção por SARS-CoV-2 foi reconhecido já no início da pandemia, com dados chineses e, subsequentemente, múltiplas coortes de diversos países, invariavelmente demonstrando aumento de mortalidade associado à elevação de troponina.^{2,4} Os potenciais mecanismos de envolvimento cardíaco em pacientes com COVID-19 são múltiplos e envolvem fatores diretos de infecção viral e, principalmente, indiretos de dano miocárdico. A presença do receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 na superfície do cardiomiócito e das células endoteliais vasculares sugeria que o SARS-CoV-2 poderia levar ao dano tóxico pelo vírus e, consequentemente, miocardite.⁵ No entanto, um estudo alemão baseado em autópsias detectou cópias do vírus em células intersticiais e em macrófagos invadindo o miocárdio, mas não em cardiomiócitos.⁶ Além disso, a presença de genoma viral no coração não se associou a infiltrado inflamatório típico

de miocardite, sugerindo que a infecção pelo SARS-CoV-2 não ocasiona um quadro celular inflamatório clássico. É possível que outras vias de injúria inflamatória possam desempenhar papel no dano miocárdico pelo vírus, envolvendo, particularmente, vasculite e ativação sistêmica da liberação de citocinas.

Miocardite

Apesar desses dilemas em relação à fisiopatologia do dano miocárdico causado pela infecção por COVID-19, diversos casos de miocardite fulminante vêm sendo reportados.^{5,7} As apresentações clínicas parecem ser variáveis, porém semelhantes às manifestações de miocardites causadas por outros agentes virais, incluindo dor torácica, dispneia, arritmias, febre e algum grau de disfunção ventricular. O eletrocardiograma pode demonstrar alterações difusas do segmento ST, infra ou supradesnível de segmentos PR ou ST e, às vezes, pode mimetizar alterações compatíveis com infarto agudo com supradesnível de ST.^{2,3} As troponinas encontram-se elevadas, embora em valores absolutos menores do que os observados em síndromes coronarianas. A dosagem de peptídeos natriuréticos pode auxiliar na confirmação diagnóstica de miocardite, particularmente quando os níveis de troponina estiverem pouco alterados. Alterações difusas na motilidade ao ecocardiograma parecem ser mais comuns na suspeita de miocardite, comparativamente às síndromes isquêmicas agudas. O uso da ressonância magnética pode auxiliar na confirmação diagnóstica, apresentando padrão típico de comprometimento inflamatório. Parece haver uma alta proporção de pacientes com elevação de troponina e/ou alterações de eletrocardiograma que demonstram persistência de quadro inflamatório e/ou achados de miocardite subclínica na ressonância magnética cardíaca, mesmo após a recuperação da COVID-19 (aproximadamente 56 dias após quadro agudo).⁸

A concomitância de níveis elevados de troponinas, alterações no eletrocardiograma e presença de algum grau de disfunção ventricular configuram pior prognóstico na miocardite por SARS-CoV-2, embora qualquer evidência de injúria miocárdica deva ser considerada como marcador de risco para pacientes com diagnóstico de COVID-19, independentemente da suspeita de miocardite. Assim como no manejo da infecção por COVID-19 e suas

Palavras-chave

COVID-19; Insuficiência Cardíaca; Miocardite; Takotsubo; Lesão Miocárdica.

Correspondência: Odilson Marcos Silvestre •

Rua Quintino Bocaiuva, 1108. CEP 69900-785. José Augusto, Rio Branco, AC - Brasil

E-mail: odilsonsilvestre@yahoo.com.br

Artigo recebido em 06/10/2020, revisado em 06/10/2020, aceito em 06/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201081>

Tabela 1 – Espectro das manifestações cardiovasculares pela COVID-19

Fenótipo	Características importantes
Injúria miocárdica	Troponina elevada (> percentil 99)
Síndrome coronária aguda	Troponina elevada (> percentil 99) + sintomas + doença coronária obstrutiva
MINOCA	Troponina elevada (> percentil 99) + sintomas (sem doença coronária obstrutiva)
Miocardite ou miopericardite	Troponina elevada (> percentil 99) + sintomas + achados compatíveis na BEM ou RNM
Takotsubo	Troponina elevada (> percentil 99) + sintomas + ventriculografia típica
Arritmias	Taquiarritmias atriais, ventriculares ou bradiarritmias
Insuficiência cardíaca	IC crônica descompensada por COVID-19 ou IC aguda causada por um dos seguintes: SCA, MINOCA, miocardite ou Takotsubo
Derrame pericárdico	Muitas vezes associada à (mio)pericardite
Tromboembolismo	TVP, TEP, AVC ou embolia periférica

MINOCA: infarto do miocárdio com coronárias normais; BEM: biópsia endomiocárdica; RNM: ressonância magnética; IC: insuficiência cardíaca; SCA: síndrome coronária aguda; TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; AVC: acidente vascular cerebral.

múltiplas repercussões sistêmicas, a estratégia terapêutica específica para miocardite por SARS-CoV-2 baseia-se principalmente em tratamento de suporte sistêmico. O uso de imunomoduladores, como corticosteroides, e bloqueadores do receptor de interleucina 6, como tocilizumab, foi reportado em relatos de caso e em revisão sistemática recente e seus efeitos na COVID-19 ainda estão sob investigação.^{9,10} Arritmias merecem algum grau de monitorização, embora não haja tratamento específico recomendado no contexto da infecção por SARS-CoV-2.¹¹

Síndrome Takotsubo

Houve um aumento de cerca de cinco vezes na incidência de síndrome Takotsubo durante a pandemia por SARS-CoV-2, em comparação com as síndromes coronárias agudas, que tiveram redução dos casos no mesmo período. Uma coorte da Cleveland Clinic mostrou que, durante a pandemia, cerca de 8% dos casos que se apresentaram como síndrome coronária aguda eram Takotsubo, diferente da incidência de 1% relatada antes da pandemia.¹² Os mecanismos fisiopatogênicos associados a esse aumento podem ser resultado direto do vírus, causando uma miocardite que mimetiza o Takotsubo (cardiomiopatia Takotsubo-like) ou, mais provável, o efeito do estresse psicológico imposto pela quarentena e pelo risco da pandemia, pela perda da interação social causada pelas regras de distanciamento e pelas consequências socioeconômicas da pandemia. As séries de caso mostram apresentação clínica semelhante àquelas relacionadas a outros fatores estressantes e mortalidade similar àquela descrita fora da situação de pandemia por COVID-19.

COVID-19 em Pacientes com IC

A presença de IC no contexto da COVID-19 identifica um subgrupo de manejo complexo e de maior morbimortalidade. A IC pode representar tanto um fator de risco para uma pior evolução infecciosa quanto uma complicação cardiovascular grave causada pelo vírus SARS-CoV-2.¹³ A ativação da cascata inflamatória, a hiperestimulação do sistema neuro-humoral e a toxicidade viral direta representam alguns dos possíveis mecanismos fisiopatológicos para a IC aguda nova ou descompensada nesse cenário.

Pacientes hospitalizados com IC devem, preferencialmente, realizar pesquisa de SARS-CoV-2 em virtude da sobreposição de sinais e de sintomas e devem ser submetidos à avaliação minuciosa sobre o *status* volêmico, além de avaliação laboratorial, ecocardiográfica e radiológica. A COVID-19 pode ser entendida como uma síndrome inflamatória sistêmica e essa característica deve ser considerada na prescrição de vasodilatadores para indivíduos com IC aguda. A manutenção de medicações recomendadas pelas diretrizes deve ocorrer durante a internação naqueles com hemodinâmica preservada e normotensos. Outras estratégias, como a telemedicina, incluindo o telemonitoramento e as consultas virtuais, foram importantes no manejo da IC crônica e na prevenção infecciosa. Além de reduzir o risco de exposição viral, esses programas auxiliaram nas orientações preventivas para a COVID-19 e na identificação de pacientes sob risco de descompensação.¹⁴

Considerações Finais

O espectro do acometimento cardíaco pela COVID-19 em pacientes com ou sem insuficiência cardíaca prévia é atualmente um conhecimento em evolução. Da mesma forma, as consequências a médio e longo prazo dos efeitos da infecção por SARS-CoV-2 no coração poderão trazer desdobramentos clínico-epidemiológicos relevantes, porém ainda pouco previsíveis. É provocativo considerar que possamos estar diante de uma nova etiologia de cardiomiopatia, que eventualmente poderá contribuir para o aumento da incidência de IC nos próximos anos.

Lista de participantes do Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Aginaldo Freitas Junior, Andréia Biolo, Antonio Carlos Pereira Barretto, Antônio Lagoeiro Jorge, Bruno Biselli, Carlos Eduardo Montenegro, Denilson Campos de Albuquerque, Dirceu Rodrigues de Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Edval Gomes dos Santos Júnior, Estêvão Lanna Figueiredo, Evandro Tinoco Mesquita, Fabiana G. Marcondes-Braga, Fábio Fernandes, Fabio Serra Silveira, Felix José Alvarez Ramires, Fernando Atik, Fernando Bacal, Flávio de Souza Brito, Germano Emilio Conceição Souza, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Humberto Villacorta Jr., Jefferson Luis Vieira, João David de Souza Neto, João Manoel Rossi Neto, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Lídia Ana Zytynski Moura, Livia Adams Goldraich, Luís Beck-da-Silva, Luís Eduardo Paim Rohde, Luiz Claudio Danzmann, Manoel Fernandes Canesin, Marcelo Bittencourt, Marcelo Westerlund Montera, Marcely Gimenes Bonatto, Marcus Vinicius Simões, Maria da Consolação Vieira Moreira, Miguel Morita Fernandes da Silva, Monica Samuel Avila, Mucio Tavares de Oliveira Junior,

Nadine Clausell, Odilson Marcos Silvestre, Otavio Rizzi Coelho Filho, Pedro Velloso Schwartzmann, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Ricardo Mourilhe Rocha, Sabrina Bernadez Pereira, Salvador Rassi, Sandrigo Mangini, Sílvia Marinho Martins, Sílvia Moreira Ayub Ferreira, Victor Sarli Issa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Goldraich LA, Silvestre OM, Gomes E, Biselli B, Montera MW

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. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141:1903–1914.
2. Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, et al. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. *Arq. Bras. Cardiol*, 2020 114: 805-816.
3. Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, Moura LZ, Figueiredo AMS, Figueiredo VMS, Mourilhe-Rocha R, et al. Coronavirus Disease 2019 and the Myocardium. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(6):1051-1057.
4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-810.
5. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Jul 1;5(7):819-824.
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;e203551.
7. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020 Mar 16;ehaa190.
8. Ng M-Y, Ferreira VM, Leung ST, Lee JCY, Fong AHT, Liu RWT, et al. Recovered COVID-19 Patients Show Ongoing Subclinical Myocarditis as Revealed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.012>
9. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020;17:1463–1471.
10. Coyle J, Igbinomwanhia E, Sanchez-Nadales A, Danciu S, Chu C, Shah N, et al. A recovered case of COVID-19 myocarditis and ARDS treated with corticosteroids, tocilizumab, and experimental AT-001. *JACC Case Rep* 2020 Jul 15;2(9):1331-1336.
11. Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, Singh KP, Aurora L, Smith L, et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep*. 2020; 8(9):299–305.
12. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2020;3(7):e2014780.
13. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Gutierrez EJ, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 — A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med*. 2020;doi:10.1016/j.ajem.2020.07.009.
14. Salzano A, D'Assante R, Stagnaro FM, Valente V, Crisci G, Giardino F, et al. Heart failure management during the COVID-19 outbreak in Italy: a telemedicine experience from a heart failure university tertiary referral centre. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):1048-1050. doi:10.1002/ehf.1911



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

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Novos Paradigmas na Amiloidose Cardíaca

Emerging Topics in Heart Failure: New Paradigms in Cardiac Amyloidosis

Marcus Vinicius Simões,¹ ,¹ Silvia Marinho Martins Alves,² ,² Fabio Fernandes,³ ,³ Otávio Rizzi Coelho-Filho,⁴ ,⁴ Sandro Mangini³

Divisão de Cardiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) - Universidade de Pernambuco,² Recife, PE - Brasil

Incor – Instituto do Coração (Incor), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP - Brasil

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp),⁴ Campinas, SP - Brasil

Carta científica referente ao Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca – DEIC/SBC

Resumo

Evidências recentes sugerem que a amiloidose cardíaca é uma doença amplamente subdiagnosticada, particularmente na sua forma ligada à transtiretina, podendo ser uma causa comum de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) no idoso. Os novos paradigmas sobre a doença incluem o desenvolvimento de novas terapias específicas que modificam a história natural da doença. Este artigo traz uma síntese destes novos conceitos.

Mudança de paradigmas da epidemiologia da doença

A amiloidose é uma doença multisistêmica causada pela deposição tecidual de proteínas fibrilares insolúveis que perdem sua conformação, levando à disfunção orgânica, inclusive do coração. Mais de 30 tipos de proteínas amiloidogênicas são descritas,¹ sendo duas delas responsáveis por 95% dos casos de acometimento cardíaco: a amiloidose por cadeia leve (AL), relacionada à produção monoclonal de imunoglobulinas devido à discrasia de plasmócitos; e a amiloidose por transtiretina (ATTR), proteína transportadora de retinol e tiroxina produzida pelo fígado, podendo ser secundária a sua mutação (ATTRm) ou selvagem (ATTRwt), causada por alterações pós-transcricionais e de chaperonas, ligadas ao envelhecimento.

A AL apresenta incidência em 6 a 10 casos por milhão de pessoas/ano² e era considerada a principal causa de amiloidose cardíaca (AC). No entanto, com o desenvolvimento de técnicas não invasivas de diagnóstico e com o surgimento de tratamentos efetivos, o diagnóstico da ATTR, especialmente da ATTRwt, tem aumentado significativamente.³ Estudos demonstram ATTR em até 13%⁴ dos pacientes com fração de ejeção preservada (ICFEP) e espessamento da parede ventricular esquerda > 12 mm, sendo

que até 25%⁵ das necropsias de muito idosos apresentam TTR no coração. A ATTRm tem caráter autossômico dominante, com mais de 130 mutações descritas; dependendo de cada mutação, os fenótipos de acometimento neurológico e cardíaco variam.

Quando suspeitar de amiloidose?

Tendo em vista que a ATTR, particularmente a ATTRwt, é uma condição mais prevalente do que se antecipava, é sempre importante suspeitar dessa condição na presença de pistas clínicas para posterior investigação diagnóstica (Tabela 1).

Por se tratar de uma forma de cardiomiopatia restritiva infiltrativa, o padrão típico é o espessamento da parede ventricular, a disfunção diastólica e os distúrbios de condução. Em certos contextos clínicos, é necessário o diagnóstico diferencial com cardiomiopatia hipertrófica, ICFEP,⁶ bloqueios atrioventriculares avançados e arritmias atriais sem causa aparente. A concomitância de ATTRwt e estenose aórtica calcifica pode ocasionar hipertrofia ventricular acentuada e pode apresentar-se como estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente.

Adicionalmente, certas manifestações multisistêmicas podem levantar suspeita de ATTR: síndrome de tunel do carpo bilateral, ruptura do tendão do bíceps, hipotensão ortostática, estenose do canal vertebral, alterações digestivas e intolerância a medicações anti-hipertensivas.⁷

A história familiar é muito importante nas formas hereditárias da amiloidose, com prognóstico pior do que os pacientes com forma selvagem.

Métodos diagnósticos

Eletrocardiograma

A baixa voltagem no complexo QRS é um achado comum na AL, ainda que menos prevalente na ATTR (cerca de 30% dos casos), sendo mais comum a discrepância entre a magnitude da hipertrofia ao ecocardiograma e a amplitude dos complexos QRS. Fibrilação atrial e o padrão de pseudoinfarto também podem ser encontrados.

Ecocardiograma

É um dos principais exames para levantar a suspeita. Entre os achados sugestivos, destacam-se o espessamento da parede ventricular esquerda > 12 mm, especialmente na ausência de hipertensão arterial, aumento bi-atrial e

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Miocardiopatia Restritiva; Amiloidose; Imagem Cardiovascular; Doença Cardiovascular.

Correspondência: Marcus Vinicius Simões •

Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP - R. Ten. Catão Roxo, 3900. CEP 14015-010, Vila Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: msimoes@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 14/10/2020, revisado em 14/10/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201126>

Tabela 1 – Pistas diagnósticas para amiloidose cardíaca

História e exame físico
ICFEP, particularmente em homens idosos (> 65 anos)
Intolerância aos inibidores da enzima de conversão e ou betabloqueadores
Síndrome do túnel do carpo bilateral
Estenose do canal vertebral
Ruptura do tendão do bíceps
Neuropatia periférica não explicada, particularmente se associada com disfunção autonômica
Pistas originadas dos exames de imagem
Captação miocárdica nas imagens cintilográficas com Pirofosfato-Tc99m, grau 2-3
Fenótipo infiltrativo no ecocardiograma, hipertrofia biventricular, derrame pericárdico, espessamento valvar, espessamento de septo interatrial
Redução do <i>strain</i> longitudinal que poupa a região apical (<i>apical sparing</i>)
Enchimento ventricular esquerdo de padrão restritivo, com espessamento das paredes do ventrículo direito
Realce tardio de contraste na ressonância magnética cardíaca de padrão subendocárdico ou transmural, difuso ou aumento do volume extracelular
Pistas combinadas
Insuficiência cardíaca exibindo cavidade ventricular esquerda não dilatada e com aumento do espessamento das paredes
Espessamento concêntrico das paredes do VE com amplitude do QRS desproporcionalmente reduzida ou não aumentada
Função sistólica do VE longitudinal reduzida, apesar da fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal
Estenose aórtica com espessamento das paredes do ventrículo direito, particularmente nos casos paradoxais com baixo fluxo/baixo gradiente

Adaptada a partir de Maurer et al. *Circ Heart Fail* 2019;12:3006075.

desproporcional ao tamanho dos ventrículos, espessamento das valvas atrioventriculares e do septo interatrial e aumento da ecogenicidade do miocárdio com aparência granular.⁸

O índice de deformação sistólica longitudinal do miocárdio ou *strain* sistólico longitudinal pode mostrar a preservação da contratilidade do ápice do ventrículo esquerdo (VE) em relação aos demais segmentos (*apical sparing* ou imagem de “cereja do bolo”).⁸

Cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos

Cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos, como Tc99m-Pirofosfato usado no Brasil, pode ser utilizada para o diagnóstico diferencial entre a amiloidose AL e ATTR, esta última mostrando captação miocárdica anômala com intensidade maior ou equivalente à óssea. Contudo, pode ocorrer captação cardíaca, ainda que mais discreta, em até 30% dos casos de AL. Captação cardíaca intensa (grau 2 ou 3), em conjunto com ausência de cadeias leves nos exames bioquímicos, tem especificidade de 100% para ATTR, podendo dispensar a biópsia cardíaca para o diagnóstico da doença.³

Ressonância magnética cardíaca (RMC)

A RMC tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico, sendo também útil para diferenciar a AC de outras miocardiopatias. A deposição amiloide no miocárdio causa aumento do volume de distribuição do contraste paramagnético nas regiões do miocárdio, onde os cardiomiócitos são substituídos ou deslocados por fibrose ou inflamação, cursando com padrão de realce tardio (RT) mais comumente subendocárdico difuso e circunferencial do VE, ainda que RT transmural e difuso também possa ser encontrado.⁸

Abordagem racional para o diagnóstico

Um fluxograma para o diagnóstico da AC é apresentado na Figura 1. Destaca-se que, frente à suspeita da doença (Tabela 1), o primeiro passo é a investigação da presença de cadeias leves para o diagnóstico da AL, uma vez que essa forma da AC exige tratamento específico com quimioterápicos e o prognóstico piora muito com o retardo no início do tratamento. A confirmação da AL depende da detecção de substância amiloide em tecidos envolvidos (biópsia), mas a forma ATTR pode ser confirmada não invasivamente, mediante emprego de cintilografia cardíaca com Tc-99m-pirofosfato.

Novas terapias da ATTR

Várias etapas do processo de formação das fibrilas amiloides constituem alvos terapêuticos na ATTR. O estabilizador dos tetrâmeros, tafamidis, foi avaliado em estudo clínico multicêntrico, randomizado e placebo-controlado (estudo ATTR-ACT).⁹ O uso de tafamidis associou-se à redução de 30% na mortalidade por qualquer causa [RR = 0,70 (IC95%: 0,51–0,96)], 32% na redução de internações cardiovasculares [RR = 0,68 (IC95%: 0,56–0,81)] e redução da piora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Esses resultados embasaram, no Brasil, a aprovação pela Anvisa do uso de tafamidis para tratamento da AC-ATTR.

Terapias baseadas no silenciamento da expressão dos genes que codificam a produção hepática de TTR são muito promissoras, incluindo estratégias com RNA de interferência (patisiran) e oligonucleotídeos *anti-sensing* (inotersen). Ambas as drogas se mostraram efetivas em reduzir a progressão das manifestações neurológicas e atualmente estão sendo testadas, em estudos multicêntricos, em pacientes com AC-ATTR.^{10,11}

Lista de Participantes do Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Aguinaldo Freitas Junior, Andréia Biolo, Antonio Carlos Pereira Barretto, Antônio Lagoeiro Jorge, Bruno Biselli, Carlos Eduardo Montenegro, Denilson Campos de Albuquerque, Dirceu Rodrigues de Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Edval Gomes dos Santos Júnior, Estêvão Lanna Figueiredo, Evandro Tinoco Mesquita, Fabiana G. Marcondes-Braga, Fábio Fernandes, Fabio Serra Silveira, Felix José Alvarez Ramires, Fernando Atik, Fernando Bacal, Flávio de Souza Brito, Germano Emilio Conceição Souza, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Humberto Villacorta Jr., Jefferson Luis Vieira, João David de Souza Neto, João Manoel Rossi Neto, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Lúcia Ana Zytynski Moura, Livia Adams Goldraich, Luís Beck-da-Silva, Luís Eduardo Paim Rohde, Luiz Claudio Danzmann, Manoel Fernandes Canesin, Marcelo Bittencourt, Marcelo Westerlund Montera, Marcelly Gimenes Bonatto, Marcus Vinicius Simões, Maria da Consolação Vieira Moreira, Miguel Morita Fernandes da Silva, Monica Samuel Avila, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Nadine Clausell, Odilson Marcos Silvestre, Otavio Rizzi Coelho Filho, Pedro Velloso Schwartzmann, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Ricardo Mourilhe Rocha, Sabrina Bernadez Pereira, Salvador Rassi, Sandrigo Mangini, Silvia Marinho Martins, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Victor Sarli Issa.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Simões MV; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Simões MV, Alves SMM, Fernandes F, Coelho-Filho OR, Mangini S.

Potencial Conflito de Interesses

Marcus Vinicius Simões – palestrante e conselho consultivo: Pfizer e Alnylan

Fabio Fernandes – palestrante: Pfizer, Alnylan e PTC.

Otávio Rizzi Coelho-Filho –palestrante: Alnylan e conselho consultivo: Pfizer.

Sandrigo Mangini – palestrante: Novartis e Pfizer.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

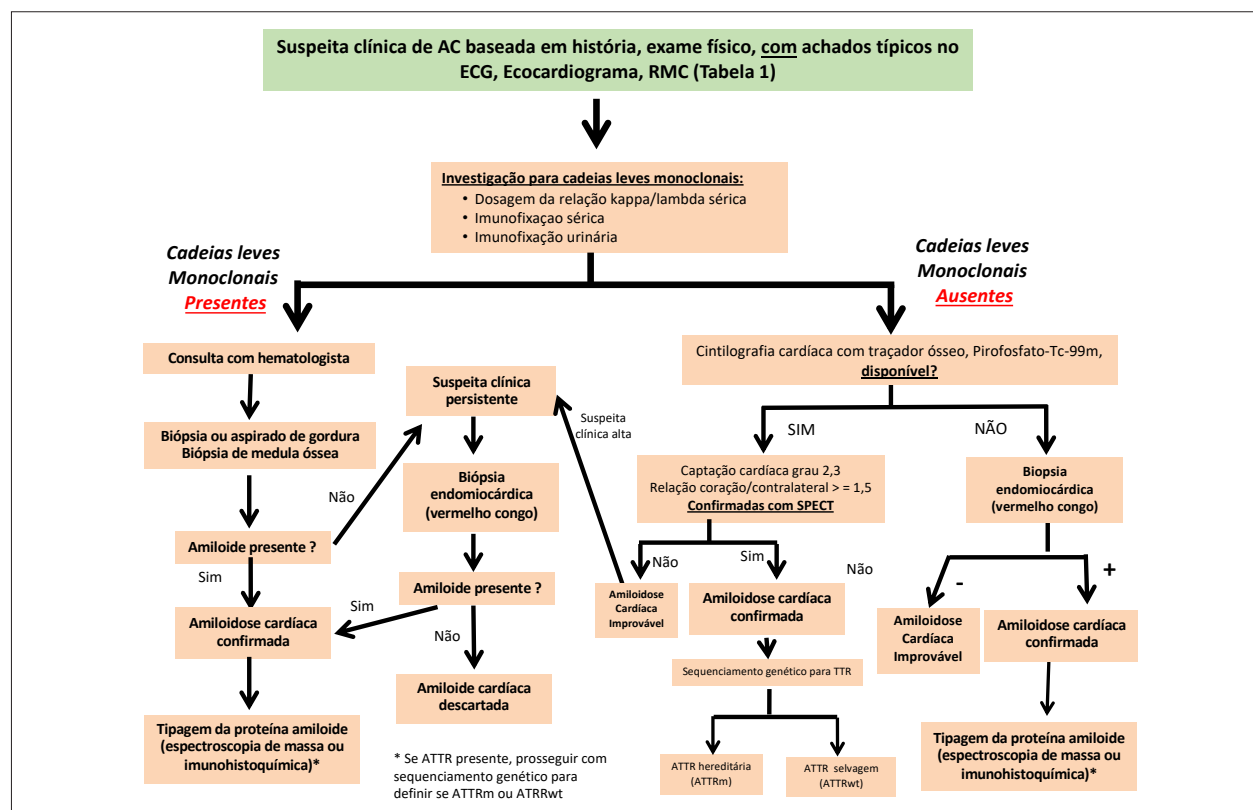


Figura 1 – Fluxograma para o diagnóstico da amiloidose cardíaca e suas formas. AC: amiloidose cardíaca; ECG: eletrocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; TTR: transtiretina; ATTRm: forma variante da ATTR; TTRwt: forma selvagem da ATTR. Adaptada a partir de Maurer et al. *Circ Heart Fail* 2019;12:3006075.

Referências

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018; 25(4):215-219.
2. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817-1822.
3. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A et al. Natural history, quality of life and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26.
4. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–2594.
5. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40:232–239.
6. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CV Junior, Andrade TR. Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol* 2017 Jul;109(1):71-80
7. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
8. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovascular imaging*. **J Am Coll Cardiol Img**. 2020 Jun, 13 (6) 1368-1383.
9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al ; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.
10. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11–21.
11. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):22-31.



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

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Intermediária

Emerging Topics in Heart Failure: Heart Failure With Preserved and Mid-Range Ejection Fraction

Miguel Morita Fernandes-Silva,^{1,2} Ricardo Mourilhe-Rocha,^{3,4} Flávio de Souza Brito,^{5,6} Antonio José Lagoeiro Jorge,⁷ Victor Sarli Issa,⁸ Luiz Cláudio Danzmann^{9,10}

Universidade Federal do Paraná (UFPR),¹ Curitiba, PR - Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR),² Curitiba, PR - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp),⁵ Botucatu, SP - Brasil

Centro de Pesquisa Clínica - INDACOR,⁶ Indaiatuba, SP - Brasil

Universidade Federal Fluminense (UFF),⁷ Niterói, RJ - Brasil

Universidade da Antuérpia,⁸ Antuérpia - Bélgica

Universidade Luterana do Brasil (Ulbra),⁹ Canoas, RS - Brasil

Hospital São Lucas da PUC-RS,¹⁰ Porto Alegre, RS - Brasil

Carta Científica referente ao Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP)

As recomendações diagnósticas atuais requerem evidências de congestão ou de baixo débito cardíaco, considerando uma combinação de informações clínicas, eletrocardiograma, exames de imagem, biomarcadores e o teste de exercício hemodinâmico em casos selecionados.¹

Recomenda-se uma abordagem clínica pré-teste (Etapa 1), seguida de um escore confirmatório (Etapa 2), com a finalidade de confirmar ou descartar o diagnóstico de ICFEP. O teste de exercício hemodinâmico (Etapa 3) é indicado em pacientes com pontuação intermediária² (Figura 1).

Abordagem Clínica Inicial – Etapa 1

A dispneia e a fadiga demandam anamnese e exame físico minuciosos. Eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, peptídeos natriuréticos e teste cardiopulmonar são sugeridos para elaborar probabilidade clínica pré-teste concreta de ICFEP ou para descartá-la.

Pontuações Confirmatórias – Etapa 2

Dois sistemas de pontuação, o escore H₂FPEF e o escore HFA-PEFF, foram recentemente desenvolvidos para estabelecer a probabilidade de diagnóstico.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Fração de Ejeção Intermediária.

Correspondência: Miguel Morita Fernandes-Silva •

Departamento de Clínica Médica - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Rua Gen. Carneiro, 181. CEP 80060-900, Alto da Glória, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: miguelmorita@ufpr.br

Artigo recebido em 14/10/2020, revisado em 14/10/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201105>

A pontuação H₂FPEF foi derivada a partir da identificação de variáveis clínicas e de imagem, independentemente associadas com o diagnóstico invasivo de ICFEP em uma coorte populacional (Tabela 1).

O escore HFA-PEFF é composto por índices ecocardiográficos morfológicos, funcionais e biomarcadores séricos. São critérios menores e maiores, que somam 1 ou 2 pontos cada, respectivamente (Tabela 2).

Nessa estratégia, ICFEP pode ser praticamente afastada em pacientes com escores baixos (0 ou 1). Por outro lado, o diagnóstico de ICFEP pode ser estabelecido em pacientes com escores elevados (H₂FPEF $\geq$ 6 ou HFA-PEFF $\geq$ 5).³ Nos pacientes com pontuações intermediárias (H₂FPEF 2 a 5 ou HFA-PEFF 2 a 4) pode ser necessária a realização do teste de exercício hemodinâmico⁴ (Figura 1).

Teste Hemodinâmico de Exercício – Etapa 3

Nesta etapa, o paciente é submetido a um teste de esforço diastólico inicialmente não invasivo. Os índices selecionados são: E/e' – estimativa da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) e velocidade de regurgitação da valva tricúspide (VRT); e estimativa não invasiva da pressão sistólica da artéria pulmonar. Ao atingir o ponto de corte, acrescenta-se pontuação adicional à pontuação obtida na Etapa 2 (2 pontos se E/e' $\geq$ 15; 3 pontos se E/e' $\geq$ 15 e VRT $>$ 3,4 m/s). Se a soma for 5, ele atende ao critério de diagnóstico. Em casos selecionados, o teste de estresse diastólico invasivo também pode ser realizado.⁴

Etiologia da ICFEP

Ao rotularmos todos os pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca (IC) e FEVE $\geq$ 50% como ICFEP, estamos admitindo que existe um denominador fisiopatológico comum entre eles, o que não é uma verdade. Esses pacientes apresentam fisiopatologia complexa, que inclui aumento da resistência vascular sistêmica e da rigidez arterial, acoplamento

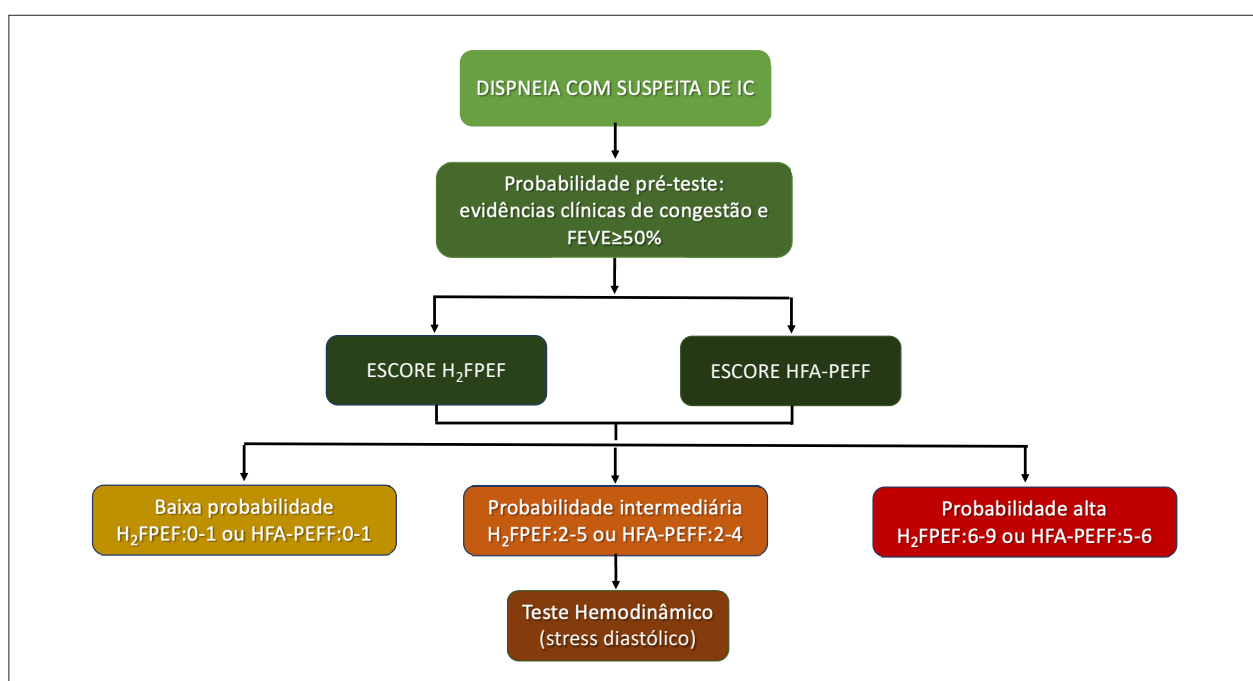


Figura 1 – Fluxograma diagnóstico para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP).

Tabela 1 – Escore H₂FPEF.

	Variável Clínica	Característica	Pontos
H2	Obesidade (<i>heavy</i>)	IMC > 30 Kg/m ²	2
	Hipertensão	2 ou mais anti-hipertensivos	1
F	Fibrilação atrial	Paroxística ou persistente	3
P	Hipertensão Pulmonar	PSAP > 35 mmHg (ecocardiograma)	1
E	Idade avançada (<i>Elderly</i>)	Idade > 60 anos	1
F	Pressões de Enchimento (<i>Filling pressures</i>)	E/e' > 9	1

IMC: Índice de massa corpórea; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

ventricular-arterial anormal, redução da função sistólica no longo eixo do VE, diminuição do relaxamento ventricular, redução da complacência do VE, alteração da função contrátil do ventrículo direito (VD) e incompetência cronotrópica.⁴

A ICFEP também apresenta uma grande heterogeneidade fenotípica, que envolve uma combinação de fatores de risco e comorbidades, que pode influenciar o prognóstico e o tratamento.⁵

Podemos dividir a etiologia da ICFEP em forma primária, causada por fatores metabólicos e hemodinâmicos comuns com estratégias terapêuticas mais uniformes, e em forma secundária, envolvendo os casos menos comuns com uma etiologia específica, como as cardiomiopatias hereditárias, infiltrativas, restritivas, inflamatórias ou genéticas e que tenha os critérios diagnósticos de ICFEP (Tabela 3).^{4,6}

Recomendações para o Tratamento da IC com Fração de Ejeção Intermediária (ICFEI)

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) em ICFEP avaliaram o uso de IECA, BRA e antagonista mineralocorticoide e não mostraram superioridade ao placebo na redução de desfechos relacionados à IC.^{1,7,8,11,12} De maneira semelhante, o sacubitril-valsartan não foi superior ao valsartan na redução do desfecho composto de hospitalizações por IC ou por morte cardiovascular.¹³⁻¹⁵

No entanto, análises *post-hoc* desses ECRs demonstraram que terapias correntemente indicadas para o tratamento da ICFEP (FEVE < 40%) podem ser extrapoladas a pacientes com ICFEI (FEVE 40-49%).

Nesse sentido, a subanálise do TOPCAT sugeriu benefício da espironolactona em pacientes com FEVE entre 44-50%;⁷ e a subanálise do CHARM revelou benefício com candesartan nos pacientes com FEVE de 40% a 49%.⁸ Em uma metanálise de 11 ECRs, os betabloqueadores estiveram associados à menor mortalidade em pacientes com ICFEI e ritmo sinusal.⁹ Recentemente, uma análise combinada do PARAGON-HF e PARADIGM-HF sugeriu que o sacubitril-valsartana associou-se à redução do desfecho primário em níveis intermediários de FEVE, sendo esse efeito observado em níveis mais elevados de FEVE em mulheres do que em homens. Esses dados sugerem que o sacubitril-valsartana possa ser benéfico para pacientes com ICFEI, especialmente do gênero feminino.¹⁰

Perspectivas para o Tratamento da ICFEP

As mesmas subanálises dos ECRs citadas acima indicaram, de forma consistente, a ausência de benefício dessas medicações em

Tabela 2 – Escore HFA-PEFF.

CRITÉRIOS	MAIOR (2 pontos)	MENOR (1 ponto)
FUNCIONAL	e' septal < 7 ou e' lateral < 10 ou E/e' ≥ 15 ou Velocidade RT > 2,8 m/s (PSAP > 35 mmHg)	E/e' 9-14 ou GLS < 16%
MORFOLÓGICO	VAEi > 34 mL/m ² ou Massa VE ≥ 149/122 g/m ² (H/M) e RWT > 0,42	VAE 29 - 34 mL/m ² ou Massa VE > 115/95 g/m ² (H/M) ou RWT > 0,42 ou Septo ou PP ≥ 12 mm
BIOMARCADOR (Ritmo sinusal)	NT-proBNP > 220 pg/mL ou BNP > 80 pg/mL	NT-proBNP 125 - 220 pg/mL ou BNP 35 - 80 pg/mL
BIOMARCADOR (Fibrilação atrial)	NT-proBNP > 660 pg/mL ou BNP > 240 pg/mL	NT-proBNP 365 - 660 pg/mL ou BNP 105 - 240 pg/mL

BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-tipo B; VAEi: índice de volume atrial esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; H: homens / M: mulheres; GLS: **strain global** longitudinal; velocidade RT: velocidade do fluxo de regurgitação da valva tricúspide.

Tabela 3 – Etiologias da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Etiologias	Características	Causas
ICFEP primária	Mulheres e idosos com fatores metabólicos e hemodinâmicos comuns.	Hipertensão arterial, diabetes, obesidade.
ICFEP secundária	Etiologia específica	
Cardiomiopatias infiltrativas	Relacionadas ou não à malignidade.	Metástases, doença de Fabry, doença de Danon, doença de Pompe.
Cardiomiopatias restritivas		Amiloidose, sarcoidose, radiação, esclerodermia.
Cardiomiopatias inflamatórias e autoimunes	Relacionadas ou não à infecção.	Vírus cardiotrópicos, doenças autoimunes, miocardite linfocítica.
Cardiomiopatias hereditárias e genéticas		Cardiomiopatia hipertrófica, distrofia muscular (Duchenne).
Isquêmicas		Disfunção endotelial e microvascular, pós-infarto do miocárdio.
Tóxica	Abuso de substâncias, metais pesados, medicamentos.	Álcool, cocaína, ferro, cloroquina, antracilinas.
Outras	Estados de alto débito, sobrecarga de volume, desordens do ritmo cardíaco.	Tireotoxicose, fistula arteriovenosa, arritmias ventriculares e atriais, anemia severa, doença de Paget.

ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

pacientes com IC e FEVE mais elevada (> = 50%).^{8-10,16} É possível que a ausência de benefício resulte da heterogeneidade de fenótipos, da presença de múltiplas comorbidades e da diversidade de mecanismos envolvidos na progressão da doença. Assim, o tratamento das comorbidades, como isquemia miocárdica, fibrilação atrial e hipertensão, é fundamental para aliviar sintomas e potencialmente reduzir a progressão da ICFEP.¹⁶

Atualmente, os ECRs avaliam os desfechos de dois inibidores da SGLT2 – dapagliflozina e empagliflozina – e dois antagonistas mineralocorticoides – espironolactona e finerenona – em pacientes com ICFEP.¹⁷

Lista de Participantes do Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Aguinaldo Freitas Junior, Andréia Biolo, Antonio Carlos Pereira Barretto, Antônio Lagoeiro Jorge, Bruno Biselli, Carlos Eduardo Montenegro, Denilson Campos de Albuquerque, Dirceu Rodrigues de Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Edval Gomes dos Santos Júnior, Estêvão Lanna Figueiredo, Evandro Tinoco Mesquita, Fabiana G. Marcondes-Braga, Fábio Fernandes, Fabio Serra Silveira, Felix José Alvarez Ramires, Fernando Atik, Fernando Bacal, Flávio de Souza Brito, Germano Emilio Conceição Souza, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Humberto Villacorta Jr., Jefferson Luis Vieira, João David de Souza Neto, João Manoel Rossi Neto, José Albuquerque de

Figueiredo Neto, Lídia Ana Zytynski Moura, Livia Adams Goldraich, Luís Beck-da-Silva, Luís Eduardo Paim Rohde, Luiz Claudio Danzmann, Manoel Fernandes Canesin, Marcelo Bittencourt, Marcelo Westerlund Montera, Marcelly Gimenes Bonatto, Marcus Vinicius Simões, Maria da Consolação Vieira Moreira, Miguel Morita Fernandes da Silva, Monica Samuel Avila, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Nadine Clausell, Odilson Marcos Silvestre, Otavio Rizzi Coelho Filho, Pedro Velloso Schwartzmann, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Ricardo Mourilhe Rocha, Sabrina Bernadez Pereira, Salvador Rassi, Sandrigo Mangini, Silvia Marinho Martins, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Victor Sarli Issa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes-Silva MM, Danzmann LC; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes-Silva MM, Mourilhe-Rocha R, Brito FS, Jorge AJL, Issa VS, Danzmann LC.

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
2. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17:559–573.
3. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018; 138:861–870.
4. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020; 22:391–412.
5. Harper AR, Patel HC, Lyon AR. Heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med (Lond)*. 2018;18: s24–s29.
6. Del Buono MG, Buckley L, Abbate A. Primary and Secondary Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2018; 122:1578–1587.
7. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37:455–62.
8. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:1230–1239.
9. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39:26–35.
10. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020; 141:352–361.
11. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006; 27:2338–45.
12. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014; 370:1383–92.
13. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380:1387–95.
14. Hot Line PARALLAX - ESC Congress 2020 - The Digital Experience [Internet]. [cited 2020 Sep 5]. Available from: https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:S31198?_ga=2.85974873.159899231.1599329854-377782199.1598393644.
15. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1609–1620.
16. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436–539.
17. Home - ClinicalTrials.gov. [cited 2020 Sep 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>

Potencial conflito de interesses

Miguel Morita Fernandes-Silva recebe honorários para palestras - Novartis.

Ricardo Mourilhe-Rocha recebe honorários para palestras – AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Novartis, Servier, Takeda.

Flávio de Souza Brito recebe honorários para palestras - Novartis, Servier, AstraZeneca, Merck.

Antônio José Lagoeiro Jorge recebe honorários para palestras – Novartis.

Luiz Cláudio Danzmann recebe honorários para palestras – Novartis.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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



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

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Terapias Intervencionistas na Insuficiência Cardíaca

Emerging Topics in Heart Failure: Interventional Heart Failure Therapies

João Manoel Rossi Neto,¹ Dirceu Rodrigues de Almeida,² Fernando Antibas Atik,³ Monica Samuel Avila,⁴ Marcelly Gimenes Bonatto⁵

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

Universidade Federal de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Universidade de Brasília,³ Brasília, DF - Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba,⁵ Curitiba, PR - Brasil

Carta científica referente ao Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Tratamento da Insuficiência Mitral Secundária

Antes da consideração do tratamento percutâneo da insuficiência mitral (IM) para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (ICFER) e IM grave,¹ recomendamos que a terapia guiada por diretrizes esteja otimizada, incluindo terapia de ressincronização cardíaca e revascularização, quando apropriado.

O uso do dispositivo *edge-to-edge* poderia beneficiar pacientes com IM secundária moderadamente grave ou grave (área efetiva do orifício regurgitante [AEOR] ≥ 30 mm² e/ou volume regurgitante > 45 mL) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 20 a 50%, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (VE) $< 7,0$ cm e sintomas persistentes, apesar da terapia baseada em evidências maximizada, com a participação de equipe multidisciplinar experiente na avaliação e no tratamento da IC e IM.²

O COAPT incluiu pacientes com IM mais grave e doença do VE menos avançada (dilatação/disfunção) em comparação aos pacientes do MITRA-FR, criando o conceito de IM desproporcional (Tabela 1).

Quando Indicar o Cardioversor Desfibrilador Implantável (CDI) frente aos Novos Medicamentos na ICFeR?

Miocardiotopia Isquêmica

Os estudos randomizados MADIT II e SCD-HeFT,^{3,4} conduzidos há mais de 15 anos, validaram a indicação de CDIs para a prevenção primária de morte súbita (MS) em pacientes com miocardiopatia de etiologia isquêmica, com fração de

ejeção $\leq 35\%$, em classe funcional II e III, após a otimização do tratamento clínico, com pelo menos 40 dias após a fase aguda do infarto do miocárdio e pelo menos 90 dias após algum procedimento de revascularização miocárdica, sem comorbidades graves e com boa expectativa de vida em um ano. Esses estudos foram conduzidos em uma época na qual o tratamento farmacológico estava muito aquém do desejável em termos de doses; atualmente, os medicamentos podem promover uma redução substancial na taxa anual de MS.^{5,6}

Miocardiotopia não Isquêmica

Pequenos estudos randomizados (CAT, AMIOVIRT e DEFINITE), conduzidos há mais de 10 anos, não foram capazes de demonstrar redução de mortalidade com o emprego do CDI para a prevenção primária de MS na miocardiopatia não isquêmica.⁵ Recentemente, o estudo DANISH⁷ com casuística robusta e em pacientes bem tratados também demonstrou que o (CDI) não reduziu a mortalidade total ou a morte cardiovascular nessa população. Devemos considerar uma maior estratificação desses pacientes, incorporando a quantificação de fibrose na ressonância magnética, que tem demonstrado relação com mortalidade cardiovascular e MS em portadores de miocardiopatia não isquêmica.⁸

Isolamento de Veias Pulmonares no Tratamento da Fibrilação Atrial (FA) no Paciente com ICFeR

A ablação de FA em pacientes com IC tem um benefício maior do que o uso de drogas antiarrítmicas, pela maior taxa de manutenção de ritmo sinusal, melhora de capacidade funcional e qualidade de vida, NYHA, distância no teste de caminhada de 6 minutos, VO₂ máximo,⁹ redução de biomarcadores (BNP), aumento de fração de ejeção,^{9,10} redução de hospitalização por IC, morte ou hospitalização por IC e morte por qualquer causa.⁹⁻¹¹ Entretanto, a taxa de sucesso varia de 60 a 80% no primeiro ano em que doença cardíaca estrutural é um fator de risco para recorrência.¹² O isolamento das veias pulmonares pode ser feito por radiofrequência ou crioablação e essas técnicas podem ser combinadas com ablação de outros substratos. Os benefícios poderiam ser o controle de sintomas em pacientes com FA paroxística/persistente ou a promoção do remodelamento reverso em pacientes com disfunção ventricular por taquicardiomiopatia induzida pela FA, independentemente dos sintomas.

Palavras-chave

Insuficiência da Valva Mitral; Marcapasso Cardíaco Artificial; Ablação por Cateter; Desfibriladores Implantáveis; Insuficiência da Valva Tricúspide.

Correspondência: João Manoel Rossi Neto •

Ambulatório de Transplante de Coração - Av. Dante Pazzanese, 500.

CEP 04012-909, Ibirapuera, SP – Brasil

E-mail: jmrossi@sti.com.br

Artigo recebido em 07/10/2020, revisado em 07/10/2020, aceito em 07/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201086>

Tabela 1 – Comparação das características e resultados do estudo COAPT e MITRA-FR

	MITRA-FR	COAPT
Total de pacientes	304	614
Terapia médica	Ajustada no estudo	Terapia otimizada
≥ moderada a importante (3+) IMI	AEOR > 20 mm2 e/ou VR > 30 mL	AEOR > 30 mm2 e/ou VR > 45 mL
DSFVE, mm (tamanho VE)	Sem limite	< 70 na inclusão
Classe NYHA > II, %	67,0	60,4
Hospital em anos anteriores, %	100	57,1
AEOR, mm2	31 ± 10	41 ± 15
Importante (AEOR ≥ 40 mm2), %	16	41
VDFVEi, mL/m2	135 ± 35	101 ± 34
Mortalidade em 1 ano (lvsC), %	24,2 vs 22,4	19,1 vs 23,2 (p < 0,001)
Hospitalização IC em 1 ano (lvsC), %	48,7 vs 47,4	35,8 vs 67,9 (p < 0,001) Objetivo primário
Mortalidade anual/ hospitalização IC (lvsC), %	54,6 vs 51,3 (p = 0,53) Objetivo primário	33,9 vs 46,5 (p < 0,001)

IMI: insuficiência mitral isquêmica; AEOR: área efetiva do orifício regurgitante; VR: volume regurgitante; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association; VDFVEi: índice volume diastólico final do ventrículo esquerdo; lvsC: Invasivo vs Controle; IC: insuficiência cardíaca.

Novas Formas de Estimulação Cardíaca na IC

A estimulação ventricular através do sistema de condução nativo do feixe His-Purkinje poderia ser uma alternativa para pacientes com indicação de marcapasso, visto os efeitos deletérios da estimulação isolada do ventrículo direito (VD) em pacientes com IC.¹³ Pequenos estudos sugerem que a estimulação hisiana pode resultar em menor incidência de cardiomiopatia, menor combinado de hospitalizações e óbito, melhora das dimensões do VE e sintomas de IC em relação à estimulação isolada do VD.^{13,14} A diretriz americana de manejo de bradicardia recomenda a estimulação hisiana ou a terapia de ressincronização cardíaca para pacientes com disfunção ventricular que apresentarem bloqueio atrioventricular com indicação de marcapasso permanente no lugar da estimulação isolada de VD.¹⁵ Quando comparada à terapia de ressincronização cardíaca, a estimulação do feixe de His demonstrou um efeito equivalente, com redução significativa do complexo QRS, melhora da FEVE, dos sintomas de IC e da qualidade de vida.^{16,17} A estimulação hisiana também foi testada em pacientes com ICFer e bloqueio de ramo direito com aumento da FEVE e estreitamento do complexo QRS.¹⁸

Tratamento Percutâneo da Insuficiência Tricúspide na IC

O advento do tratamento percutâneo da insuficiência tricúspide funcional é atrativo em pacientes selecionados de alto risco cirúrgico, na expectativa de proporcionar melhora dos sintomas. Os pacientes que poderiam se beneficiar desse tratamento são aqueles com IC refratária ao tratamento clínico otimizado ou com sinais iniciais de disfunção ventricular direita, considerados de alto risco para cirurgias

cardíacas convencionais ou inoperáveis. Os dispositivos são divididos em sistemas de anuloplastia, sistemas de reparo das cúspides e o implante de stents valvulados nas veias cavas. Embora os estudos clínicos em relação à segurança e à eficácia pareçam ser promissores, as evidências disponíveis na literatura são baseadas em estudos observacionais unicêntricos ou registros, sendo necessária evidências mais robustas para qualquer indicação terapêutica.¹⁹

Lista de Participantes do Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Aguiinaldo Freitas Junior, Andréia Biolo, Antonio Carlos Pereira Barretto, Antônio Lagoeiro Jorge, Bruno Biselli. Carlos Eduardo Montenegro, Denilson Campos de Albuquerque, Dirceu Rodrigues de Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Edval Gomes dos Santos Júnior, Estêvão Lanna Figueiredo, Evandro Tinoco Mesquita, Fabiana G. Marcondes-Braga, Fábio Fernandes, Fabio Serra Silveira, Felix José Alvarez Ramires, Fernando Atik, Fernando Bacal, Flávio de Souza Brito, Germano Emilio Conceição Souza, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Humberto Villacorta Jr., Jefferson Luis Vieira, João David de Souza Neto, João Manoel Rossi Neto, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Lúcia Ana Zytynski Moura, Livia Adams Goldraich, Luís Beck-da-Silva Neto, Luís Eduardo Paim Rohde, Luiz Claudio Danzmann, Manoel Fernandes Canesin, Marcelo Bittencourt, Marcelo Westerlund Montera, Marcely Gimenes Bonatto, Marcus Vinicius Simões, Maria da Consolação Vieira Moreira, Miguel Morita Fernandes da Silva, Monica Samuel Avila, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Nadine Clausell, Odilson Marcos Silvestre, Otavio Rizzi Coelho Filho, Pedro Velloso Schwartzmann, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Ricardo

Mourilhe Rocha, Sabrina Bernadez Pereira, Salvador Rassi, Sandrigo Mangini, Silvia Marinho Martins, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Víctor Sarli Issa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rossi Neto JM, Almeida DR, Atik FA, Avila MS, Bonatto MG.

Referências

1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018 Sep;111(3):436–539.
2. 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 13;379(24):2307–18.
3. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002 Mar 21;346(12):877–83.
4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):225–37.
5. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2008 Sep 30;52(14):1111–21.
6. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. N Engl J Med. 2017 06;377(1):41–51.
7. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2016 29;375(13):1221–30.
8. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX, et al. Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy With or Without Defibrillation in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2017 Sep 5;70(10):1216–27.
9. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1778–85.
10. Willems S, Meyer C, de Bono J, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Catheters, castles, and constant hearts: rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2019 07;40(46):3793–3799c.
11. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Feb 1;378(5):417–27.
12. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2014 Jun 7;35(22):1466–78.
13. Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, Upadhyay GA, Krishnan K, Crossley G, et al. His Bundle Pacing. J Am Coll Cardiol. 2018 21;72(8):927–47.
14. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, Abdelrahman M, Sharma PS, Oren JW, et al. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. Heart Rhythm. 2018;15(5):696–702.
15. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019 20;74(7):e51–156.
16. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, Lobel R, Winget J, Koehler J, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. Heart Rhythm. 2015 Jul;12(7):1548–57.
17. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, Verma N, Dandamudi G, Sharma PS, et al. His Corrective Pacing or Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2019 09;74(1):157–9.
18. Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, Chan JYS, Arnold AD, Whinnett ZI, et al. Permanent His Bundle Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Right Bundle Branch Block. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11(9):e006613.
19. Orban M, Rommel K-P, Ho EC, Unterhuber M, Pozzoli A, Connelly KA, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Tricuspid Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Reduces Hospitalizations for Heart Failure. JACC Heart Fail. 2020;8(4):265–76.

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.



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

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Nova Era do Tratamento Farmacológico

Emerging Topics in Heart Failure: New Era of Pharmacological Treatment

Fabiana G. Marcondes-Braga,¹ Felix J. A. Ramires,^{1,2} Estêvão Lanna Figueiredo,³ José Albuquerque Figueiredo Neto,⁴ Luís Beck-da-Silva,^{5,6} Salvador Rassi⁷

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor.HCFMUSP),¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital do Coração (HCOR),² São Paulo, SP - Brasil

Instituto Orizonti e Hospital Vera Cruz,³ Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal do Maranhão (UFMA),⁴ São Luís, MA - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁵ Porto Alegre, RS - Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁶ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás,⁷ Goiânia, GO - Brasil

Carta científica referente ao Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Introdução

Nas últimas décadas, avanços no tratamento farmacológico e no uso de dispositivos implantáveis trouxeram mudanças no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER). No entanto, ainda existe risco residual e alta morbimortalidade. Novas medicações, com ação em diferentes mecanismos fisiopatológicos, complementam a ação sobre o sistema neuro-humoral e remodelamento e seus benefícios ocorrem em adição à terapia padrão otimizada. A tabela 1 descreve os principais estudos sobre o tratamento medicamentoso da IC.

Terapia Padrão Otimizada

Sistema Renina-angiotensina-aldosterona (IECAs/ BRAs/ AMRs)

Estudos de desfechos clínicos importantes, como mortalidade e hospitalização, evidenciaram a fundamental importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com a atenuação da ação da angiotensina (AngII), utilizando os Inibidores da enzima de conversão da angiotensinal (IECAs) ou os bloqueadores do receptor da AngII (BRAs), sendo esses últimos indicados em intolerantes aos IECAs.

Além da atenuação da ação da AngII, os antagonistas mineralocorticoides (ARMs) também se mostraram fundamentais na modulação do SRAA, tanto em pacientes mais sintomáticos (CF III-IV, NYHA) quanto naqueles com menos sintomas (CFII).

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Tratamento Farmacológico, Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Reduzida.

Correspondência: Salvador Rassi •

Rua T-36, 3229 apto 300. CEP 74223-055, Setor Bueno, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: srassi@cardiol.br

Artigo recebido em 14/10/2020, revisado em 14/10/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201106>

Inibição da Neprilisina (associada ao bloqueio do receptor de AngII)

Mais recentemente, a atenuação da ação deletéria da AngII, associada ao efeito protetor dos peptídeos natriuréticos, utilizando uma nova classe de fármacos, os inibidores da neprilisina e dos receptores da AngII (INRAs), cuja molécula atualmente disponível é o sacubitril/valsartana, mostrou-se superior aos IECAs, tanto na redução de mortalidade quanto de hospitalização por IC (HIC). Inicialmente, era indicada em substituição aos IECAs/BRAs apenas em pacientes ambulatoriais que se mantivessem sintomáticos (CFII-III, NYHA). Novos dados sustentam a possibilidade de início de tratamento com sacubitril/valsartana, ao invés de IECAs/BRAs, em pacientes com IC nova, assim como em pacientes ainda internados por IC descompensada após estabilização.

Bloqueio do Sistema Nervoso Simpático

Apesar dos avanços terapêuticos recentes, os β -bloqueadores (carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol) continuam fundamentais no tratamento da ICFER, por comprovadamente reduzirem sintomas, morte (por todas as causas, por IC e súbita) e hospitalizações em pacientes sintomáticos ou com disfunção ventricular assintomática.⁸⁻¹⁰ Devem ser iniciados em todos os pacientes, associados aos bloqueadores do SRAA, em doses reduzidas e tituladas àquelas utilizadas nos ensaios clínicos.

Terapias farmacológicas adicionais

Nitrato/Hidralazina

A associação de nitrato e de hidralazina demonstrou ser efetiva na redução de desfechos sólidos, mortalidade total e HIC em pacientes autodeclarados negros. A associação pode ainda ser indicada para pacientes que apresentam piora da função renal e/ou hipercalemia em uso de IECA/BRA/INRA.

Ivabradina

A ivabradina inibe seletivamente a corrente I_f no tecido do nó sinusal, reduzindo a frequência cardíaca (FC), que é

Carta Científica

Tabela 1 – Resumo dos principais estudos envolvendo tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca

Estudos		População	Desfecho primário	NNT‡
β-bloqueadores				
CIBIS II ⁹	Bisoprolol* 10 mg/d	2.647 pacientes NYHA III-IV FEVE ≤ 35% Seguimento: 16 m	Mortalidade por todas as causas RRR = 34%	18
MERIT HF ⁸	Succinato de metoprolol* 200 mg/d	3.991 pacientes NYHA II-IV FEVE ≤ 40% Seguimento: 12 m	Mortalidade por todas as causas RRR = 34%	27
COPERNICUS ¹⁰	Carvedilol* 25 mg 2xd	2.289 pacientes NYHA IV FEVE < 25% Seguimento: 11 m	Mortalidade por todas as causas RRR = 35%	15
IECAs/BRAS				
SOLVD ²	Enalapril* 10 mg 2xd	2.569 pacientes NYHA CF II-IV FEVE ≤ 35% Seguimento: 37 m	Mortalidade de todas as causas RRR = 16%	22
CHARM ³	Candesartana* 32 mg/d	2.028 pacientes NYHA CF II-IV FEVE < 40% Seguimento: 37 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 27%	14
AMR				
RALES ⁴	Espironolactona* 25-50 mg/d	1.663 pacientes NYHA CF III-IV FEVE ≤ 35% Seguimento: 24 m	Mortalidade de todas as causas RRR = 30%	10
EMPHASIS ⁵	Eplerenone* 25-50 mg/d	2.737 pacientes NYHA CF II FEVE ≤ 35% Seguimento: 21 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 37%	13
INRA				
PARADIGM-HF ⁶	Sacubitril-Valsartana† 200 mg 2xd	8.442 pacientes NYHA CF II-IV FEVE < 40% / FEVE ≤ 35% Seguimento: 27 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 20%	21
Vasodilatadores diretos				
A-HEFT ¹¹	Hidralazina 225 mg/d + Dinitrato de Isossorbida* 120 mg/d	1.050 pacientes negros NYHA III e IV FEVE ≤ 35%, ou FEVE < 45% se DDVE > 6.5 cm ou > 2,9 cm/m2 Seguimento: 18 m	Morte por qualquer causa, primeira HIC e mudança na qualidade de vida Mortalidade total RRR = 43%	25
Inibidores If				
SHIFT ¹²	Ivabradina* 5 – 7,5 mg 2xd	6.558 pacientes NYHA II - IV FEVE < 35% Ritmo sinusal / FC > 70 Seguimento: 23 m	Morte cardiovascular ou HIC RRR = 18%	26
Digitálicos				
DIG ¹³	Digoxina* 0,25 mg/d	6.800 pacientes NYHA II - III FEVE < 45% Seguimento: 37 m	Mortalidade geral Ausência de redução	NA
Inibidores SGLT2				
DAPA-HF ¹⁴	Dapagliflozina* 10 mg/dia	4.744 pacientes NYHA II-IV FEVE < 40% Seguimento: 18 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 26%	21
EMPEROR-Reduced ¹⁵	Empagliflozina* 10 mg/dia	3.730 pacientes NYHA II-IV FEVE < 40% Seguimento: 16 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 25%	19
Estimuladores da guanilato ciclase				
VICTORIA ¹⁶	Vericiguat* 10 mg/d	5.050 pacientes NYHA II, III ou IV FEVE < 45% Seguimento: 11 m	Morte cardiovascular ou primeira HIC RRR = 10%	24

*Versus Placebo. †Versus Enalapril. ‡NNT: definido para desfecho primário / morte por todas as causas no tempo total de seguimento. iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; HIC: hospitalização por INRA: inibidores da neprilísina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II; BB: betabloqueadores; AMR: antagonistas mineralocorticoides; NYHA: New York Heart Association; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; iSGLT2: inibidores do cotransporte de sódio e glicose 2; FC: frequência cardíaca.

um marcador de eventos em IC e um alvo terapêutico. Associa-se à redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou HIC em pacientes em ritmo sinusal, sintomáticos, com FC $\geq$ 70bpm e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq$ 35%), sendo esse benefício basicamente por redução de HIC.

Digoxina

O uso de digoxina em pacientes com ICFe foi avaliado na década de 90 e não se associou à redução de mortalidade em relação ao placebo. Houve, no entanto, redução das HIC. O efeito da digoxina e o seu lugar no tratamento contemporâneo da IC é desconhecido. Parece ser mais segura e efetiva na redução dos sintomas quando usada em baixas doses, guiada pelo nível plasmático e taxa de filtração glomerular (TFG).

Inovações no Tratamento Farmacológico

Inibidores de SGLT2

Os benefícios dos iSGLT2 na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores e de HIC em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) foram observados inicialmente com a empagliflozina. Subsequentemente, diferentes iSGLT2 também demonstraram redução de HIC em pacientes diabéticos. Diante desses achados, os iSGLT2 foram avaliados em pacientes com IC.

No DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), 4.744 pacientes com ICFe foram randomizados para receber dapagliflozina ou placebo além da terapia padrão, sendo 41,8% com DM2. O desfecho primário de morte cardiovascular ou agravamento da IC foi significativamente menor no grupo dapagliflozina (26% de redução). Quando analisados separadamente, houve redução significativa tanto na morte cardiovascular (18% de redução) quanto na piora da IC (30% de redução), independentemente de DM2. Tais resultados revelam uma nova terapia para IC, já aprovada para essa finalidade.

O Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) avaliou a empagliflozina versus placebo, além da terapia padrão, em 3.730 pacientes com ICFe, sendo 50,2% com DM2. Os pacientes apresentavam IC mais grave do que aqueles no DAPA-HF, com média de FEVE de 27% contra 31%, sendo que mais de 70% dos pacientes tinham FEVE $<$ 30%, além de maior nível mediano de NT-proBNP (1.907 vs 1.437 pg/mL). Houve redução de 25% do desfecho primário de morte cardiovascular ou HIC a favor da empagliflozina. Quando analisados separadamente, não houve redução de morte cardiovascular, resultado diferente daquele observado no DAPA-HF. Novamente, o benefício foi visto independentemente da presença de DM2.

Esses dados confirmam os resultados do DAPA-HF e reforçam a justificativa para o uso de iSGLT2 em pacientes com ICFe, para redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida, redução do risco de hospitalização e morte cardiovascular.

Estimuladores da Guanilato Ciclase Solúvel (GCs)

Vericiguat, um novo estimulador da GCs, aumenta a produção de guanosina monofosfato (GMP) por estimulação direta da GCs, através de um sítio de ligação independente de óxido nítrico

(ON) e sensibiliza a GCs ao ON endógeno. Age suprimindo o déficit relativo de produção de GMPc que ocorre na IC.

O ensaio clínico VICTORIA (Vericiguat in patients with reduced ejection fraction) alocou 5.050 pacientes com ICFe, FEVE $<$ 45%, CF II-IV NYHA, para receber vericiguat, via oral, ou placebo, em adição à terapia padrão. O desfecho primário, morte cardiovascular ou primeira HIC ocorreu em 35,5% versus 38,5% dos pacientes em favor do vericiguat (NNT = 24 em 11 meses). O benefício do desfecho composto deveu-se prioritariamente à redução de hospitalizações, não havendo benefício estatisticamente significativo em morte cardiovascular ou em mortalidade total.

Essa medicação tem potencial de integrar o grupo de medicações com efeito sobre sintomas e re-hospitalizações em pacientes com ICFe, especialmente em pacientes com: hospitalizações frequentes, a despeito de terapia otimizada; pior função renal, já que o estudo considerava inclusão de pacientes com TFG $>$ 15%; ou com intolerância a outras drogas, sendo contraindicada em concomitância com nitratos.

Diante das novas evidências, dispomos de amplo arsenal terapêutico (Figura 1), capaz de impactar o prognóstico de pacientes com ICFe. Uma vez iniciada terapia tripla, a otimização de doses e a individualização do tratamento, de acordo com o perfil do paciente, deve ocorrer precocemente, sabendo que há impacto em redução de mortalidade e HIC, quando acrescidas à terapia padrão.

Lista de Participantes do Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Aguinaldo Freitas Junior, Andréia Biolo, Antonio Carlos Pereira Barretto, Antônio Lagoeiro Jorge, Bruno Biselli, Carlos Eduardo Montenegro, Denilson Campos de Albuquerque, Dirceu Rodrigues de Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Edval Gomes dos Santos Júnior, Estêvão Lanna Figueiredo, Evandro Tinoco Mesquita, Fabiana G. Marcondes-Braga, Fábio Fernandes, Fabio Serra Silveira, Felix José Alvarez Ramires, Fernando Atik, Fernando Bacal, Flávio de Souza Brito, Germano Emilio Conceição Souza, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Humberto Villacorta Jr., Jefferson Luis Vieira, João David de Souza Neto, João Manoel Rossi Neto, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Lídia Ana Zytyński Moura, Livia Adams Goldraich, Luís Beck-da-Silva Neto, Luís Eduardo Paim Rohde, Luiz Claudio Danzmann, Manoel Fernandes Canesin, Marcelo Bittencourt, Marcelo Westerlund Montera, Marcelly Gimenes Bonatto, Marcus Vinicius Simões, Maria da Consolação Vieira Moreira, Miguel Morita Fernandes da Silva, Monica Samuel Avila, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Nadine Clausell, Odilson Marcos Silvestre, Otavio Rizzi Coelho Filho, Pedro Velloso Schwartzmann, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Ricardo Mourilhe Rocha, Sabrina Bernadez Pereira, Salvador Rassi, Sandrigo Mangini, Silvia Marinho Martins, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Victor Sarli Issa.

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: Marcondes-Braga FG, Ramires FJA, Figueiredo EL, Figueiredo Neto JA, Beck-da-Silva L, Rassi S.

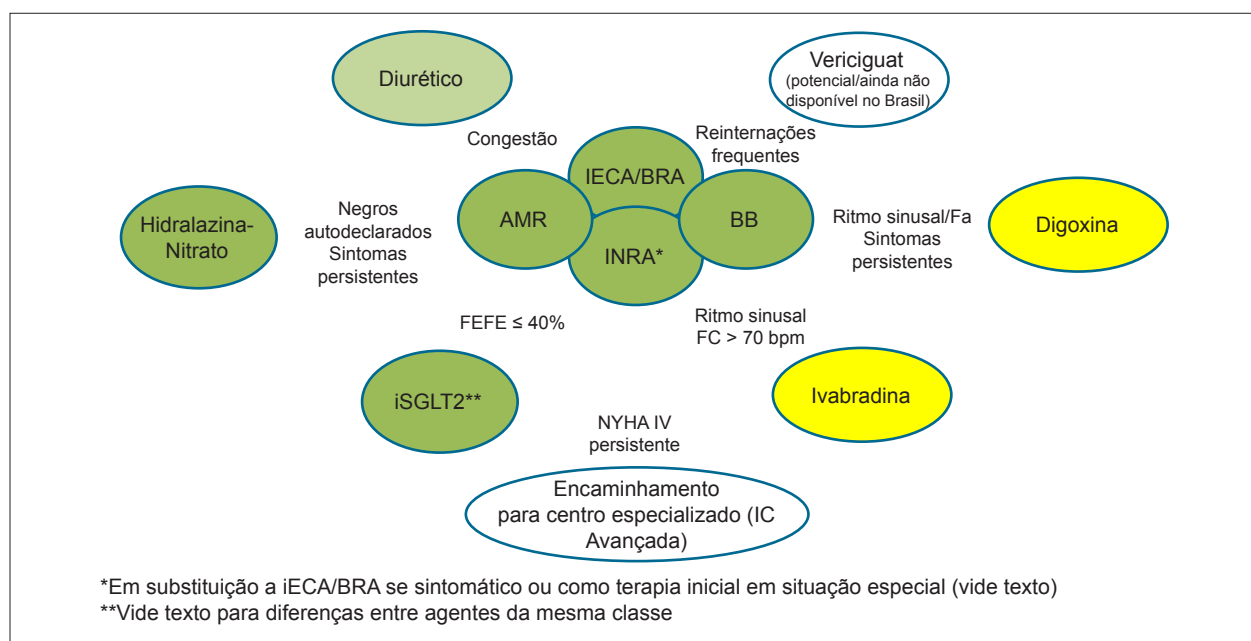


Figura 1 – Abordagem farmacológica da Insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. iECa: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; INRA: inibidores da neprilissina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II; BB: betabloqueadores; AMR: antagonistas mineralocorticoides; NYHA: New York Heart Association; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; iSGLT2: inibidores do cotransporte de sódio e glicose 2; FC: frequência cardíaca; FA: fibrilação atrial.

Potencial conflito de interesses

Fabiana G. Marcondes-Braga - recebe honorários por ministrar palestras e/ou fazer consultoria para os laboratórios Novartis, AstraZeneca e participei como subinvestigador em pesquisa clínica de Novartis e Amgen.

Felix J. A. Ramires - Recebi honorários por ministrar palestras, fazer consultoria e/ou pesquisa clínica para dos laboratórios Novartis, AstraZeneca, Amgen, Pfizer

Estêvão Lanna Figueiredo - Recebi honorários dos laboratórios Novartis, AstraZeneca, Boehringer e Bayer (palestras) e Novartis, AstraZeneca, Boehringer, Pfizer, Jansen, Bayer (pesquisa clínica)

José Albuquerque Figueiredo Neto - Recebi honorários dos laboratórios Novartis, AstraZeneca e Servier (palestras e consultoria) e Novartis (pesquisa clínica)

Luís Beck-da-Silva - Recebi honorários dos laboratórios Novartis, AstraZeneca, Servier, Boehringer, Amgen (pesquisa clínica) e AstraZeneca, Novartis e Merck (palestras).

Salvador Rassi - Recebi honorários dos laboratórios Novartis, AstraZeneca, Servier, Boehringer, Amgen para palestras, consultoria e pesquisa clínica.

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

- Comitê da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992;327:685-91.
- Granger GB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362:772-6.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341: 709-17
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364:11-21.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371:993-1004.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 2019;380:539-548.

8. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino JrR, Ferdinand K, et al. for the African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2049-2057.
9. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
10. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-533.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
13. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93.



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

Stent Ductal Oscilante na Atresia Pulmonar Valvar

Oscillating Ductal Stent in Valvar Pulmonary Atresia

Arun Gopalakrishnan,¹ Kavassery Mahadevan Krishnamoorthy,¹ Paidi Suresh Kumar,¹ Sivasankaran Sivasubramonian¹

Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology – Cardiology,¹ Thiruvananthapuram, Kerala – Índia

Um recém-nascido a termo de 2,7 kg foi diagnosticado no terceiro dia de vida com anomalia de Ebstein da válvula tricúspide, regurgitação tricúspide grave, atresia pulmonar valvar e circulação pulmonar ducto-dependente. O índice cardiotorácico era de 90% e o escore GOSE de 1,48. A saturação de oxigênio era de 65% e melhorou para 88% com 0,005 mcg/kg/min de prostaglandina. A pressão sistólica do ventrículo direito era de 40mmHg, com uma pressão arterial sistólica de 65mmHg. A criança foi encaminhada para implante de stent no ducto arterial no 7º dia de vida, após confirmação de atresia pulmonar anatômica. O ducto arterial longo recebeu stents de 3,5x16mm e 3,5x8mm, utilizando um acesso 4F na artéria femoral direita. Ambas as extremidades pulmonar e aórtica estavam bem cobertas e a saturação sistêmica melhorou para 85% com ar ambiente e sem prostaglandina.

A ecocardiografia pós-procedimento confirmou stent bem posicionado e com bom fluxo. No entanto, o stent parecia oscilar a cada ciclo cardíaco (figura 1, vídeo 1). Este “sinal de oscilação do stent” foi confirmado na angiografia aórtica pós-implante de stent (vídeo 2). A atresia pulmonar valvar está associada ao “sinal da gaivota” bem descrito na angiografia. O acúmulo de contraste na artéria pulmonar principal que retém uma ligação fibrosa ao tecido anular pulmonar leva ao sinal da gaivota, com os ramos das artérias pulmonares assumindo o formato de asas de “gaivota”. A atresia pulmonar valvar geralmente está associada a um ducto arterial reto inserido no tronco da artéria pulmonar em metade dos casos.¹ Mesmo quando o ducto é longo e tortuoso nos outros, estudos sugerem que ele é mais facilmente manejado durante o implante de stent ductal na atresia pulmonar valvar do que na atresia pulmonar de segmento longo.^{2,3} A oscilação do stent ductal na atresia pulmonar valvar a cada ciclo cardíaco sugere que a extremidade pulmonar do stent está dentro da

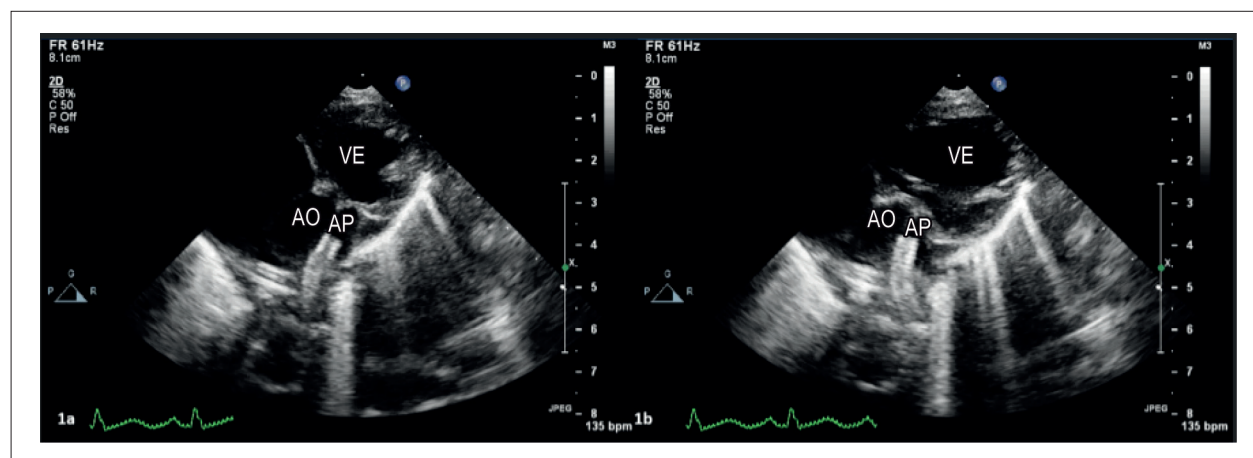


Figura 1 – Imagens estáticas da ecocardiografia transtorácica do paciente em projeção paraesternal de eixo curto modificada na sístole (painel 1a) e diástole (painel 1b) mostram diferença marcante no eixo longo do stent no ducto arterial.

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas; Atresia Pulmonar; Anomalia de Ebstein; Permeabilidade do Canal Arterial; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Arun Gopalakrishnan •

Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology Medical College P.O., 695011, Thiruvananthapuram Kerala – Índia

E-mail: arungopalakrishnan99@gmail.com

Artigo recebido em 24/11/2019, revisado em 18/02/2020, aceito em 08/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190829>

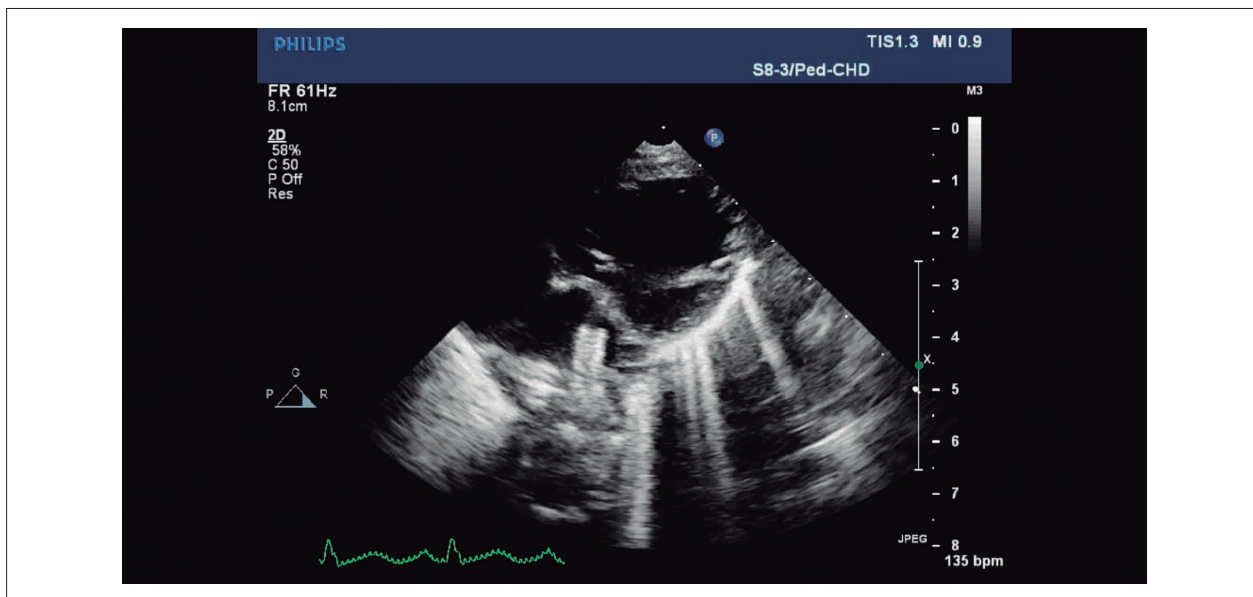
artéria pulmonar principal, que é uma estrutura intrapericárdica e reflete fielmente as contrações mecânicas cardíacas.⁴ Sugerimos que este achado ecocardiográfico pode ser utilizado para avaliação da posição do stent em relação à extremidade pulmonar na atresia pulmonar valvar.

O risco potencial de movimento cíclico do stent foi avaliado e o bebê foi mantido em acompanhamento rigoroso. Ele está bem aos 5 meses de acompanhamento, com bom fluxo de

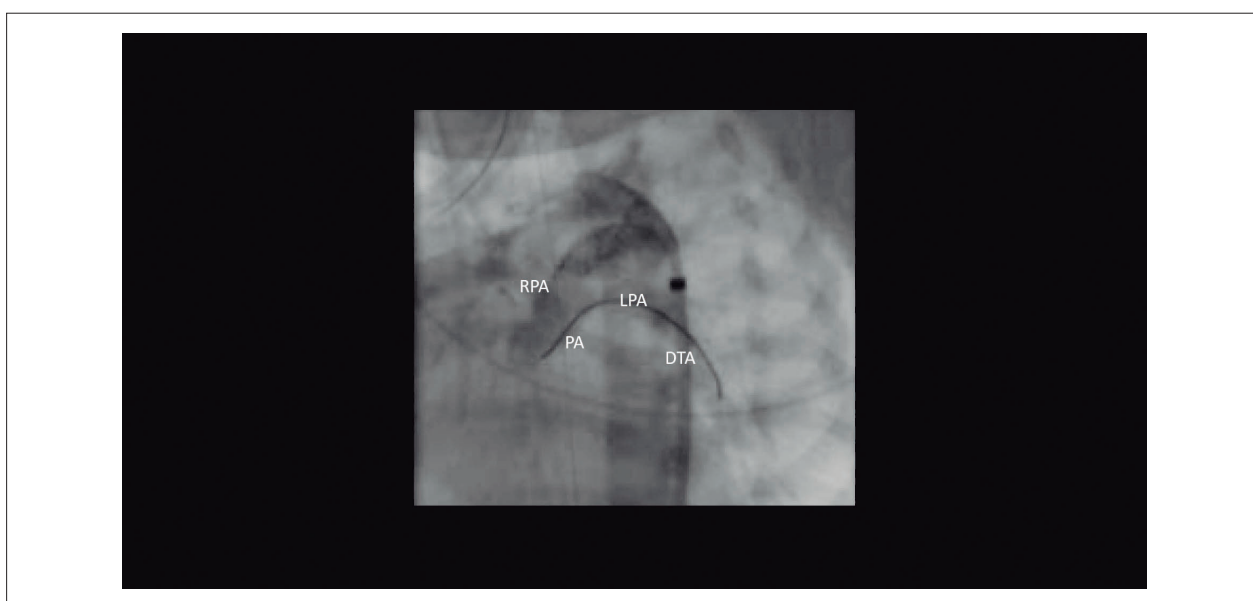
stent, artérias pulmonares de bom tamanho e os movimentos oscilatórios do stent persistem.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gopalakrishnan A; Obtenção de dados: Gopalakrishnan A, Kumar OS; Análise e interpretação dos dados: Gopalakrishnan A, Krishnamoorthy KM, Kumar PS, Sivasubramonian S; Redação do manuscrito:



Vídeo 1 – A ecocardiografia transtorácica na projeção paraesternal de eixo curto modificada mostra o stent oscilante no ducto arterial. A extremidade aórtica do stent é fixa, enquanto a movimentação vigorosa do segmento da artéria pulmonar principal na atresia pulmonar valvar é responsável pela oscilação.
link: <http://abccardiol.org/supplementary-material/2020/11505/2019-0829-video-1.mp4>



Vídeo 2 – Fluoroscopia em loop na projeção oblíqua anterior esquerda mostrando o ducto arterial com stent e o “sinal da gaivota” e “sinal do stent oscilante” da atresia pulmonar valvar.
link: <http://abccardiol.org/supplementary-material/2020/11505/2019-0829-video-2.mp4>

Imagem

Gopalakrishnan A, Kumar PS, Sivasubramonian S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gopalakrishnan A, Krishnamoorthy KM, Sivasubramonian S.

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. Haddad RN, Hanna N, Charbel R, Daou L, Chehab G, Saliba Z. Ductal stenting to improve pulmonary blood flow in pulmonary atresia with intact ventricular septum and critical pulmonary stenosis after balloon valvuloplasty. *Cardiol Young*. 2019 Apr;29(4):492–8.
2. Schneider M, Zartner P, Sidiropoulos A, Konertz W, Hausdorf G. Stent implantation of the arterial duct in newborns with duct-dependent circulation. *Eur Heart J*. 1998 Sep;19(9):1401–9.
3. Mortera C, Rissech M, Bartrons J, Carretero J, Prada F. Ductus Arteriosus Patency With Stenting in Critical Pulmonary Stenosis and Pulmonary Atresia With Intact Interventricular Septum. *Rev Esp Cardiol*. 2005 May 1;58(5):592–5.
4. Standring S. *Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2016. 1584 p.



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

Forma Hepática Não Progressiva da Doença de Andersen como Mímic da Cardiomiopatia Hipertrófica

Non-Progressive Hepatic Form of Andersen Disease as a Mimic of Hypertrophic Cardiomyopathy

Fabio Mastrocola,¹William Santos de Oliveira,¹^{ID} Adalberto Atsushi Porto,¹ Roberto Moreno Mendonça,¹ Nestor Rodrigues de Oliveira Neto¹

Hospital Universitário Onofre Lopes - Universidade Federal do Rio Grande do Norte,¹ Natal, RN - Brasil

Um homem de 18 anos foi atendido em nosso ambulatório com uma história de três meses de dispneia progressiva e tosse improdutiva. Os sintomas estavam presentes mesmo em repouso, e a atividade física apresentava limitação severa. O diagnóstico era de glicogenose tipo IV, e tinha sido obtido desde os três anos de idade, quando desenvolveu hepatomegalia e disfunção hepática leve. Naquele momento, o exame histopatológico mostrou fibrose de grau dois, juntamente com numerosos depósitos intracitoplasmáticos positivos para ácido periódico de Schiff (PAS) resistentes à diastase. A partir de então, sua função hepática permaneceu estável, e ele persistiu assintomático.

Seus exames de avaliação laboratorial de rotina estavam normais; no entanto, o eletrocardiograma (ECG) basal (Figura 1) mostrou sinais de hipertrofia ventricular esquerda. Ele foi submetido a ressonância magnética cardiovascular (RMC), que apresentou hipertrofia assimétrica com predomínio no septo interventricular (Figura 2), assim como realce tardio em um padrão irregular e multifocal (Figura 3). Iniciou-se, então, terapia médica para insuficiência cardíaca. O paciente agora está assintomático e mantém acompanhamento regular em nosso ambulatório.

Pessoas com glicogenose tipo IV em sua forma clássica apresentam doença hepática grave, com rápida progressão para cirrose durante a infância.¹ No entanto, um pequeno grupo de indivíduos afetados pode apresentar disfunção hepática mais leve, que não avança para doença hepática terminal.^{1,2} Nosso paciente teve o diagnóstico de glicogenose tipo IV aos três anos de idade, mas não desenvolveu cirrose a partir de então.

Embora se saiba que algumas doenças de armazenamento de glicogênio imitam a cardiomiopatia hipertrófica (p. ex., doença de Danon e síndrome do PRKAG2),³ esse padrão de envolvimento cardíaco foi relatado apenas duas vezes^{2,4} em

casos de glicogenose tipo IV. Ambos os pacientes cursaram com hipertrofia miocárdica assintomática, revelada por ecocardiograma. No entanto, a RMC não havia sido realizada para melhor caracterizar o envolvimento cardíaco.

Os achados de nosso paciente são condizentes com a descrição clássica de cardiomiopatia hipertrófica,^{3,4} cuja maioria dos casos é caracterizada por envolvimento cardíaco assimétrico, e septo interventricular comumente afetado. No entanto, algumas pessoas podem apresentar predomínio de hipertrofia em outras áreas do coração, ou mesmo padrão simétrico. Realce tardio é observado em mais de 50% dos casos de cardiomiopatia hipertrófica e geralmente exibe um padrão mesocárdico multifocal.^{3,5} Outros tipos de cardiomiopatias não isquêmicas, por outro lado, em geral não apresentam realce tardio até os estágios finais da doença.³

O padrão de acometimento nas doenças de armazenamento capazes de mimetizar cardiomiopatia hipertrófica é variável, mas em geral cursa com hipertrofia ventricular esquerda maciça. Enquanto a hipertrofia concêntrica é a apresentação mais comum da doença de Fabry e da doença de Danon, o nosso caso ocorreu com envolvimento septal predominante. Esse padrão é comumente causado pela doença de Pompe e pela síndrome do PRKAG2, às vezes com obstrução da via de saída.^{3,5} Nesses casos, o realce tardio em mesocárdio é um achado precoce que pode estar restrito às paredes inferolaterais; assim, à medida que a doença progride, é mais provável haver um padrão difuso.³

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mastrocola F; Obtenção de dados: Mastrocola F, Porto AA, Mendonça RM, Oliveira Neto NR; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mastrocola F, Mendonça RM, Oliveira Neto NR; Redação do manuscrito: Oliveira WS.

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.

Palavras-chave

Glicogênio Tipo IV; Fibrose; Cardiomiopatia Hipertrófica; Insuficiência Cardíaca; Síndrome PRKAG2; Espectroscopia de Ressonância Magnética /métodos; Prognóstico.

Correspondência: William Santos de Oliveira •

Hospital Universitário Onofre Lopes - Av. Nilo Peçanha, 620. CEP 59012-300, Petrópolis, Natal, RN - Brasil

E-mail: william.santos0197@gmail.com

Artigo recebido em 22/12/2019, revisado em 19/03/2020, aceito em 15/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200218>

Imagem

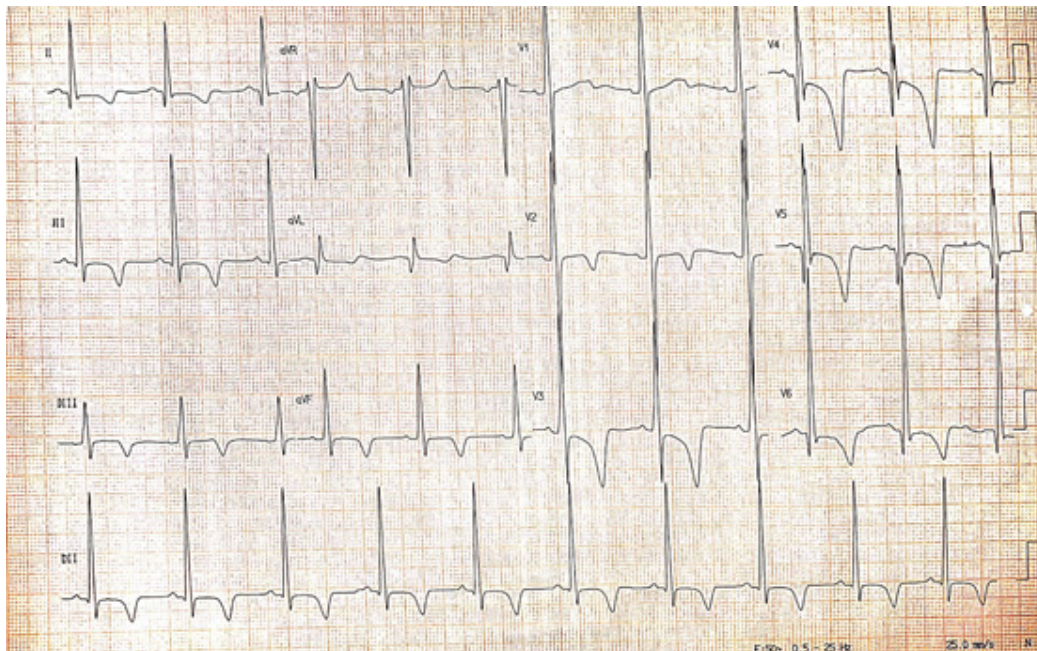


Figura 1 – O eletrocardiograma (ECG) basal apresenta ritmo sinusal com frequência respiratória (FR) de 62 bpm. Há sinais de hipertrofia ventricular esquerda com inversões profundas e assimétricas da onda T. Também há ondas Q profundas e estreitas em V4-V6, I e aVL, assim como rotação anti-horária do eixo do QRS. Esses sinais são provavelmente causados por um vetor proeminente gerado pela despolarização septal.

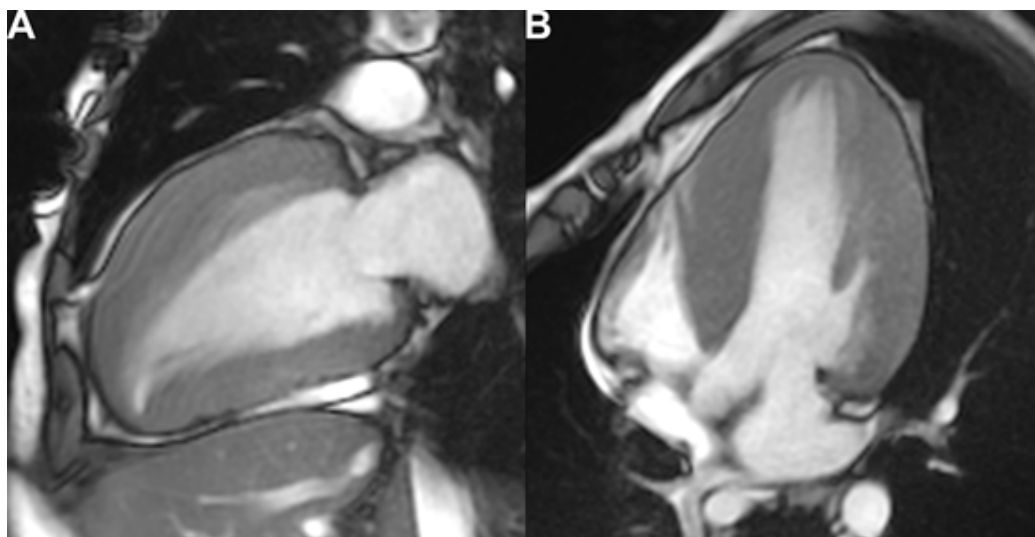


Figura 2 – Sequências de ressonância magnética cardíaca (RMC) em cine-B-TFE. O septo basal é a área com mais acentuada hipertrofia, apesar de haver envolvimento difuso de todo o ventrículo. A) Corte do eixo longo horizontal. B) Corte do eixo longo vertical.

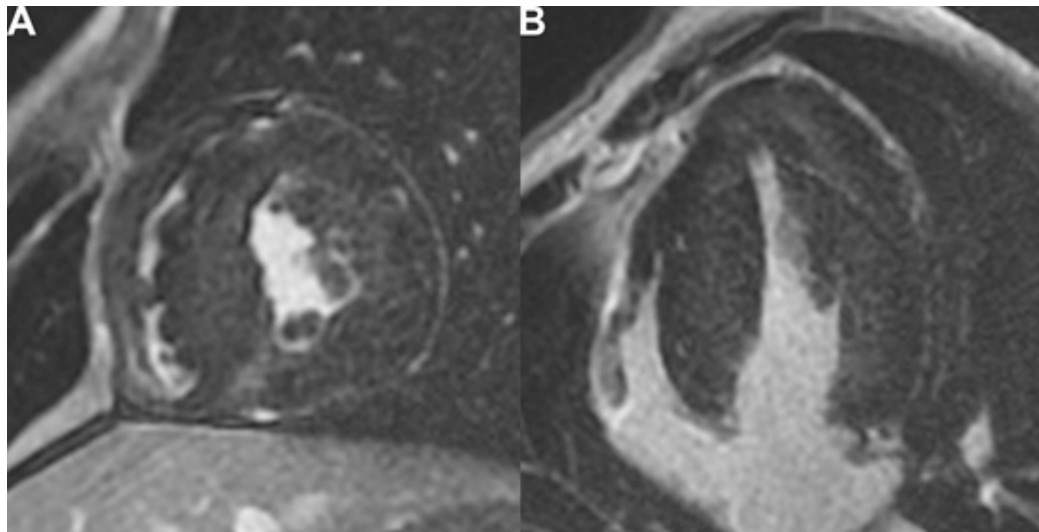


Figura 3 – Sequências de ressonância magnética cardíaca com realce tardio. Há um padrão de realce multifocal, mal delimitado e mesocárdico, em distribuição não coronária, mais proeminente em áreas do ventrículo esquerdo (VE), com hipertrofia mais pronunciada. A) Corte do eixo curto. B) Corte de quatro câmaras.

Referências

1. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol.* 2018; 238(3):R131-R141.
2. Szymańska E, Szymańska S, Truszkowska G, Ciara E, Pronicki M. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci.* 2018; 14(1):237-47.
3. Ruiz-Guerrero L, Barriaes-Villa R. Storage diseases with hypertrophic cardiomyopathy phenotype. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018; 2018:28.
4. Aksu T, Colak A, Tufekcioglu O. Cardiac involvement in glycogen storage disease type IV: two cases and the two ends of a spectrum. *Case Rep Med.* 2012; 2012:764286.
5. Oliveira DC, Assunção FB, Santos AA, Nacif M. Cardiac magnetic resonance and computed tomography in hypertrophic cardiomyopathy: an update. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(2):163-72.



Efeito Cardiodepressor do Acetato de Eugenil em Coração de Roedor

Cardi depressive Effect of Eugenyl Acetate in Rodent Heart

Leisiane Pereira Marques,¹ Samuel Santos Beserra,² Danilo Roman-Campos,² Antonio Nei Santana Gondim^{1,2}

Universidade do Estado da Bahia - Departamento de Educação,¹ Salvador, BA - Brasil

Universidade Federal de São Paulo - Biofísica,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

No presente trabalho investigou-se o efeito inotrópico do acetato de eugenil (AE), bem como sua ação sobre a corrente de Ca^{2+} do tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$). Os experimentos de contratilidade foram realizados em átrio esquerdo isolado de cobaia exposto às concentrações crescentes da droga (1 a $5.000\mu\text{M}$). O AE reduziu a força de contração atrial ($\text{IC}_{50}=558\pm 24,06\mu\text{M}$) de modo dependente de concentração. O efeito do AE sobre a $I_{\text{Ca,L}}$ também foi avaliado em cardiomiócitos ventriculares isolados de camundongos, utilizando-se a técnica de "patch-clamp". O AE apresentou um efeito inibitório ($\text{IC}_{50}=1.337\pm 221\mu\text{M}$) sobre os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem ($\text{Ca}_v1.2$). Em conclusão, o AE apresenta efeito cardiodepressor que se deve, pelo menos em parte, à diminuição da entrada de Ca^{2+} nos cardiomiócitos.

Introdução

As doenças cardiovasculares são um problema de saúde pública e estão entre as principais causas de óbitos no mundo.¹ Nessa perspectiva, é crescente o interesse pela busca de novas substâncias com propriedades farmacológicas sobre o sistema cardiovascular, principalmente as de origem natural.

A planta *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry, popularmente conhecida como cravo-da-índia, é constituída por diversos compostos químicos que apresentam uma ampla gama de efeitos farmacológicos. O eugenol (Figura 1A) é o mais abundante composto bioativo encontrado no óleo essencial do cravo-da-índia, seguido pelo acetato de eugenil (AE) (Figura 1B).²

Estudos demonstraram que o eugenol apresenta atividade cardiodepressora em ratos³ e cobaias⁴ provavelmente devido à inibição da corrente de Ca^{2+} do tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$). Além disso, o eugenol atua como cardioprotetor.⁵

Apesar de diversos estudos abordarem as propriedades farmacológicas do eugenol sobre o coração, até o momento

não existem informações sobre a ação do AE no miocárdio. Dessa forma, o presente estudo descreve, pela primeira vez, os efeitos do AE sobre a contratilidade cardíaca e sua ação inibitória sobre a $I_{\text{Ca,L}}$.

Métodos

Animais

Para os experimentos de contratilidade foram utilizadas cobaias machos e fêmeas (*Cavia porcellus*, 400-600g). Para os estudos eletrofisiológicos foram utilizados camundongos machos adultos C57Bl/6J. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA) da Universidade do Estado da Bahia (licença: 03/2017).

Protocolos Experimentais

Avaliação do Efeito Inotrópico do AE

O átrio esquerdo foi mantido em solução de Tyrode modificada (10 mL, $36,5\pm 0,5^\circ\text{C}$) com a seguinte composição (em mM): 140 NaCl; 5,4 KCl; 0,5 MgCl_2 ; 0,33 NaH_2PO_4 ; 11 glicose; 5 HEPES e 1,8 CaCl_2 (pH = 7,4), aerado com oxigênio (99,9%), estirado para uma tensão de 1gF e estimulado eletricamente (2Hz, 100V, 15ms). A força contrátil foi captada por um transdutor isométrico, sendo os sinais digitalizados (512Hz) e armazenados em um computador. Os átrios esquerdos foram submetidos às concentrações crescentes de AE (1- $5.000\mu\text{M}$, 3 a 5 minutos).

Para fazer a solução-estoque de AE (obtido da Sigma-Aldrich) foi usado dimetil sulfoxido (DMSO).

Avaliação do Efeito do AE Sobre a Corrente de Cálcio Tipo L

Cardiomiócitos ventriculares de camundongos C57Bl/6J foram enzimaticamente isolados.⁶ Para medir a corrente de Ca^{2+} do tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$) foi utilizada a técnica de patch-clamp^{7,8} no modo whole-cell voltage-clamp. A composição da solução interna (em mM) foi: 120 CsCl, 10 HEPES, 5 EGTA, 20 TEA-Cl e 5 NaCl (pH=7,2; CsOH). O Tyrode foi usado como solução externa. As células foram mantidas em um potencial de membrana de -80 mV, e depois foram submetidas a um pré-pulso que despolarizou a membrana para -40mV (50ms). Em seguida a membrana foi despolarizada para 0 mV (300ms, 0.1Hz). A amplitude da $I_{\text{Ca,L}}$ foi medida pela diferença entre o final do pulso teste (0mV) e o pico. As células foram expostas ao AE (10- $3.000\mu\text{M}$, 2-3 minutos). Os sinais foram digitalizados (5kHz) e armazenados em computador.

Palavras-chave

Acetato de Eugenil; Contração Miocárdica; *Syzygium Aromaticum*, Ratos.

Correspondência: Antonio Nei Santana Gondim •

Universidade do Estado da Bahia - Departamento de Educação
Av. Universitária Vanessa Cardoso e Cardoso, s/n. CEP 46430-000,
Guanambi, BA - Brasil

E-mail: agondim@uneb.br, agondim@unebb.br

Artigo recebido em 21/11/2019, revisado em 18/02/2020,
aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190823>

Análise Estatística

Os resultados são expressos com média $\pm$ erro padrão da média e foram analisados estatisticamente empregando-se o teste "t" pareado na sua forma bicaudal (nível de significância: $p < 0,05$).

Resultados

Efeito do AE Sobre a Força de Contração Miocárdica

Os traçados da Figura 1C mostram que o AE (700 μM) reduziu em aproximadamente 60% a amplitude da contração atrial quando comparado com o controle. Tal efeito foi parcialmente revertido (aproximadamente 75%) após a remoção da droga, quando comparado com o controle. Na Figura 1D é possível observar a curva de concentração-efeito do AE sobre a contratilidade ($n=4$), o qual apresentou uma IC_{50} (concentração que induz metade do efeito máximo) de $558 \pm 24,06 \mu\text{M}$ e efeito máximo=100%.

Efeito do AE Sobre a $I_{\text{Ca,L}}$ em Cardiomiócitos Isolados

A Figura 2A mostra o traçado representativo da $I_{\text{Ca,L}}$ medida experimentalmente. Na figura 2B pode ser observado o curso temporal do efeito do AE sobre a amplitude da $I_{\text{Ca,L}}$. Na Figura 2C é possível visualizar traçados representativos da $I_{\text{Ca,L}}$ na situação controle (ausência da droga) e na presença de 10, 700 e 3.000 μM de AE. Na Figura 2D percebe-se que a exposição ao AE reduziu a amplitude da $I_{\text{Ca,L}}$ de modo dependente de concentração ($\text{IC}_{50} = 1.337 \pm 221 \mu\text{M}$).

Discussão

Os resultados aqui apresentados demonstram que o AE reduz a força de contração do músculo atrial de cobaia de modo dependente de concentração. Também foi observado que o AE inibe os canais de Ca^{2+} do tipo L ($\text{Ca}_v1.2$) em cardiomiócitos.

O AE apresentou um efeito cardiodepressor sobre o inotropismo atrial. Apesar de não existir dados na literatura que demonstrem o efeito cardiodepressor do AE, dados de seus análogos, como o eugenol, estão disponíveis. O eugenol,

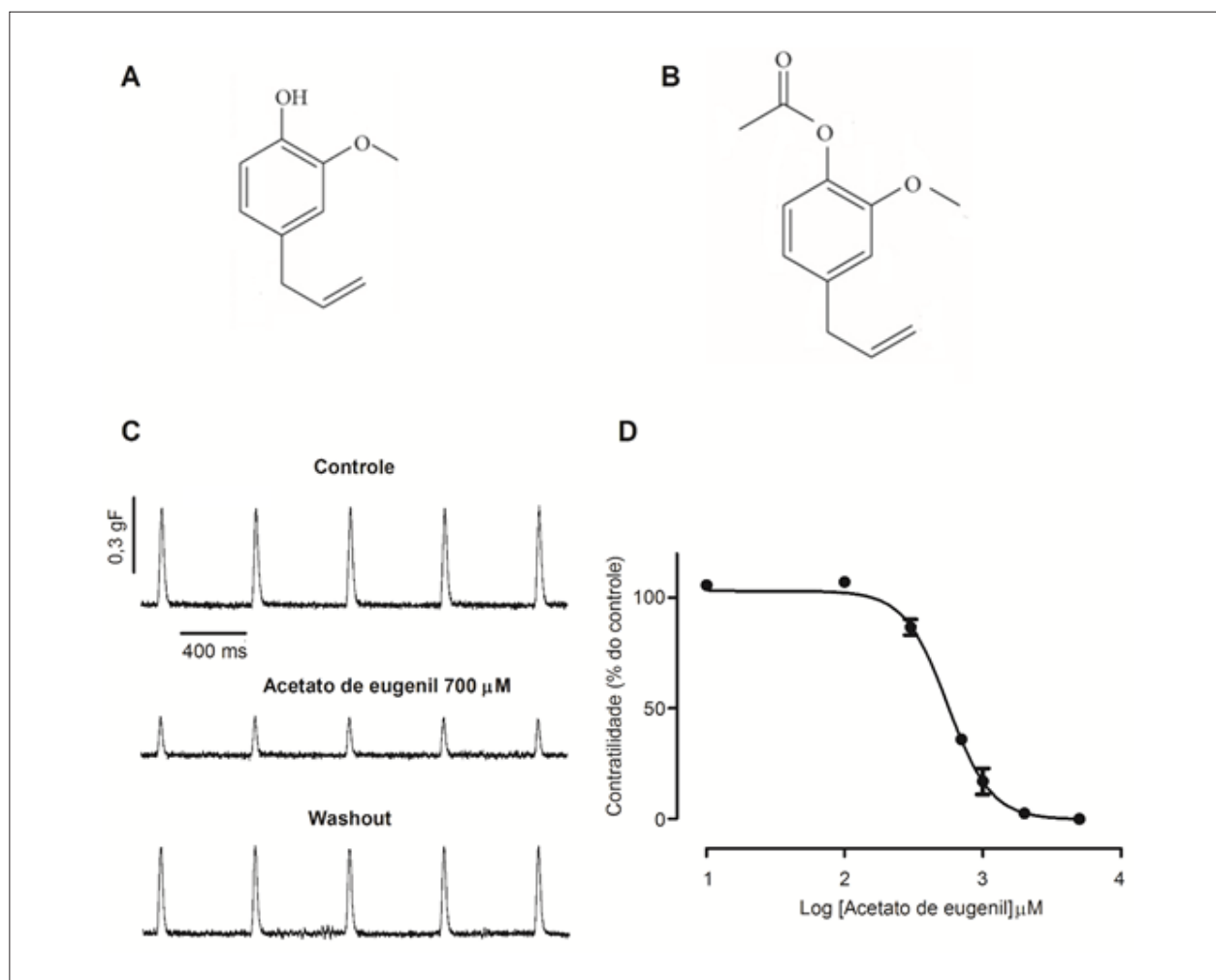


Figura 1 – Efeito do acetato de eugenil (AE) sobre a contratilidade do miocárdio atrial. A) Estrutura do eugenol. B) Estrutura do AE. C) Traçados representativos da contratilidade atrial na situação controle, na presença de 700 μM de AE, e após 10 minutos do washout. D) Curva concentração-efeito inotrópico negativo do AE ($n=4$).

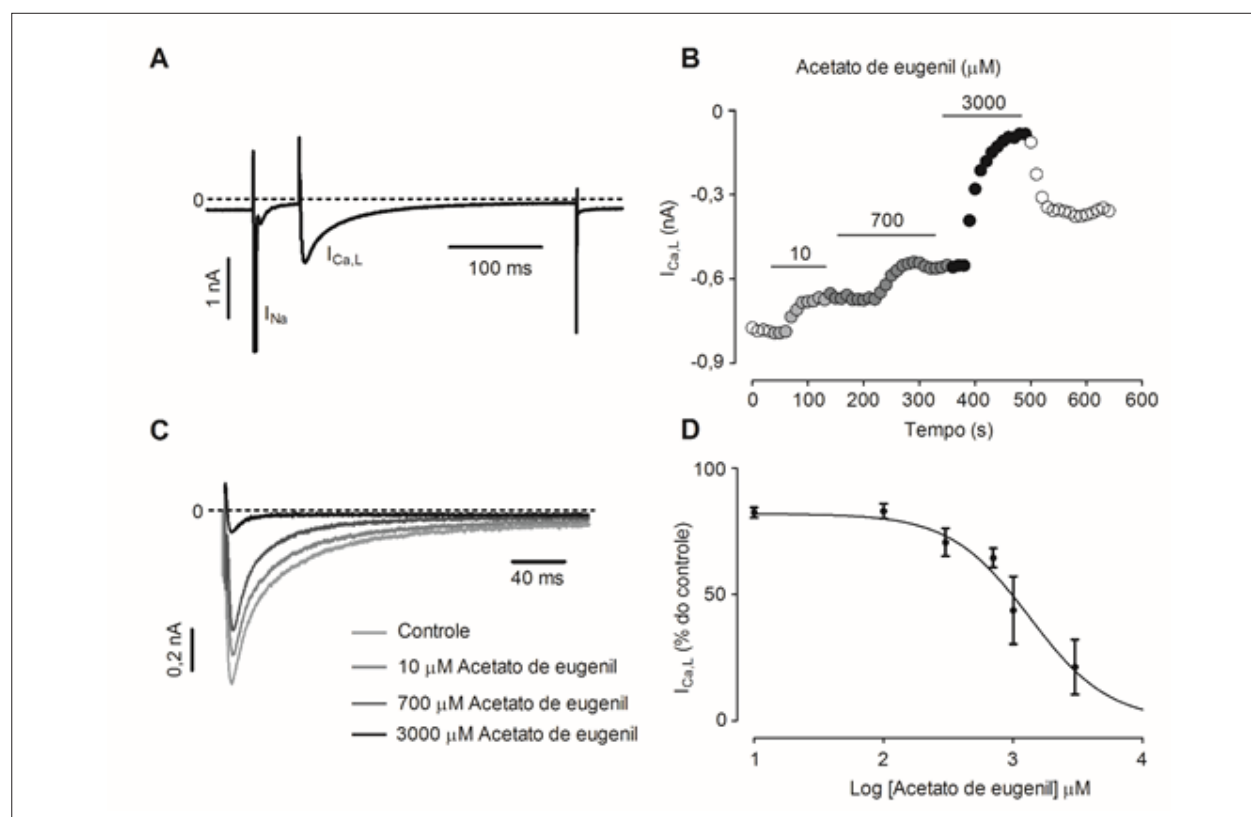


Figura 2 – Efeito do AE sobre a $I_{Ca,L}$. A) Corrente iônica obtida experimentalmente. B) Curso temporal do efeito do AE sobre a $I_{Ca,L}$. C) Traçados representativos da $I_{Ca,L}$ no controle e na presença de diferentes concentrações de AE. A linha tracejada indica zero de corrente D) Curva concentração-efeito do AE sobre a $I_{Ca,L}$ em cardiomiócitos ($n = 4$).

de modo semelhante à droga aqui investigada reduz a força de contração do miocárdio ventricular de cobaia⁵ e rato,⁴ corroborando os dados aqui achados.

A força da contração do miocárdio correlaciona-se com alterações da amplitude do transiente de Ca^{2+} que é determinada pelo influxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} presentes no sarcolema, bem como pela quantidade de Ca^{2+} liberada pelo retículo sarcoplasmático (RS) no processo denominado de acoplamento excitação-contração. A despolarização sarcolemal leva a abertura dos canais de Ca^{2+} do tipo L durante a fase do platô do potencial de ação, o que leva a uma corrente de entrada de Ca^{2+} . Esse influxo de Ca^{2+} estimula a liberação do Ca^{2+} armazenado no RS, processo conhecido como liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+} , que induz na contratilidade cardíaca.⁷ Dessa forma, mecanismos que alteram o manejo intracelular de Ca^{2+} estão envolvidos na regulação da contratilidade no músculo cardíaco.

Para tentar explicar o inotropismo negativo do AE sobre o músculo cardíaco foi verificado sua ação sobre a amplitude da $I_{Ca,L}$ em cardiomiócitos isolados. Os achados indicam que o AE reduz a amplitude da $I_{Ca,L}$, efeito que pode estar associado à ativação de receptores que modulam a $I_{Ca,L}$ e/ou ao bloqueio direto desses canais. Este mecanismo pode ser o responsável pela redução da força induzida pelo AE, uma vez que leva a redução da liberação de Ca^{2+} pelo RS.

Sensch et al.,⁴ ao estudar as propriedades farmacológicas do eugenol, quimicamente semelhante ao AE, demonstraram que essa substância deprime a força de contração atrial por reduzir o influxo de Ca^{2+} nos cardiomiócitos. Nesses experimentos, foi observado que o eugenol apresenta uma IC_{50} de 127 μ M, valor menor do que a IC_{50} do AE (1.337 μ M). Esses dados sugerem que o eugenol é mais potente em bloquear a corrente de Ca^{2+} do que o AE.

Conclusão

O AE apresenta efeito cardiodepressor que pode ser explicado, pelo menos em parte, pela inibição do $Ca_v1.2$.

Agradecimentos

FAPESP 2014/09861-1 and PICIN/UNEB.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Marques LP, Gondim ANS; Obtenção de dados: Marques LP, Beserra SS, Gondim ANS; Análise e interpretação dos dados: Marques LP, Roman-Campos D, Gondim ANS; Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Roman-Campos D; Redação do manuscrito: Roman-Campos D, Gondim ANS.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Programa Interno de Iniciação Científica da UNEB (PICIN/UNEB) e Fundação de Amparo de Pesquisa de São Paulo (Fapesp).

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016; 388(10053):1459-544.
2. Khalil AA, urRahman U, Khan MR, Sahar A, Mehmoodac T, Khan M. Essential oil eugenol: sources, extraction techniques and nutraceutical perspectives. *RSC Advances*. 2017;7(52):32669-81.
3. Damiani CEN, Moreira CM, Zhang HT, Creazzo TL, Vassall DV. Effects of eugenol, an essential oil, on the mechanical and electrical activities of cardiac muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44(6):688-95.
4. Sensch O, Vierling W, Brandt W, Reiter M. Effects of inhibition of calcium di and potassium currents in guinea-pig cardiac contraction: comparison of β -caryophyllene oxide, eugenol, and nifedipine. *Br J Pharmacol*. 2000; 131(6):1089-96.
5. Choudhary R, Mishra KP, Subramanyam C. Interrelations between oxidative stress and calcineurin in the attenuation of cardiac apoptosis by eugenol. *Mol Cell Biochem*. 2006;283(1-2):115-22.
6. Shioya T. A simple technique for isolating healthy heart cells from mouse models. *J Physiol Sci*. 2007;57(6):327-35.
7. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW. Calcium and excitation-contraction coupling in the heart. *Circ Res*. 2017;121(2):181-95.
8. amill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell free membrane patches. *Pflügers Arch*. 1981;391(2):85-100.



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

Tecido Adiposo Epicárdico: Um Novo Parâmetro de Imagem Cardiovascular Profundamente Relacionado às Doenças Cardiovasculares

Epicardial Adipose Tissue: A New Cardiovascular Imaging Parameter Deeply Connected with Cardiovascular Diseases

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia¹ e Letícia Mara dos Santos Barbetta¹

Hospital Universitário Antônio Pedro,¹ Niterói, RJ - Brasil

Prezado Editor,

Lemos com grande interesse o artigo intitulado “A relação entre o tecido adiposo epicárdico e a resistência à insulina em crianças obesas”.¹ Nesse artigo, os autores realizaram ecocardiografia doppler tecidual para avaliar a espessura do tecido adiposo epicárdico (TAE), retardo eletromecânico (REM) e outras medições padrão em 94 pacientes pediátricos obesos.¹ Pacientes com Avaliação do Modelo Homeostático para Resistência à Insulina (HOMA-IR) maior que o percentil 90 em uma curva de percentil específica para idade e sexo foram rotulados como tendo resistência à insulina (RI).¹ O estudo apontou que o grupo com RI tinha espessura significativamente maior de TAE do que os pacientes incluídos sem RI (7,15 vs. 5,5 mm, $p < 0,004$, respectivamente) e REM inter e intra-atrial prolongado no grupo IR em comparação com o grupo não IR ($p < 0,010$; $p = 0,032$, respectivamente).¹ Além disso, os autores verificaram que um valor de corte para TAE de $> 3,85$ mm poderia prever RI com 92,5% de especificidade e 68,5% de sensibilidade ($p = 0,002$).¹ O estudo concluiu que o TAE poderia ser usado para identificar RI em crianças, pois afirma-se que o TAE é parâmetro barato e acessível que pode ser facilmente medido com ecocardiografia.¹

Em relação ao REM, associado ao desenvolvimento de fibrilação atrial (FA),¹ seria interessante realizar uma análise multivariada para determinar se a espessura do TAE está independentemente associada ao REM. O TAE é um depósito de gordura visceral localizado ao redor do miocárdio e do pericárdio, secretando diversas quimiocinas

e citocinas pró-inflamatórias, coletivamente denominadas de adipocinas.² Devido à proximidade do TAE com o miocárdio, a gordura epicárdica pode promover efeitos locais inflamatórios e mecânicos no músculo cardíaco e nos vasos coronarianos. O TAE também exerce um papel cardioprotetor no coração, prevenindo os efeitos tóxicos dos ácidos graxos livres de alta circulação no miocárdio e nas artérias coronárias, reduzindo a tensão vascular e prevenindo a remodelação vascular.² Estudos anteriores também observaram uma associação independente entre TAE e doenças cardiovasculares como a doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e FA.² Uma metanálise de Gaeta et al.,³ mostrou uma associação entre TAE e FA.³ Portanto, o TAE poderia ter um papel na gênese da arritmia, pois poderia ser um modulador, substrato ou gatilho no desenvolvimento de FA³ e seria interessante investigar sua associação com o REM.

No entanto, embora os achados desse estudo¹ tenham sido interessantes, devemos levar em consideração a sensibilidade consideravelmente baixa da mensuração do TAE para identificar RI em pacientes pediátricos obesos (68,5%). Os testes de triagem devem ter alta sensibilidade para minimizar os riscos de falsos negativos. Além disso, embora a ecocardiografia possa ser mais barata do que certos exames laboratoriais em alguns países, como o Brasil, a ecocardiografia é mais cara na maioria dos países por ter alto custo de mão de obra humana associado. Além disso, o TAE não costuma ser medido em laboratórios de ecocardiografia, nem a ecocardiografia é o método padrão ouro para medir o TAE, conforme citado pelos autores.

Palavras-chave

Pericárdio; Tecido Adiposo; Obesidade; Criança; Resistência à Insulina; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Eduardo Thadeu de Oliveira Correia •

Avenida Marquês do Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: etocorreia@outlook.com

Artigo recebido em 11/04/2020, revisado em 21/05/2020, aceito em 21/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200309>

Referências

1. Güneş H, Güneş H, Temiz F. The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese Children. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Mar 13[*ahead of print*]
2. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegri F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2019 Mar 1;278:254–60.
3. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, Capasso L, Cargnelutti M, Pelissero G, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2017 01;19(5):747–52.



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

Imagem Cardiovascular em Pacientes com COVID-19

Cardiovascular Imaging in Patients with COVID-19

Gabriel Blacher Grossman^{1,2,3} e Ronaldo de Souza Leão Lima^{4,5,6,7,8,9}

Clínica Cardionuclear,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

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

Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC/SBC),³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Laboratório Diagnóstico das Américas,⁵ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Clínica Fonte Imagem,⁶ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Casa de Saúde São José,⁷ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Departamento de Imagem Cardiovascular - Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIC/SBC),⁸ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ),⁹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Caro Editor,

No último número dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Costa et al. revisou o papel da imagem cardiovascular e dos procedimentos intervencionistas em pacientes com infecção pelo novo coronavírus.¹

Embora seja pouco provável que os procedimentos de medicina nuclear desempenhem um papel no diagnóstico primário de COVID-19 e provavelmente por este motivo não foram mencionados na revisão, a doença pode ser detectada incidentalmente em pacientes infectados mas assintomáticos que são submetidos a exames para outras indicações tendo implicações potencialmente relevantes para o manejo adicional destes pacientes. A pneumonia associada à COVID-19 é ávida por 18F-FDG e pode ser detectada como um achado incidental em pacientes assintomáticos que são submetidos à tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/TC) para indicações oncológicas em regiões com alta prevalência de COVID-19.² Da mesma maneira, achados incidentais podem ser detectados na TC usada para correção de atenuação em estudos de perfusão miocárdica. As imagens de TC adquiridas para correção de atenuação devem ser interpretadas no contexto de possíveis achados pulmonares de COVID-19.

Além disso, a captação extra-cardíaca difusa de Tc-99m sestamibi observada nos pulmões de pacientes com COVID-19 que são submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) pode ser explicada pelo aumento da permeabilidade vascular em relação à inflamação pulmonar, bem como pela captação celular em macrófagos ativados e fibroblastos ricos em mitocôndrias.³

Palavras-chave

Coronavírus; Betacoronavírus; Pneumonia; Tomografia Computadorizada; Imagem Cardiovascular; Medicina Nuclear

Correspondência: Gabriel Blacher Grossman •

Hospital Moinhos de Vento - Medicina Nuclear - Rua Ramiro Barcelos, 910, sala 201 CEP 90035-001, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: gabriel.grossman@hmv.org.br

Artigo recebido em 07/08/2020, revisado em 25/08/2020, aceito em 25/08/2020

A distinção entre pacientes de alto e baixo risco em termos de suspeita de COVID-19 serve para reduzir as chances de disseminação intra-institucional da doença, bem como para facilitar ou simplificar o rastreamento do contato. Também é imperativo considerar as indicações e a urgência da CPM durante esta pandemia. Os médicos solicitantes devem discutir e justificar a urgência do procedimento com um cardiologista ou médico nuclear se a CPM for solicitada para um paciente com COVID-19 confirmado ou suspeito, a fim de reduzir a exposição desnecessária dos profissionais de saúde a riscos de infecção.⁴ Neste cenário, é importante optar pelo protocolo de menor duração e considerar um protocolo de imagem de estresse primeiro.⁵

O teste de esforço para a CPM tem sido identificado como um procedimento de alto risco em termos de produção de gotículas. Consequentemente, o estresse farmacológico tem sido recomendado em vez do estresse por exercício em esteira, e a equipe médica e de enfermagem que atende pacientes com suspeita de infecção deve usar máscaras N95 com equipamento de proteção individual adequado.⁵

A embolia pulmonar (EP) é uma complicação importante associada à doença COVID-19, bem como um potencial diagnóstico diferencial no desconforto respiratório súbito. Em pacientes com contra-indicações para meios de contraste iodados, a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) de perfusão pulmonar, usando albumina macroagregada marcada com [99mTc], é uma alternativa potencial. Devido ao alto risco de produção de aerossol associado à ventilação (aerossol marcado com [99mTc]), a Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular da América do Norte, em uma primeira comunicação de Zuckier et al., desencorajou o uso da combinação clássica de imagem de ventilação-perfusão em pacientes com COVID-19,⁶ sendo esta contra-indicação flexibilizada recentemente pela mesma Sociedade. A varredura de ventilação não deve ser realizada em qualquer paciente com infecção por COVID-19 conhecida ou suspeita; consequentemente, tem sido proposto um algoritmo baseado em radiografia de tórax e exames de SPECT apenas de perfusão em pacientes sem opacidades pulmonares. Isto exclui todos os pacientes com infiltrados pulmonares e, portanto, a maioria dos pacientes com doença crítica associada à COVID-19.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200881>

Em resumo, a medicina nuclear é fundamental para o manejo de doenças cardiovasculares,⁷⁻¹¹ na cardiologia clínica de rotina, mas não é a primeira linha de abordagem para pacientes com COVID-19. Apesar disso, seus procedimentos podem eventualmente ajudar no manejo desses pacientes. Além disso, os exames de perfusão

pulmonar podem ser uma alternativa quando há suspeita de EP. É importante ressaltar que cardiologistas nucleares e médicos nucleares devem estar cientes dos achados incidentais em pacientes assintomáticos com COVID-19 e devem otimizar os protocolos de CPM, quando o procedimento for necessário.

Referências

1. Costa I, Rochitte C, Campos C, Barberato S, de Oliveira G, MQueiroga Lopes et al. Cardiovascular Imaging and Interventional Procedures in Patients with Novel Coronavirus Infection. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(1):111-26.
2. Albano D, Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, Lucchini S, Motta F et al. Incidental Findings Suggestive of COVID-19 in Asymptomatic Patients Undergoing Nuclear Medicine Procedures in a High-Prevalence Region. *J Nucl Med.* 2020;61:632-6.
3. Delabie P, Hyafil F. Increased lung signal as a hint of COVID-19 infection on Tc-99m-sestamibi myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2020, 20 1-2. (ahead of print)
4. Loke KSH, Tham WY, Bharadwaj P, Keng FYJ, Huang Z, Idu MB, et al. Adapting to a novel disruptive threat: Nuclear Cardiology Service in the time of the Coronavirus (COVID-19) Outbreak 2020 (SARS REBOOT). *J Nucl Cardiol* 2020;27(3):1005-9.
5. Skali H, Murthy VL, Al-Mallah MH, Bateman TM, Beanlands R, Better N, et al. Guidance and best practices for nuclear cardiology laboratories during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: An Information Statement from ASNC and SNMML. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(3):1022-9.
6. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman L. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med.* 2020. 10.2967/jnumed.120.245571.(ahead of print)
7. Ker WDS, Nunes THP, Nacif MS, Mesquita CT. Practical Implications of Myocardial Viability Studies. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(3):278-88.
8. Dippe T Jr, Cunha CLPD, Cerci RJ, Stier AL Jr, Vitola JV. Study of Myocardial Perfusion in Obese Individuals without Known Ischemic Heart Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(2):121-8.
9. Andrade LF, Souza AC, Peclat T, Bartholo C, Pavanelo T, Lima RSL. The Prognostic Value and Clinical Use of Myocardial Perfusion Scintigraphy in Asymptomatic Patients after Percutaneous Coronary Intervention. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(6):784-93.
10. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, et al. Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):325-429. 1
11. Gossman GB. Myocardial Perfusion Scintigraphy after Percutaneous Coronary Intervention in Asymptomatic Patients: Useful or Futile? *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(6):794-5. Betacoronavirus, Pneumonia, Tomografia Computadorizada por Raios X



Posicionamento

Posicionamento sobre COVID-19 e Gravidez em Mulheres Cardiopatas – Departamento de Cardiologia da Mulher da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2020

Position Statement on COVID-19 and Pregnancy in Women with Heart Disease Department of Women Cardiology of the Brazilian Society of Cardiology – 2020

Realização: Departamento de Cardiologia da Mulher da 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

Coordenadoras do Posicionamento: Celi Marques-Santos, Walkiria Samuel Avila, Regina Coeli Marques de Carvalho

Comitê de Redação: Alexandre Jorge Gomes de Lucena, Claudia Maria Vilas Freire, Elizabeth Regina Giunco Alexandre, Felipe Favorette Campanharo, Maria Alayde Mendonça R. Rivera, Maria Elizabeth Navegantes Caetano Costa, Marildes Luiza de Castro

Autores do Posicionamento: Celi Marques-Santos,¹ Walkiria Samuel Avila,² Regina Coeli Marques de Carvalho,³ Alexandre Jorge Gomes de Lucena,⁴ Claudia Maria Vilas Freire,⁵ Elizabeth Regina Giunco Alexandre,⁶ Felipe Favorette Campanharo,⁷ Maria Alayde Mendonça R. Rivera,⁸ Maria Elizabeth Navegantes Caetano Costa,^{9,10,11,12} Marildes Luiza de Castro¹³

Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe,¹ Aracaju, SE – Brasil

Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Geral de Fortaleza,³ Fortaleza, CE – Brasil

Hospital Agamenon Magalhães,⁴ Recife, PE – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,⁵ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital do Coração (HCor),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁷ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de Alagoas,⁸ Maceió, AL – Brasil

Cardio Diagnóstico,⁹ Belém, PA – Brasil

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ),¹⁰ Belém, PA – Brasil

Centro Universitário do Estado Pará (CESUPA),¹¹ Belém, PA – Brasil

UNIMED,¹² Belém, PA – Brasil

Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais,¹³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como: Marques-Santos C, Avila WS, Carvalho RCM, Lucena AJG, Freire CMV, Alexandre ERG, et. al. Posicionamento sobre COVID-19 e Gravidez em Mulheres Cardiopatas – Departamento de Cardiologia da Mulher da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):975-986.

Nota: estes posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.
E-mail: diretrizes@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201063>

Posicionamento

Posicionamento sobre COVID-19 e Gravidez em Mulheres Cardiopatas – Departamento de Cardiologia da Mulher da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 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
Alexandre Jorge Gomes de Lucena	Nada a ser declarado
Celi Marques-Santos	Nada a ser declarado
Claudia Maria Vilas Freire	Nada a ser declarado
Elizabeth Regina Giunco Alexandre	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Servier: Cardiologia - Lilly: Diabetes - Sandoz: Cardiologia - Novo Nordisk: Diabetes OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - MSD: Diabetes - Novo Nordisk: Diabetes
Felipe Favorette Campanharo	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Handle: Saúde da Mulher - Hemorragia Pós-Parto - Hebron: Desenvolvimento de material científico
Maria Alayde Mendonça R. Rivera	Nada a ser declarado
Maria Elizabeth Navegantes Caetano Costa	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Servier: Doiska, Nebilet, Pradaxa, Vastarel OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - Biolab: Anticoagulante - Pfizer: Anticoagulante - Boehringer: Anticoagulante
Marildes Luiza de Castro	Nada a ser declarado
Regina Coeli Marques de Carvalho	Nada a ser declarado
Walkiria Samuel Avila	Nada a ser declarado

Posicionamento

Sumário

1. Contexto.....	977
2. COVID-19 e Gravidez.....	977
2.1. Desfecho Materno.....	977
2.2. Desfechos Obstétricos e Fetais.....	977
2.3. Transmissão Perinatal.....	979
3. Gravidez, Cardiopatia e COVID-19.....	979
3.1. Alterações Fisiológicas da Gravidez que Provocam Complicações Cardiovasculares por COVID-19.....	979
3.2. Gravidez e Cardiopatia Acarretam Alto Risco para COVID-19.....	980
4. Sobreposição de Complicações Resultantes de COVID-19, Gravidez e Cardiopatia.....	981
4.1. Diagnóstico Diferencial.....	981
4.2. Impacto da COVID-19 no Sistema Cardiovascular das Gestantes.....	981
4.2.1. Lesão Miocárdica, Miocardite e Insuficiência Cardíaca.....	981
4.2.2. Estado Hipercoagulável e Eventos Trombóticos.....	982
4.2.3. Condição Pró-Inflamatória e Dano Vascular.....	982
4.2.4. Condição Pró-Inflamatória, Hipoxemia e Lesão Miocárdica: Indução de Arritmias.....	982
5. Resumo e Conclusões.....	982
6. Recomendações para Gestantes Cardiopatas Durante a Pandemia de COVID-19.....	983
7. Algoritmo.....	984
Referências.....	985

1. Contexto

A doença do coronavírus de 2019 (*coronavirus disease 2019*, COVID-19), causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020.¹

A COVID-19 é caracterizada pela alta transmissibilidade e pela apresentação variável, de casos assintomáticos ou leves a quadros críticos.² Os sintomas leves da doença incluem tosse seca, dor de garganta, dispneia, manifestações gastrointestinais, fadiga, anosmia e cefaleia, e eventos graves como tromboembolismo e complicações cardiovasculares.³

Aproximadamente 10% dos pacientes podem desenvolver pneumonia e progredir para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e óbito.⁴

De fato, evidências epidemiológicas prévias sugeriram fortemente que gestantes apresentaram maior risco de doença grave e óbito por infecções virais durante a pandemia de influenza H1N1⁵ e de dois outros coronavírus patogênicos - SARS (síndrome respiratória aguda grave, *severe acute respiratory syndrome*) e MERS (síndrome respiratória do Oriente Médio, *Middle East respiratory syndrome*).⁶ Por causa disso, a OMS acreditava que gestantes deviam ser consideradas população de risco para a COVID-19.

Posteriormente, o Ministério da Saúde do Brasil incluiu gestantes, puérperas e mulheres que sofreram aborto espontâneo no grupo de alto risco.⁷ Outra questão a se considerar é a alta mortalidade da COVID-19 quando

associada a doenças crônicas, tais como cardiopatia, diabetes melito e hipertensão arterial.^{8,9}

Certamente é um desafio manejar uma gestante cardiopata com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19, porque a sobreposição de complicações pode aumentar consideravelmente a mortalidade materna.

Portanto, é necessário um Posicionamento sobre COVID-19, Gravidez e Cardiopatia no atual momento de pandemia. Os objetivos deste documento são apresentar aspectos da COVID-19 durante a gravidez e sua concomitância com cardiopatias, além de propor recomendações que possam contribuir para protocolos de assistência a gestantes cardiopatas durante a presente pandemia.

2. COVID-19 e Gravidez

2.1. Desfecho Materno

De acordo com o conhecimento atual, existem evidências de que gravidez é um fator de risco para COVID-19.¹⁰ As limitações da experiência mundial tornam difícil estabelecer o desfecho dessa infecção durante a gravidez. Além disso, as diferenças nas políticas de saúde pública e nas condições culturais e socioeconômicas em nível mundial não possibilitam que se chegue a conclusões sobre o prognóstico de gestantes com SARS-CoV-2.¹¹

Os dados do Ministério da Saúde do Brasil, atualizados em maio de 2020, registraram alta mortalidade em uma coorte de 288 gestantes com SDRA causada pela COVID-19, muitas das quais estavam entre o segundo e o terceiro trimestre de gestação. Houve 36 (12,5%) óbitos maternos, com alta prevalência de cardiopatia entre as comorbidades identificadas nesse grupo (Tabela 1).¹² Os sinais e sintomas mais frequentes apresentados pelas gestantes com COVID-19 foram semelhantes aos da população geral, e dessaturação de oxigênio foi mais frequente em pacientes que faleceram (Figura 1).¹²

Quanto à atual pandemia de COVID-19, foram levantadas questões sobre a continuação da gravidez, a via de parto ideal, a possibilidade de transmissão viral vertical, isolamento entre os neonatos e as mães, e aconselhamento sobre amamentação.

2.2. Desfechos Obstétricos e Fetais

Não existem dados conclusivos que indiquem danos fetais em gestantes com infecção por SARS CoV-2.¹⁴ Em uma revisão sistemática de 43 casos de COVID-19 durante a gravidez, a única complicação relatada foi uma taxa mais elevada de pré-eclâmpsia e complicações perinatais, tais como parto prematuro.¹⁵

A via de parto depende de causas obstétricas e da urgência clínica. O parto vaginal não é contraindicado, considerando que não existem evidências convincentes de transmissão vertical. O momento razoável para o parto e a segurança da via de parto devem ser individualizados, não sendo influenciados pela SARS-CoV-2.¹⁶ Em pacientes críticas, com hipóxia, complicações cardiovasculares ou neurológicas, e sinais de falência progressiva de múltiplos órgãos, o parto por cesariana é o mais apropriado.¹⁷

Posicionamento

Tabela 1 – Síndrome do desconforto respiratório por COVID-19 em mulheres grávidas de acordo com a idade gestacional e comorbidades¹³

	Desfecho de mulheres grávidas (N = 288)			
	Cura (n = 252)		Morte (n = 36)	
	n	%	n	%
Idade gestacional				
Primeiro trimestre	20	7,9	1	2,8
Segundo trimestre	51	20,2	11	30,6
Terceiro trimestre	168	66,7	22	61,1
Desconhecida	13	5,2	2	5,6
Comorbidades				
Doença cardíaca	11	4,4	9	25
Asma	11	4,4	3	8,3
Diabetes mellitus	31	12,3	6	16,7
Hipertensão arterial	10	3,9	5	13,9
Obesidade	11	4,4	4	11,1
Hipotireoidismo	2	0,8	1	2,8
Doença neurológica crônica	3	1,2	0	-
Doença pulmonar crônica	3	1,2	1	2,8
Doença hematológica crônica	9	3,6	0	-
Doença renal crônica	2	0,8	0	-
Imunodeficiência/imunossupressão	3	1,2	0	-

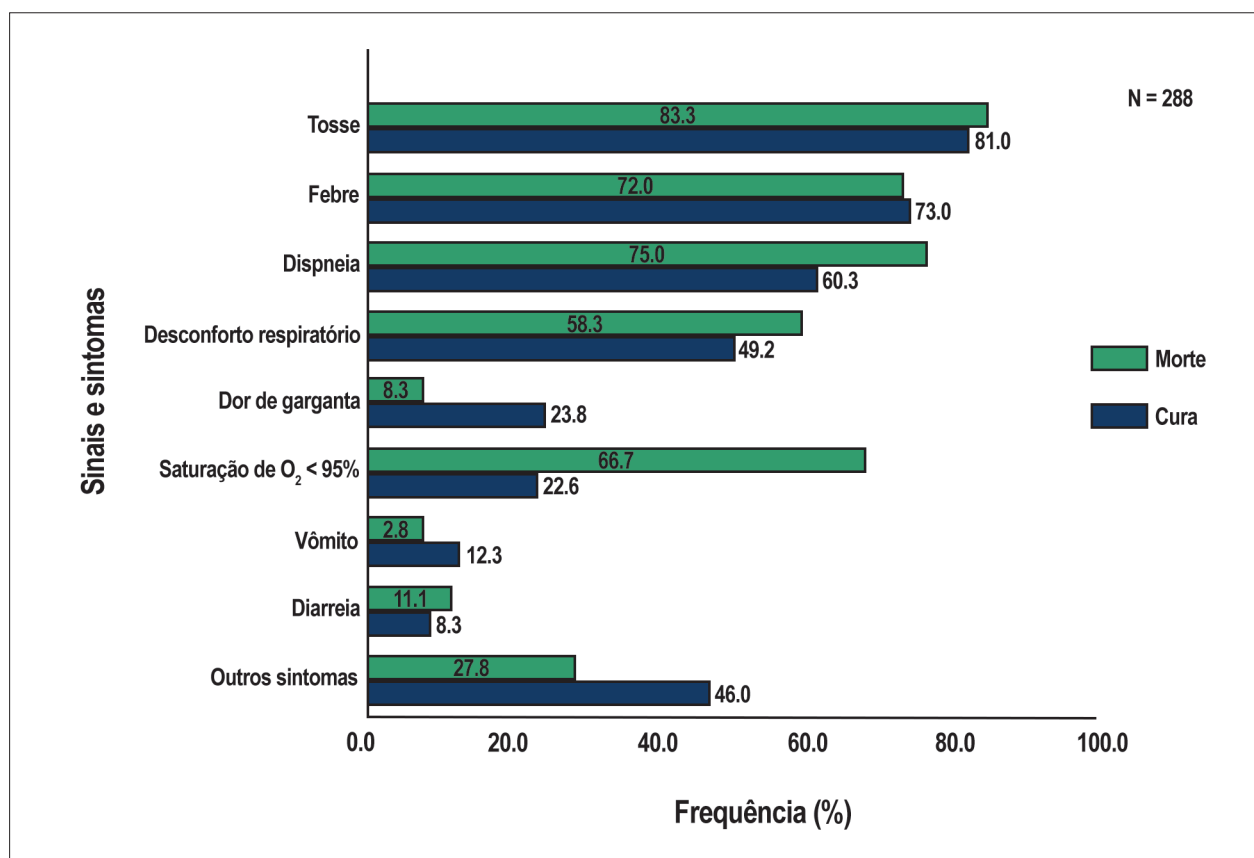


Figura 1 – Sinais e sintomas (cura ou morte) da síndrome do desconforto respiratório por COVID-19 em mulheres grávidas.¹³

Posicionamento

2.3. Transmissão Perinatal

A expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) foi relatada na placenta, particularmente no citotrofoblasto viloso e nos sincitiotrofoblastos. Visto que a ECA2 é altamente expressa nessa região da placenta, isso não apenas aumenta o risco de a mãe contrair SARS-CoV-2 mas também é plausível que ocorra a transmissão de mãe para filho.¹⁰ Entretanto, a transmissão perinatal de SARS-CoV-2 ainda é controversa.¹⁸

Dos 75 neonatos de mães com COVID-19, apenas um foi positivo para a doença, e a evolução clínica foi satisfatória, com pequenas alterações nas enzimas hepáticas. Embora alguns bebês negativos para COVID-19 tenham desenvolvido linfocitopenia e apresentado achados radiológicos de pneumonia, além de um caso com coagulação intravascular disseminada, todas as crianças tiveram uma recuperação completa. Com base nesses achados, não é possível descartar que o feto e o recém-nascido possam apresentar uma resposta subclínica à infecção da mãe, e a ocorrência de transmissão viral transplacentária não pode ser descartada.¹⁹ Portanto, recomenda-se o monitoramento próximo de recém-nascidos de mães infectadas com COVID-19. O leite materno é a melhor fonte de nutrição para os bebês, incluindo aqueles cujas mães têm confirmação ou suspeita de infecção por coronavírus.²⁰ Até o momento, o vírus que causa a COVID-19 não foi identificado no leite materno. Uma análise de 114 mães infectadas e seus respectivos recém-nascidos concluiu que o aleitamento não deve ser interrompido. A análise de amostras de leite materno detectou a presença de anticorpos contra o SARS-CoV-2, considerado um fator protetor contra a infecção. Portanto, o aleitamento é recomendado, seguindo as medidas apropriadas de higiene respiratória, de acordo

com as recomendações da OMS.²¹ Por outro lado, se a saúde da mãe não permitir o aleitamento direto, o leite materno deve ser coletado previamente e armazenado sem pasteurização. É importante garantir a alimentação do recém-nascido, incluindo a opção de bancos de leite.

Dessa forma, como a experiência com a infecção por SARS-CoV-2 ainda é limitada durante a gravidez, são necessários mais estudos para melhor avaliar os riscos maternos e fetais e os efeitos adversos causados pela COVID-19.

3. Gravidez, Cardiopatia e COVID-19

3.1. Alterações Fisiológicas da Gravidez que Provocam Complicações Cardiovasculares por COVID-19

Durante a gravidez, alterações nos sistemas imune, respiratório, de coagulação e cardiovascular são os fatores determinantes para o aparecimento de complicações gerais que levam ao óbito materno por todas as causas (Tabela 2). O sistema imunológico, durante a gravidez,²² desencadeia uma atenuação da imunidade mediada pelas células Th1, devido a uma alteração fisiológica para um ambiente Th2 dominante, o que contribui para o aumento da suscetibilidade materna a patógenos intracelulares e infecções virais, aumentando também a morbidade maternal geral.²³ As citocinas do tipo Th1 são agentes pró-inflamatórios que contêm interleucinas (IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-12) e interferon-gama (IFN-g), enquanto as citocinas do tipo Th2 são agentes anti-inflamatórios que contêm interleucinas (IL-4, IL-10, IL-13) e fator de transformação do crescimento-beta (*transforming growth factor* β , TGF- β). Pacientes com SARS demonstraram uma ativação preferencial da imunidade Th1, resultando em um considerável aumento das citocinas pró-inflamatórias por

Tabela 2 – Impacto das mudanças fisiológicas nos sistemas cardiovascular e respiratório de mulheres grávidas com doenças cardíacas e infecção por SARS-CoV-2

➤ Desregulação do sistema imune materno – atenuação da imunidade mediada por células Th1 e criação de um ambiente de células tipo Th2 – risco de infecções virais
➤ Consumo de oxigênio – hipoventilação, apneia, ou troca gasosa defeituosa – hipoxemia
➤ Capacidade residual funcional reduzida (10% a 25%) – hipoxemia
➤ Hiperemia e edema das vias aéreas superiores – desafios à intubação endotraqueal
➤ Aumento do volume torácico, retardo do esvaziamento gástrico, necessidade de indução em sequência rápida – risco de aspiração
➤ Diminuição da resistência vascular sistêmica – hipotensão, hipoxemia
➤ Aumento da frequência cardíaca e volume sistólico – insuficiência cardíaca
➤ Cuidado na ventilação mecânica
Hiperventilação e alcalose – vasoconstrição uterina
Hipoventilação e hipercapnia – acidose respiratória fetal
PaO ₂ materna deve ser mantida $\geq$ 70 mmHg – oxigenação fetal
➤ Risco tromboembólico aumentado
Aumento de fatores de coagulação (V, VIII, X, e fator de von Willebrand); níveis de proteína S reduzidos
Compressão da veia cava inferior e veia ilíaca esquerda pelo útero
Trauma local nas veias pélvicas durante o parto; pós-parto de cesariana

pelo menos duas semanas após o surgimento da doença que causou danos pulmonares graves.²⁴ Entretanto, os pacientes com COVID-19 demonstrem ativação tanto da imunidade Th1 quanto da Th2 durante a evolução da doença, culminando com a presença de IFN- γ e IL-1 β , além de IL-4 e IL-10. Altos níveis de IL-6 (uma resposta predominantemente Th1) estão associados a um aumento do risco de mortalidade em pacientes com COVID-19.

O sistema respiratório, durante a gravidez, passa por adaptações, devido a influências hormonais e aos efeitos mecânicos do aumento do volume uterino, resultando em uma diminuição progressiva da capacidade pulmonar total e da complacência torácica.²⁵ Por esses motivos, a pneumonia por COVID-19 pode ter uma evolução rápida e progressiva, que inicia por consolidação focal, passa por devastação difusa e bilateral do parênquima pulmonar, e culmina em insuficiência respiratória grave. Certamente, a hipóxia materna decorrente da ventilação e da troca gasosa, ambas deficientes, causa redução na perfusão placentária e resulta, em última instância, em sofrimento fetal e até mesmo óbito.

A ativação do sistema de coagulação, uma característica da gravidez saudável, ocorre na síntese dos fatores de coagulação II, VII, VIII, IX, e X e do fibrinogênio, assim como a redução dos anticoagulantes endógenos (especialmente antitrombina e proteína S), todos determinantes de um estado de hipercoagulabilidade.²⁶ Essas alterações ocorrem progressivamente após o primeiro trimestre da gestação, com a diminuição dos tempos de protrombina, tromboplastina parcial e trombina, favorecendo um enfraquecimento da função anticoagulante. Considerando esses mecanismos, juntamente com a compressão mecânica do plexo venoso nos membros inferiores pelo útero gravídico, justificam uma predisposição ao tromboembolismo durante a gravidez.

O sistema cardiovascular sofre uma sobrecarga hemodinâmica que pode agravar o estado funcional de cardiopatias subjacentes. O débito cardíaco aumenta

progressivamente no início do primeiro trimestre da gestação, atingindo seu maior aumento no início do terceiro trimestre. Ao mesmo tempo, há uma diminuição da resistência vascular periférica, a qual não se limita ao plexo uterino e apresenta maior magnitude que a concomitante elevação do débito cardíaco.²⁷

3.2. Gravidez e Cardiopatia Acarretam Alto Risco para COVID-19

Em função disso, gestantes cardiopatas apresentam maior risco de complicações cardíacas graves, e é obrigatório que a equipe esteja ciente, a fim de se reduzir a maternidade materna nessa coorte de pacientes de alto risco.²⁸

No Brasil, a cardiopatia reumática é a principal etiologia de cardiopatias durante a gravidez, seguida de cardiopatias congênitas e cardiomiopatias. Relatos de desfechos maternos demonstraram que cerca de 25% dessas gestantes apresentaram complicações cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca, tromboembolismo e arritmia, como as causas principais de hospitalização e mortalidade materna.^{29,30}

Vale ressaltar que gestantes com cardiopatias congênitas pertencem a um grupo especial de pacientes, devido à sua grande diversidade de alterações anatômicas e funcionais. Os defeitos cardíacos anatômicos variam de defeitos leves que apresentam o risco usual das gestantes saudáveis a anomalias cardíacas complexas, nas quais o risco é muito alto e até mesmo proibitivo, especialmente na presença de cianose ou hipertensão pulmonar.

Portanto, a estratificação de risco de gravidez para mulheres cardiopatas é essencial, a fim de estimar o prognóstico e planejar as estratégias de prevenção e tratamento para as prováveis complicações.³¹ Nesse sentido, a proposta mais aceita para a estimativa de risco na gravidez é a classificação modificada da OMS, que é dividida em quatro categorias de risco³² (Tabela 3).

Tabela 3 – Classificação do risco cardiovascular materno: Organização Mundial da Saúde, modificada (mOMS)

mOMS I (2,4% - 5%)	mOMS II (5,7% - 10,5%)	mOMS II-III (10% - 19%)	mOMS III (19% - 27%)	mOMS IV (40% - 100%)
Lesões leves ou discretas	Defeito do septo atrial ou ventricular não operado	Disfunção ventricular leve (FE > 45%)	Disfunção ventricular moderada (FE 30%-45%)	Hipertensão arterial pulmonar
Estenose pulmonar	operado	Cardiomiopatia hipertrófica	Cardiomiopatia periparto sem disfunção ventricular	Disfunção ventricular sistêmica (FE < 30% ou classe NYHA III-IV)
DSA	Tetralogia de Fallot operada	Insuficiência mitral ou aórtica leve a moderada	Próteses mecânicas	Cardiomiopatia periparto com disfunção ventricular
DSV	Arritmias simples	Síndrome de Marfan ou outras doenças hereditárias sem dilatação da aorta	Ventrículo direito sistêmico com ou sem disfunção ventricular leve	Lesões obstrutivas graves do coração esquerdo
PCA	Síndrome de Turner sem dilatação da aorta	Válvula aórtica bicúspide com DAO < 45 mm)	Circulação de Fontan não complicada	Disfunção ventricular direita grave
DAVP		Coarctação de aorta operada DSAV	Cardiopatias congênitas cianogênicas não operadas	Dilatação da aorta > 45 mm na síndrome de Marfan, > 50 mm na válvula aórtica bicúspide ou outras doenças hereditárias/síndrome de Turner
Prolapso da válvula mitral			Outras doenças cardíacas complexas	
Lesões simples operadas			Estenose mitral severa	
Extrassístoles atriais ou ventriculares isoladas				

Modificado de Balci et al.³² DAO: diâmetro da aorta; DAVP: drenagem anômala das veias pulmonares; DSA: defeito do septo atrial; DSAV: defeito do septo atrioventricular; DSV: defeito do septo ventricular; FE: fração de ejeção; NYHA: New York Heart Association; PCA: persistência do canal arterial.

Posicionamento

4. Sobreposição de Complicações Resultantes de COVID-19, Gravidez e Cardiopatia

4.1. Diagnóstico Diferencial

A confirmação do diagnóstico de COVID-19 é essencial. A semelhança das suas manifestações clínicas com as de gestantes cardiopatas pode ocasionar confusão, retardando o diagnóstico de COVID-19 e postergando a implementação de medidas preventivas contra a sua disseminação (Tabela 4).^{2,3,12,33} Por causa disso, considerando a atual epidemia da doença, testes para o SARS-CoV-2 devem ser incluídos como boas práticas, na triagem completa para gestantes cardiopatas.

4.2. Impacto da COVID-19 no Sistema Cardiovascular das Gestantes

A atual epidemia de COVID-19 resultou em milhares de óbitos devido a inflamação sistêmica grave e falência de múltiplos órgãos. O sistema cardiovascular também é afetado, resultando em complicações como lesão miocárdica, miocardite, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias e eventos tromboembólicos.^{34,35}

A respeito desse tema, uma questão importante a se considerar é o papel fundamental da ECA2 e das complicações cardiovasculares decorrentes da COVID-19.³⁶ A ECA2 é uma proteína encontrada na superfície das células epiteliais dos alvéolos pulmonares, consideradas a porta de entrada para o SARS-CoV-2; além disso, a ECA2 quebra a angiotensina II, um fator pró-inflamatório presente no pulmão. Esse desequilíbrio

na regulação do sistema imune, aliado ao aumento da demanda metabólica e da atividade pró-coagulante, são responsáveis pelo aumento do risco de desfechos adversos em indivíduos com doença cardiovascular relacionada à COVID-19.³⁷

Entretanto, pesquisas recentes sugerem que o vírus também pode causar danos diretos ao coração, através dos receptores de ECA2 presentes no tecido cardíaco.³⁸ A prevalência de doenças cardiovasculares em pacientes com COVID-19 ainda não foi determinada com clareza, mas cardiopatias preexistentes podem estar associadas a um desfecho mais grave da COVID-19.

4.2.1. Lesão Miocárdica, Miocardite e Insuficiência Cardíaca

Entre os mecanismos de lesão miocárdica aguda causada pela infecção por SARS-CoV-2, se destacam os seguintes: a expressão da ECA2 no sistema cardiovascular, a tempestade de citocinas desencadeada por um desequilíbrio na resposta autoimune, e a hipoxemia resultante da SDRA.³⁴⁻³⁷

A inflamação extrema decorrente da COVID-19 pode resultar em lesão endotelial, miocardite e disfunção ventricular, levando a sintomas como dor torácica, dispneia e palpitação.³⁸ Essas manifestações podem ser confundidas com as queixas usuais de gestantes cardiopatas, tornando ainda mais difícil o diagnóstico de insuficiência cardíaca durante a gravidez.

Nesse campo, sempre se deve considerar a presença de cardiomiopatia periparto quando a descompensação cardíaca ocorre nos últimos meses da gravidez ou nos

Tabela 4 – A tríade COVID-19/doenças cardíacas/gravidez: aspectos e diagnóstico diferencial

	COVID-19	Cardiopatia	Gravidez normal
Sintomas	Febre (> 37,8°C), mialgia, fadiga, anorexia, dor de garganta, congestão nasal e conjuntival, tosse, dispneia, anosmia, ageusia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal	Dispneia/palpitações, dor torácica, síncope, hemoptise, fadiga, inchaço dos membros inferiores, ortopneia, tosse seca	Náusea, vômito, edema/dispneia/fadiga, palpitações, tontura, epistaxe, rinite gestacional, dor de cabeça, dor abdominal
Ocorrência dos sintomas de acordo com a idade gestacional	Qualquer idade gestacional ou puerpério	Geralmente durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez ou no puerpério	Qualquer idade gestacional
Histórico	Sem doença cardíaca prévia	Doença cardíaca prévia	Sem doença cardíaca prévia
Aspectos laboratoriais	Teste positivo para COVID-19 de RT-PCR com swab nasofaríngeo Linfocitopenia ALT/AST aumentadas Ureia e creatinina aumentadas Dímero-D aumentado	Altos níveis de BNP	Dímero-D normal ou levemente aumentado
Exames de imagem	Ecocardiograma normal Raio X de tórax com ou sem alterações Tomografia de tórax – opacidade em vidro fosco	Ecocardiograma – lesão cardíaca estrutural Alterações em raio X de tórax/tomografia: cardiomegalia e/ou congestão pulmonar	Ecocardiograma normal Raio X torácico normal

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BNP: peptídeo natriurético tipo B; RT-PCR: reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

meses seguintes ao parto em mulheres anteriormente saudáveis.³⁹ A falta de atenção a sintomas como exaustão, dor torácica ou fadiga, que geralmente ocorrem no final da gestação e no pós-parto, pode contribuir para retardar o diagnóstico de cardiomiopatia periparto, e consequentemente, levar a um pior prognóstico e a uma menor chance de recuperação da função miocárdica sistólica. O diagnóstico imediato dessa doença é crucial para a sobrevivência do paciente.⁴⁰ Atualmente, os médicos devem estar cientes do diagnóstico diferencial da dispneia relacionada à gravidez, COVID-19 e insuficiência cardíaca da cardiomiopatia periparto para um diagnóstico e uma tomada de decisão inteligentes.^{31,41} Um algoritmo de manejo especificado e a formação de uma equipe multidisciplinar são fundamentais.

Edema pulmonar também é observado em mulheres saudáveis, uma consequência das alterações substanciais no volume intravascular durante e após o parto. Da mesma forma, alterações hemodinâmicas na gravidez causam um aumento do gradiente através da valva mitral estenótica e congestão pulmonar. Cardiopatia cianótica congênita, lesões por obstrução cardíaca esquerda e disfunção ventricular sistólica grave levam a um aumento do risco. A queda na resistência vascular sistêmica piora a hipoxemia em pacientes com hipertensão pulmonar e cardiopatia congênita complexa.²⁸⁻³⁰

4.2.2. Estado Hipercoagulável e Eventos Trombóticos

Distúrbios no sistema de coagulação são um aspecto crucial da morbimortalidade na COVID-19. Essa doença vem sendo associada a inflamação e a um estado pró-trombótico, com aumentos da fibrina, dos produtos de degradação da fibrina, do fibrinogênio e do D-dímero.⁴² Nessa situação, pressupõe-se que a combinação de COVID-19, gravidez⁴³ e cardiopatias, tais como prótese valvar mecânica ou fibrilação atrial em doenças valvares reumáticas, aumenta consideravelmente o risco de tromboembolismo arterial, requerendo um esquema rigoroso de anticoagulação.^{44,45}

É necessário enfatizar que o D-dímero é um biomarcador pró-trombótico utilizado como critério de exclusão de tromboembolismo pulmonar, mas sua utilidade durante a gravidez apresenta limitações. Os níveis de D-dímero aumentam de forma progressiva e significativa durante a gravidez, atingindo o pico no terceiro trimestre, de forma que é importante considerar que os níveis de D-dímero estão acima do ponto de corte convencional (500 µg/L) em 99% das gestantes saudáveis.⁴⁶

Recentemente, o algoritmo YEARS adaptado para a gravidez demonstrou que o diagnóstico de embolia pulmonar durante a gravidez podia ser descartado com segurança na ausência de três parâmetros: 1) sinais clínicos de trombose venosa profunda; 2) hemoptise; 3) embolia pulmonar como o diagnóstico mais provável e D-dímero <100 ng/ml. Entretanto, o ponto de corte para gestantes com COVID-19 ainda é desconhecido. Portanto, a utilização de ferramentas não invasivas como *duplex scan* venoso e exames ecocardiográficos deve ser incentivada

para investigar o diagnóstico correto de tromboembolismo ou eventos cardíacos. Eles são amplamente disponíveis, podem ser feitos à beira do leito, têm baixo custo e podem ser repetidos se necessário.⁴⁷

4.2.3. Condição Pró-Inflamatória e Dano Vascular

A inflamação sistêmica e a coagulopatia na COVID-19 aumentam o risco de ruptura de placa aterosclerótica e infarto agudo do miocárdio.^{34,35} A liberação de citocinas inflamatórias pode causar redução do fluxo sanguíneo coronariano, diminuição do suprimento de oxigênio, desestabilização da placa coronariana e microtrombogênese. A implicação significativa da infecção por SARS-CoV-2 é evidente pela lesão miocárdica aguda com altos níveis de troponina altamente sensível⁴⁸ e/ou novas anomalias no eletrocardiograma e no ecocardiograma, arritmias cardíacas complexas e parada cardíaca. Por outro lado, durante a gravidez, a ocorrência de síndrome coronariana aguda não é comum.⁴⁹ Entretanto, infecções, especialmente no período pós-parto, fazem parte dos fatores de risco para infarto do miocárdio. É importante enfatizar que as causas mais frequentes de infarto do miocárdio durante a gravidez são dissecação espontânea da artéria coronária,⁵⁰ seguida de aterosclerose, trombose coronariana e artérias normais na angiografia com diminuição da microcirculação coronariana. Até agora, não há dados sobre infarto do miocárdio em gestantes com COVID-19.

4.2.4. Condição Pró-Inflamatória, Hipoxemia e Lesão Miocárdica: Indução de Arritmias

Finalmente, arritmias podem estar presentes em pacientes com COVID-19 devido a várias causas simultâneas, tais como inflamação, hipoperfusão, febre ou hipóxia. Por outro lado, mesmo durante uma gravidez normal há distúrbios elétricos cardíacos que causam um aumento da incidência de arritmias cardíacas maternas, variando de batimentos prematuros isolados clinicamente irrelevantes a taquicardias supraventriculares e ventriculares debilitantes.⁵¹ A ocorrência de arritmias durante a gestação requer investigação com atenção especial para a identificação ou exclusão de lesão cardíaca estrutural, dano cardíaco elétrico e infecções gerais. Essa prática é fundamental para determinar o tratamento e o prognóstico de arritmias, especialmente aquelas resultantes de efeitos iatrogênicos na pandemia de COVID-19. Sob essas condições, o impacto da terapia para COVID-19 no prolongamento do intervalo QT pode ser verificado pelo Escore de Risco Tisdale (*Tisdale Risk Score*) (<https://www.mdcalc.com/tisdale-risk-score-qt-prolongation>).⁵²

5. Resumo e Conclusões

Gravidez em mulheres cardiopatas está incluída no grupo com alto risco de óbito por COVID-19. O conhecimento das complicações concomitantes apresentadas pelas gestantes com COVID-19 permite

Posicionamento

estabelecer medidas preventivas de acordo com a estratificação de risco para cardiopatias. Portanto, o diagnóstico precoce da infecção por SARS-CoV-2 é fundamental. Nesse cenário, o uso rotineiro do teste de SARS-CoV-2 para o parto é um elemento básico para gestantes cardiopatas. Os benefícios básicos dessas boas práticas incluem a capacidade de identificar a doença precocemente e determinar práticas de isolamento hospitalar, informações sobre cuidados neonatais e orientações sobre o uso de equipamento de proteção individual. Essa rotina proporciona uma oportunidade importante para proteger mães, bebês e profissionais da saúde nesse momento difícil. Certamente os dados a respeito da pandemia de COVID-19 estão em constante evolução e as recomendações seguintes serão revisadas e atualizadas conforme novas informações científicas sejam disponibilizadas.

6. Recomendações para Gestante Cardiopatas Durante a Pandemia de COVID-19 (Ver Algoritmo)

- Realizar acompanhamento multidisciplinar rigoroso em intervalos curtos de tempo, de acordo com a estratificação de risco da OMS e com as condições maternas e fetais.

- Manter os medicamentos prescritos para o tratamento da cardiopatia, com os ajustes necessários da dose, ao longo de toda a gravidez.

- Reforçar informações sobre formas de transmissão, sinais e sintomas, e estratégias de prevenção para a COVID-19 durante as consultas pré-natais.

- Retirar da linha de frente de contato com pacientes na área de COVID-19 todas as gestantes acima de 24 semanas de gestação.

- Entrar em contato com a paciente se ela faltar uma consulta pré-natal agendada.

- Aconselhar que a paciente busque atendimento médico em um serviço de referência se tiver qualquer sintoma suspeito de COVID-19 ou apresentar piora no quadro da cardiopatia.

Realizar investigação padrão para COVID-19 em casos suspeitos, com indicação imediata de hospitalização se houver evidência de comprometimento hemodinâmico e/ou infecção viral grave.

- Manter em isolamento por 14 dias, sob monitoramento, pacientes com sintomas leves de COVID-19 e condições cardíacas e obstétricas estáveis.

- Indicar hospitalização, na avaliação inicial para suspeita de COVID-19, se a saturação de oxigênio for $\leq 95\%$, independente da gravidade dos sintomas.

- Realizar avaliação criteriosa a respeito de quanto a deterioração clínica é decorrente da COVID-19 e de quanto é decorrente da cardiopatia.

- Exames de imagem devem ser realizados, quando indicado, com proteção abdominal, apesar da exposição à radiação.

- Tratamento específico para COVID-19 deve ser implementado de acordo com os protocolos estabelecidos para os diferentes estágios da doença.

- Testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) e devem ser realizados rotineiramente em caso de suspeita de COVID-19 e em todas as pacientes internadas por aborto espontâneo ou 48 horas antes do parto agendado.

- Considerar peptídeo natriurético tipo B (*type B natriuretic peptide*, BNP) e fragmento N-terminal do proBNP (*N-terminal fragment of proBNP*, NT-proBNP) como marcadores validados para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

- Levar em consideração a influência da gravidez nos níveis de D-dímero como um biomarcador para o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.

- Considerar o Posicionamento Brasileiro sobre Cardiopatia e Gravidez no manejo de complicações cardiovasculares.

- Avaliar uma possível interação da terapia para COVID-19 com a gravidez em curso, utilizando bancos de dados para medicamentos (www.drugs.com ou www.crediblemeds.org).

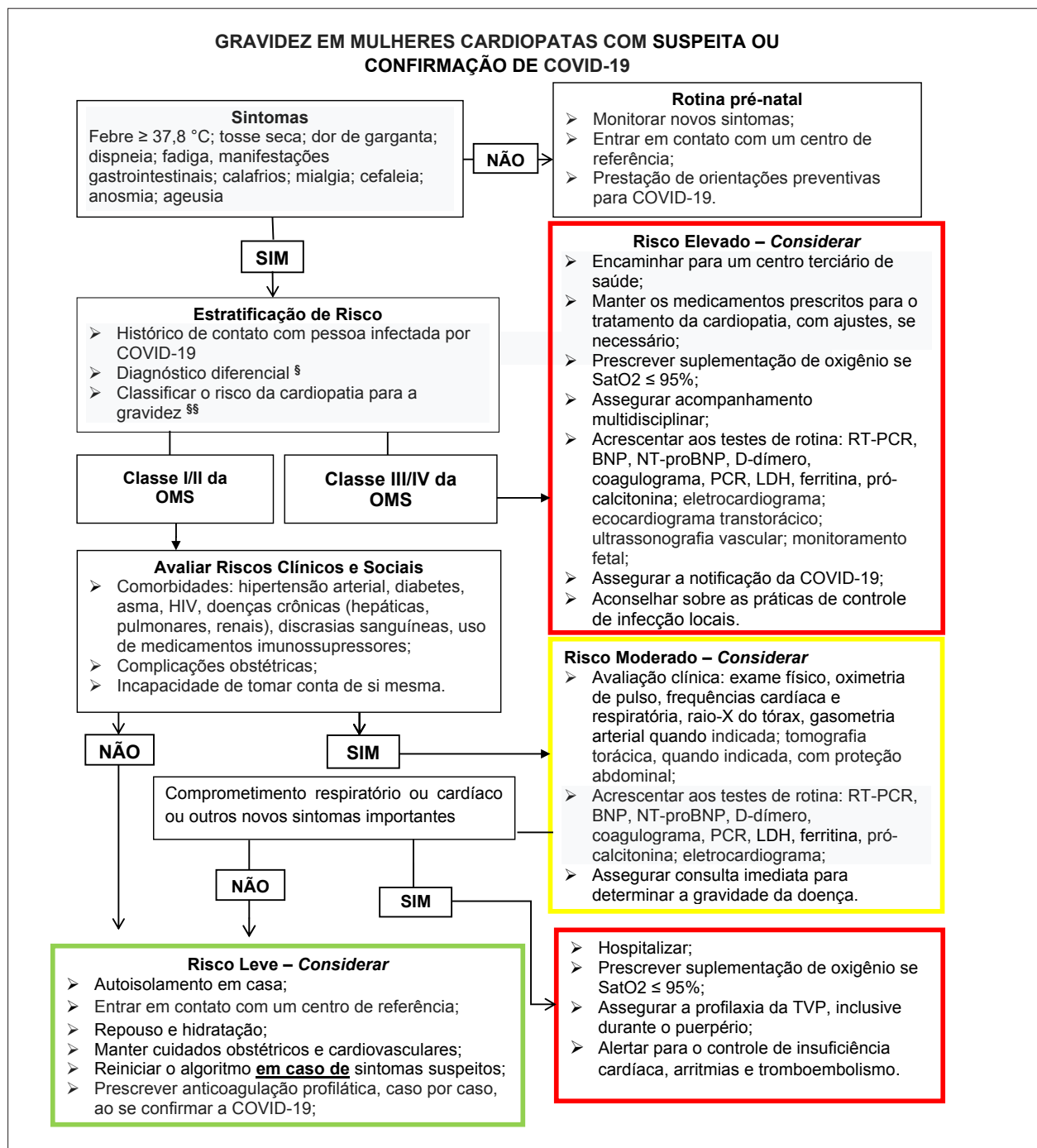
- Aconselhar o monitoramento próximo de recém-nascidos de mães com COVID-19, visto que a transmissão vertical ainda não pode ser descartada.

- Reforçar a amamentação em puérperas com COVID-19, se a saúde da mãe e do recém-nascido permitir, com as seguintes precauções: 1) realizar higiene respiratória durante a amamentação, incluindo o uso de máscara cobrindo a boca e o nariz; e 2) lavar as mãos com sabão e água por 20 segundos antes e depois da amamentação.

- Avaliar a possível interação da terapia para COVID-19 com amamentação utilizando bancos de dados para medicamentos (www.drugs.e-lactancia.org);

- Sugerir o planejamento de futuras gestações para após o controle da pandemia de COVID-19.

7. Algoritmo



BNP: peptídeo natriurético tipo B (type B natriuretic peptide); LDH: desidrogenase láctica (lactic dehydrogenase); NT-proBNP: fragmento N-terminal do proBNP (N-terminal fragment of proBNP); PCR: proteína C-reativa; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (reverse -transcriptase polymerase chain reaction); TVP: trombose venosa profunda; § Tabela 4; §§ Tabela 3.

Posicionamento

Referências

- World Health Organization. (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. [Cited in 2020 Apr 23] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z, et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Version 2. *J Gen Intern Med*. 2020 May;35(5):1545-9.
- Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T et al. COVID-19 Patients' Clinical Characteristics, Discharge Rate, and Fatality Rate of Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun; 92(6):577-83.
- Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1014-5.
- Meljer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, Wensing AM. Influenza virus infection in pregnancy. A review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Aug; 94(8):797-819.
- Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, MalikYS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A Comparative Overview *Infez Med*. 2020 Jun 1; 28(2):174-84.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. [Citado em 2019 dez 12]. Disponível em: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/14/Protocolo-de-Manejo-Clinico-para-o-Covid-19.pdf>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of Comorbidities and Its Effects in Patients Infected With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May; 94: 91-5.
- 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.
- Phoswa W, Khaliq OP. Is Pregnancy a risk factor of Covid-19? *Eur J Obstet Gynecol* 2020.06.058
- Santos DSS, Menezes MO, Andreucci CB, Nakamura-Pereira et al. Disproportionate impact of COVID-19 among pregnant and postpartum Black Women in Brazil through structural racism lens. In press.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde: Boletim Epidemiológico Especial, COE-COVID 19 - Semana Epidemiológica. (21 fevereiro, 2020) Disponível em: <https://saude.gov.br>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe, SIVEP Gripe. (24 maio, 2020) Disponível em: <https://sivepgripe.saude.gov.br/>.
- Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group Characteristics and Outcomes of Pregnant Women Admitted to Hospital With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in UK: National Population Based Cohort Study. *BMJ*. 2020 Jun 08;369; doi: 10.1136/bmj.m2107.
- Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100118.
- Poon LC, Yang H, Kapur A, et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID- 19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professional. *Int J Gynecol Obstet* 2020;149(3): 273-86
- Schnettler WT, Al Ahwel Y, Suhag A. Severe ARDS in COVID-19-infected Pregnancy: Obstetric and Intensive Care Considerations. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Apr 14;2(3):100120
- Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal transmission of COVID_19 associated SARS-Cov2: Should we worry? *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 1y.ciaa226. Online. ahead of print.
- Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020; 9(1):51-60.
- Fernández-Carrasco FJ, Vázquez-Lara JM, González-Mey U, Gómez-Salgado J, Parrón-Carreño T, Rodríguez-Díaz L. Coronavirus Covid-19 Infection and Breastfeeding: An Exploratory Review. *Rev Esp Salud Publica*. 2020 May; 94. PMID: 32458823.
- World Health Organization (WHO). Covid-19 and breastfeeding. Position paper. [Cited in 2020 april 08] Available from: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/437788/breastfeeding-COVID-19.pdf.
- Zenclussen AC. Adaptive immune responses during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Apr; 69(4): 291-303.
- Liu H, Wang L, Zhao S, Kwak-Kim J, Mor G, Liao A. Why Are Pregnant Women Susceptible to COVID-19? An Immunological Viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020 Jun;139:103122.
- Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. h1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun; 63(6): 601-10.
- Hegewald MJ. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011; 32(1):1-13.
- Cui C, Yang S, Zhang J, Wang G, Huang S, Li A, et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res*. 2017;156:82-6.
- Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-8.
- Pfaller B, Sathananthan G, Grewal J, Mason J, D'Souza R, Spears D, et al. Preventing Complications in Pregnant Women With Cardiac Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 31;75(12):1443-52.
- Avila WS, Rossi EG, Ramires JAF, Grinberg M, Bortolotto MRL, Zugaib M et al. Pregnancy in Patients with Heart Disease: Experience with 1,000 Cases. *Clin. Cardiol*. 2003;26(3):135-42.
- Campanharo FF, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Born D, Costa ML et al. The Impact of Cardiac Diseases during Pregnancy on Severe Maternal Morbidity and Mortality in Brazil. *Plos One*. 2015;10(12):e0144385.
- Avila WS, Alexandre ERG, Castro ML, Lucena AJG, Marques-Santos C, Freire CMV, et al. Brazilian Cardiology Society Statement for Management of Pregnancy and family Planning in women with Heart Disease-2020- *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):849-942.
- Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AG, Ruys TP, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, et al. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart*. 2014;100 (17):1373-81.
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological Changes in Pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27 (2):89-94.
- Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist. Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic to translation Science*. 2020;55(5):518-36.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-55.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.

37. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417(6891):822-8.
38. 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*. 2020 Mar 27;5(7):1-8.
39. Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiger-Kleiner D, Mbakwem A, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(9): 827-43
40. Ng AT, Duan L, Win T, Spencer HT, Lee MS. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with heart failure. *Heart*. 2018;104(23):1949-54.
41. Melo MA, Carvalho JS, Feitosa FE, Araujo Júnior E, Peixoto AB, Costa Carvalho FH, et al. Cardiomyopathy Treatment with Dopamine Agonist and Subsequent Pregnancy with a Satisfactory Outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016; 38(6): 308-13.
42. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 118(4):844-7.
43. Makatsariy AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tsibizova VI. Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state *J Thromb Haemost*. 2020 Apr; 18(4): 786–787.
44. Tang N, Bai H, Chen X, Bai H, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. Mar 27 2020;18(5):1094-9
45. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-40.
46. García IG, Cañadas PP, Uriarte JM, Izquierdo OG, Pérez MAJ, Romualdo LGG. D-dimer During Pregnancy: Establishing Trimester-Specific Reference Intervals. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018 Oct;78(6):439-42. Doi: 10.1080/00365513.2018.1488177.
47. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Aile FNi; van Bommel, Berloetti L et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism *N Engl J Med*. 2019;380:1139-49
48. 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*. May-Jun 2020;63(3):390-391.
49. Tripathi B, Kumar V, Pitiliya A, Arora S, Sharma P, Shah M, et al. Trends in Incidence and Outcomes of Pregnancy-Related Acute Myocardial Infarction (From a Nationwide Inpatient Sample Database). *Am J Cardiol*. 2019;123(8):1220-7.
50. Cade J R; Szarf G, Siqueira MEM, Chaves A, Andréa JCM, Figueira H R. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: insights from a case series of 13 patients *Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017 Jan;18(1):54-61.
51. Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K; et al. Burden of Arrhythmia in Pregnancy. *Circulation*. 2017;135(6):619-21.
52. Tanindi A, Akgun N, Pabuccu EG, Gursay AY, Yüce E, Tore HF, et al. Electrocardiographic P-Wave duration, QT interval, T peak to End Interval and Tp-e/QT Ratio in Pregnancy With Respect to Trimesters. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016 Mar;21(2):169-74.



Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Cardiologia Fetal, Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto – 2020

Position Statement on Indications for Echocardiography in Fetal and Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease of the Adult – 2020

Realização: Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade de Imágenes Cardiovasculares de 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

Editora Coordenadora: Samira Saady Morhy

Coeditores: Silvio Henrique Barberato, Carlos Eduardo Rochitte, Marcelo Luiz Campos Vieira

Autores do Posicionamento: Samira Saady Morhy,¹ Silvio Henrique Barberato,^{2,3} Alessandro Cavalcanti Lianza,^{1,4,5} Andressa Mussi Soares,⁶ Gabriela Nunes Leal,^{1,4,5,7} Ivan Romero Rivera,⁸ Marcia Ferreira Alves Barberato,² Vitor Guerra,⁹ Zilma Verçosa de Sá Ribeiro,^{10,11} Ricardo Pignatelli,¹² Carlos Eduardo Rochitte,¹³ Marcelo Luiz Campos Vieira^{1,13}

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brasil

Cardioeco – Centro de Diagnóstico Cardiovascular,² Curitiba, PR – Brasil

Quanta Diagnóstico e Terapia,³ Curitiba, PR – Brasil

Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP),⁴ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim e Clínica CORImagem,⁶ Cachoeiro de Itapemirim, ES – Brasil

Hospital e Maternidade São Luiz Itaim,⁷ São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Maceió,⁸ AL – Brasil

The Hospital for Sick Children,⁹ Toronto – Canadá

Hospital Português,¹⁰ Salvador, BA – Brasil

Hospital Aliança,¹¹ Salvador, BA – Brasil

Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine,¹² Houston, Texas – EUA

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor, FMUSP),¹³ São Paulo, SP – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como:

Morhy SS, Barberato SH, Lianza AC, Soares AM, Leal GN, Rivera IR, et al. Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Cardiologia Fetal, Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):987-1005

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

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Cardiologia Fetal, Pediátrica e Cardiopatias Congênicas do Adulto – 2020

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador do Posicionamento:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados ao posicionamento em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao posicionamento em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alessandro Cavalcanti Lianza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Andressa Mussi Soares	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Eduardo Rochitte	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gabriela Nunes Leal	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ivan Romero Rivera	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Luiz Campos Vieira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	No
Marcia Ferreira Alves Barberato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ricardo Pignatelli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Samira Saady Morhy	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Silvio Henrique Barberato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Vitor C. Guerra	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Zilma Verçosa de Sá Ribeiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Sumário

1. Introdução.....	989
2. Ecocardiografia Fetal	989
3. Ecocardiografia no Recém-nascido	990
4. Ecocardiografia em Lactentes, Crianças e Adolescentes	990
5. Ecocardiografia Pediátrica nas Cardiopatias Adquiridas	993
6. Ecocardiografia em Adultos com Cardiopatia Congênita	993
7. Ecocardiografia Transesofágica em Cardiologia Pediátrica.....	993
7.1. Ecocardiografia Transesofágica como Ferramenta Diagnóstica	994
7.2. Ecocardiografia Transesofágica no Intraoperatório	994
7.3. Ecocardiografia Transesofágica na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ...	994
7.4. Ecocardiografia Transesofágica no Laboratório de Hemodinâmica.....	994
8. Ecocardiografia sob Estresse em Cardiologia Pediátrica.....	996
9. Ecocardiografia Tridimensional	996
10. Estudo da Deformação Miocárdica em Pacientes Pediátricos ..	998
10.1. Strain Ventricular em Cardiopatias Adquiridas na Infância	999
10.2. Strain Ventricular em Cardiopatias Congênitas	1000
10.3. Strain Atrial Direito e Esquerdo em Pediatria	1001
10.4. Perspectivas de Utilização do Strain Ventricular no Feto.....	1001
Referências	1001

1. Introdução

De acordo com as “Normas para Elaboração de Diretrizes, Posicionamentos e Normatizações” sancionadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, este documento foi escrito para atualizar as indicações da ecocardiografia em cardiologia fetal, pediátrica e cardiopatias congênitas do adulto, e complementa o posicionamento sobre indicações da ecocardiografia em adultos, recentemente publicado.¹ Tal posicionamento não pretende ser uma ampla revisão da ecocardiografia em cardiopatias congênitas, mas sim um guia básico indispensável para amparar a tomada de decisão clínica racional do médico que solicita o exame. Embora leve em consideração os significativos avanços tecnológicos recentes da ecocardiografia, sua finalidade não é descrever com detalhes os métodos ecocardiográficos, mas resumir de forma clara e concisa as principais situações em que a ecocardiografia traz benefício para o diagnóstico e/ou a orientação terapêutica nesses grupos de pacientes. Optou-se, neste manuscrito, por destacar a classe da indicação (grau de recomendação), conforme a descrição a seguir:

- Classe I: condições para as quais há evidências conclusivas ou, na sua falta, consenso geral de que o exame é útil e seguro.
- Classe II: condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre utilidade e/ou segurança do exame.
- Classe IIa: evidências ou opiniões favoráveis ao exame. A maioria dos especialistas aprova.
- Classe IIb: utilidade e/ou segurança menos bem estabelecidas, havendo opiniões divergentes.

- Classe III: condições para as quais há evidências ou consenso de que o exame não é útil e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Em adição, foi descrito também o nível de evidência:

- A: diversos estudos clínicos randomizados concordantes ou metanálises robustas.
- B: dados de metanálises menos robustas ou estudo clínico randomizado único ou estudos observacionais.
- C: opinião de especialistas.

Assim, convencionou-se que, em todas as tabelas com recomendação do emprego da ecocardiografia nos diferentes cenários clínicos, constam as colunas com classe de indicação e nível de evidência

2. Ecocardiografia Fetal

A incidência da cardiopatia congênita é estimada entre 6-12/1.000 nascidos vivos;^{2,3} entretanto, estima-se que sua prevalência na vida fetal seja maior. Vários fatores estão associados ao aumento do risco de cardiopatia congênita em fetos, como os fatores familiares, condições maternas e fetais. A ecocardiografia fetal é a principal ferramenta para o diagnóstico detalhado das patologias cardíacas, desde o final do primeiro trimestre até o termo. O período para realização da ecocardiografia fetal é determinado por múltiplos fatores, tais como o motivo de sua indicação e a idade gestacional na qual a alteração cardíaca e/ou extracardíaca foi detectada. A ecocardiografia no rastreamento de gestação de risco deve ser feita a partir de 18 a 22 semanas de gestação. Lembrando que esse rastreamento inicial pode não identificar lesões evolutivas⁴ e arritmias.^{5,6} Portanto, achados anômalos na rotina obstétrica devem ser prontamente encaminhados para nova ecocardiografia fetal.

O ecocardiograma fetal pode ser realizado em idades gestacionais mais precoces, incluindo o final do primeiro e o início do segundo trimestre, geralmente em gestações de alto risco para cardiopatias congênitas, principalmente na presença de translucência nucal aumentada no ultrassom morfológico do primeiro trimestre.^{7,8} Ecocardiograma fetal transabdominal permite a visualização adequada das estruturas cardíacas na maioria das gestações entre 13 a 14 semanas, permitindo detecção de anomalias. No entanto, o ecocardiograma transvaginal é necessário se a realização do exame for antes de 13 semanas, devido ao tamanho reduzido das estruturas cardíacas e da distância entre o feto e a parede abdominal da mãe.^{7,8} Quando o ecocardiograma fetal é realizado antes de 18 semanas, o exame deve ser repetido entre 18 a 22 semanas de gestação, devido à limitação de resolução de imagem, podendo não diagnosticar algumas lesões cardíacas, e também ao potencial de progressão de lesões não detectadas em idade gestacional precoce.⁷⁻⁹

O período e a frequência do ecocardiograma devem ser guiados por: gravidade da lesão, sinais de insuficiência cardíaca, mecanismos de progressão e avaliação para o manejo perinatal.

As recomendações para a ecocardiografia fetal estão listadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Recomendações para ecocardiografia fetal com perfil de gestação de risco elevado⁵⁻⁹

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
DM pré-gestacional	I	A
DMG diagnosticada no primeiro trimestre	II	B
Fenilcetonúria materna	I	A
Anticorpos maternos SSA/SSB	Ila	B
Medicações maternas:		
Inibidores ECA	Ila	B
Ácido retinoico	I	B
AINH no terceiro trimestre	I	A
Infecção materna por rubéola no primeiro trimestre	I	C
Infecção materna com suspeita de miocardite/pericardite	I	C
Reprodução assistida	Ila	A
Cardiopatias congênitas em parente de primeiro grau	I	B
Cardiopatias com herança mendeliana em parente de primeiro ou segundo grau	I	C
Suspeita de cardiopatia no ultrassom obstétrico	I	B
Anomalia extracardíaca fetal	I	B
Feto com alteração cromossômica	I	C
Feto com taquicardia ou bradicardia ou batimentos irregulares frequentes	I	C
TN > 95%	I	A
Gemelaridade monocoriônica	I	A
Feto com hidropisia ou derrames	I	B

AINH: anti-inflamatórios não hormonais; DM: diabetes melito; DMG: diabetes melito gestacional; ECA: enzima conversora de angiotensina; TN: translucência nucal. Adaptada de Donafrio et al.⁷

Tabela 2 – Recomendações para ecocardiografia fetal com perfil de gestação de risco baixo⁵⁻⁹

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Medicações maternas:		
Anticonvulsivante		
Lítio	IIb	B
Vitamina A		
Inibidores de serotonina		
AINH no primeiro e segundo trimestre		
Cardiopatias em parentes de segundo grau	IIb	B
Alterações do cordão umbilical e placenta	IIb	C
Alteração venosa intra-abdominal fetal	IIb	C

AINH: anti-inflamatórios não hormonais. Adaptada de Donafrio et al.⁷

3. Ecocardiografia no Recém-nascido

Os recém-nascidos deixam uma situação de circulação em paralelo com baixa resistência vascular sistêmica e alta resistência vascular pulmonar na vida fetal para uma circulação em série, em que o débito cardíaco de ambos os ventrículos deve ser igual, na presença de uma alta resistência vascular sistêmica. Essas mudanças circulatórias que ocorrem após o nascimento podem demorar de dias a semanas para se completarem, principalmente nos prematuros, por causa de uma inabilidade de as comunicações presentes na vida fetal se fecharem prontamente. Assim, a persistência do canal arterial (PCA), a persistência de altas pressões pulmonares e a incapacidade do miocárdio imaturo de bombear sangue contra uma resistência vascular sistêmica, repentinamente alta, podem levar a uma redução transitória do fluxo sanguíneo sistêmico e alterar a hemodinâmica desses pacientes.⁹ Além disso, a presença de anomalias cardíacas estruturais ou de alterações extracardíacas, como sepse ou hérnia diafragmática, é tolerada de forma diferente nessa faixa etária.¹⁰

A fisiologia transitória da circulação cardiovascular no período neonatal faz com que esses pacientes precisem ser avaliados como um grupo à parte.

As razões mais comuns para realização do ecocardiograma no período neonatal são para reconhecer ou excluir doenças cardíacas congênitas estruturais em pacientes com: sopro cardíaco, alteração do teste do coraçãozinho,¹¹ pacientes em choque, hipoxêmicos, em insuficiência respiratória ou com múltiplas malformações. Seguidas pelas anomalias funcionais, como avaliação da persistência do canal arterial, da hemodinâmica pulmonar e da função cardíaca (ver Tabela 2).

A avaliação ecocardiográfica de pacientes internados em unidades de terapia intensiva neonatal se justifica, inclusive de forma evolutiva, como um fator de mudanças específicas no manejo clínico do neonato.

As recomendações para a ecocardiografia em recém-nascidos estão listadas na Tabela 3.

4. Ecocardiografia em Lactentes, Crianças e Adolescentes

Por ser um método não invasivo e prover informações anatômicas, hemodinâmicas e fisiológicas dos corações pediátricos, o ecocardiograma é o principal método diagnóstico para avaliação inicial das cardiopatias congênitas ou adquiridas em lactentes, crianças e adolescentes.

Crianças com doenças cardíacas representam um grupo variado de pacientes, frequentemente caracterizado por malformação anatômica complexa, que necessitam de seguimento durante toda a vida. Assim, estudos seriados podem ser indicados para monitoramento de função valvar, crescimento de estruturas cardiovasculares, função ventricular e seguimento de intervenções medicamentosas ou cirúrgicas.^{9,16-18}

Sinais e sintomas como cianose, déficit de crescimento, dor torácica induzida por exercício, síncope, desconforto respiratório, sopros, insuficiência cardíaca, alteração de pulsos e cardiomegalia podem sugerir doença cardíaca estrutural.

Posicionamento

Tabela 3 – Recomendações para ecocardiografia em recém-nascidos^{9,11-15}

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Sopro cardíaco patológico ou outras anormalidades na ausculta cardíaca	I	C
Cianose central, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, desconforto respiratório	I	A
Assimetria de pulsos e/ou gradiente de pressão arterial entre membros superiores e inferiores	I	A
Cardiomegalia ao exame radiológico de tórax ou encontros anormais sugestivos de doença cardíaca	I	A
Síndromes associadas à doença cardiovascular	I	B
Anomalias extracardíacas	I	B
Anomalia da posição cardíaca ou do situs	I	B
Ecocardiograma fetal e/ou obstétrico alterado ou duvidoso para malformação cardíaca	I	C
Cirurgia cardíaca corretiva ou paliativa	I	B
História de hidropisia fetal	I	B
Suspeita clínica de canal arterial patente	I	A
Avaliação do significado hemodinâmico do PCA, seguimento dos efeitos da terapêutica	I	A
Avaliação evolutiva do neonato submetido à cirurgia para fechamento de canal arterial com instabilidade hemodinâmica	I	A
Asfixia perinatal com alteração hemodinâmica e/ou alteração de biomarcadores	I	A
Suspeita de hipertensão pulmonar	I	A
Avaliação evolutiva da hipertensão pulmonar em tratamento medicamentoso	I	A
Hipotensão	I	A
Avaliação da posição das cânulas do suporte de vida extracorpóreo, manutenção e desmame da ECMO	I	A
Doença sistêmica materna associada à conhecida anomalia neonatal	Ila	B
Infecção materna durante a gestação ou parto com potencial sequela cardíaca fetal ou neonatal	Ila	B
Diabetes materna sem ecocardiograma fetal ou com ecocardiograma fetal normal	Ilb	B
Fenilcetonúria materna	I	A
Disfunção autoimune materna	Ila	B
Exposição materna a teratógenos	Ila	B
Dificuldade de crescimento na ausência de anormalidades clínicas definidas	Ila	C
História de ritmo cardíaco ectópico fetal não sustentado, na ausência de arritmia após o parto	III	C
Acrocianose com saturação normal pelo oxímetro de pulso nas extremidades superiores e inferiores	III	C
Avaliação morfológica e funcional no pós-operatório de cirurgia cardíaca	I	B
Avaliar derrame pericárdico e impacto hemodinâmico e guiar procedimentos intervencionistas	I	A
Identificar posição do cateter venoso central e suas complicações (trombose e infecção)	I	A

ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; PCA: persistência do canal arterial.

Tabela 4 – Recomendações para ecocardiografia em lactentes, crianças e adolescentes^{9,12,16-18}

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Sopro patológico ou outra evidência de anormalidade cardíaca	I	C
Anomalia da posição cardíaca ou do situs	I	B
Cardiomegalia ao exame radiológico de tórax ou encontros anormais sugestivos de doença cardíaca	I	B
Alteração ao eletrocardiograma	I	B
Avaliação pré-operatória imediata de cirurgia cardíaca	I	C
Mudança no quadro clínico de paciente com cardiopatia conhecida	I	B
Avaliação morfológica e funcional no pós-operatório de cirurgia cardíaca	I	C
História familiar de doença cardíaca transmitida geneticamente	I	B
Doença neuromuscular com envolvimento miocárdico	I	B
Sinais e sintomas de endocardite infecciosa	I	A
Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca	I	A
Palpitações sem outros sintomas, história familiar benigna e eletrocardiograma normal	IIb	C
Palpitações com história familiar de arritmia, morte súbita, cardiomiopatia.	I	B
Palpitações em paciente com cardiomiopatia conhecida	I	B
Palpitações com eletrocardiograma anormal ou canalopatia conhecida	IIa	C
Assimetria de pulsos periféricos	I	A
Síndrome associada com doença cardiovascular; genótipo positivo para cardiomiopatia; anomalia cromossômica associada à doença cardiovascular	I	B
Determinação do momento adequado para tratamento clínico ou cirúrgico em pacientes com cardiopatia conhecida	I	B
Seleção, implantação, patência e monitoramento de dispositivos endovasculares.	I	A
Identificação de shunts intracardíacos e intravasculares antes, durante e após cateterismo cardíaco intervencionista percutâneo	I	A
Febre prolongada, sem causa aparente, em paciente com cardiopatia congênita	I	A
Sopro funcional em paciente assintomático	IIb	C
Retardo do crescimento na ausência de anormalidade clínica definida	IIb	C
Dor torácica atípica, identificada como origem musculoesquelética em paciente assintomático	III	
Síncope com eletrocardiograma anormal, síncope ao exercício	I	A
Síncope com história familiar de cardiomiopatia ou morte súbita	I	A
Síncope neurocardiogênica (vasovagal)	IIa	C
Dor torácica ao esforço ou dor torácica em repouso com eletrocardiograma anormal	I	B
Dor torácica associada à febre ou uso de drogas ilícitas	IIa	B
Sopro inocente presumível com sinais e sintomas de doença cardíaca	I	C
Cianose central	I	A
Deformidade da parede torácica e escoliose pré-operatória	IIb	C
Início, manutenção e desmame do suporte de vida extracorpóreo	I	B
Ecocardiograma normal prévio com mudança no estado cardiovascular e/ou nova história familiar sugestiva de doença cardíaca hereditária	IIa	C
Biomarcadores cardíacos anormais	I	B
Hemoglobinopatias	I	B
Doenças do tecido conectivo (Marfan, Loeys, Dietz e outras)	I	B
Distrofia muscular	I	B
Doenças autoimunes	I	B
Hipertensão arterial	I	A
Acidente vascular encefálico	I	B
Doença metabólica, mitocondrial ou de depósito	I	B
História familiar de doença cardiovascular: morte súbita antes dos 50 anos de idade, doenças do tecido conectivo (Marfan ou síndrome de Loeys Dietz), hipertensão arterial idiopática	IIa	C
História familiar de doença cardiovascular: cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada não isquêmica, hipertensão arterial pulmonar hereditária	IIa	B

Posicionamento

Além disso, o ecocardiograma pode ser indicado mesmo sem quadro clínico específico em pacientes com história familiar de doença cardíaca hereditária, síndromes genéticas associadas à cardiopatia estrutural, exames complementares alterados (ecocardiografia fetal, radiografia de tórax e eletrocardiograma).

Pacientes com arritmias podem ter cardiopatia estrutural, como transposição corrigida das grandes artérias e anomalia de Ebstein, tumores cardíacos e cardiomiopatias. As arritmias sustentadas e o uso de medicações antiarrítmicas podem levar à alteração na função miocárdica, sendo importante a realização do ecocardiograma no manejo clínico desses pacientes.

As recomendações para a ecocardiografia em lactentes, crianças e adolescentes estão listadas na Tabela 4.

5. Ecocardiografia Pediátrica nas Cardiopatias Adquiridas

As cardiopatias adquiridas ocorrem principalmente em doenças sistêmicas associadas a processos inflamatórios, doenças renais, uso de quimioterápicos cardiotoxícos, doença parenquimatosa pulmonar e após transplante cardíaco.

O acometimento miocárdico pode ocorrer em várias condições, tais como doenças inflamatórias sistêmicas (principalmente naquelas com curso mais agressivo como lúpus eritematoso sistêmico juvenil, artrite idiopática juvenil e febre reumática).¹⁹⁻²² Durante a realização de quimioterapia cardiotoxica (principalmente os antracíclicos) e radioterapia em região mediastinal, o ecocardiograma está indicado antes, durante e após o tratamento, com intuito de indicar medidas cardioprotetoras e até mesmo mudar a terapêutica em alguns casos.²³

Nos pacientes nefropatas crônicos/hipertensos e/ou dialíticos, o ecocardiograma fornece informações preciosas ao clínico no que diz respeito à geometria ventricular, função sistólica/diastólica e volêmica. Isso, muitas vezes, orienta a mudança do esquema de diálise, assim como introdução ou troca de anti-hipertensivos e de fármacos vasoativos.²⁴

Nos pacientes pneumopatas, o ecocardiograma viabiliza não apenas a estimativa de pressões pulmonares, mas também a avaliação do desempenho ventricular direito, que guarda importante correlação com o prognóstico clínico.²⁵⁻²⁷

Em crianças e adolescentes com AIDS, o ecocardiograma é utilizado para investigação de acometimento cardíaco direto pelo vírus, que podem causar miocardiopatia dilatada, hipertensão pulmonar e até hipertrofia ventricular, além dos efeitos de doenças oportunistas e/ou efeitos colaterais das medicações utilizadas.²⁸

Com o número crescente de insuficiência cardíaca final em crianças, faz-se necessária avaliação pré e pós-transplante cardíaco e/ou cardiopulmonar²⁹ além de auxiliar na tomada de decisão para introdução/retirada de suporte cardiovascular.³⁰

As recomendações para a ecocardiografia em recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes com cardiopatia adquirida estão listadas na Tabela 5.

6. Ecocardiografia em Adultos com Cardiopatia Congênita

A cardiologia pediátrica experimentou notáveis avanços nos últimos 30 anos, tanto no aspecto diagnóstico com o

advento da ecocardiografia quanto no tratamento de correção das cardiopatias, inicialmente cirúrgico e posteriormente por técnica percutânea na sala de hemodinâmica. Dados recentes indicam que, em 2010, a população estimada de adultos com cardiopatia congênita nos EUA era de 1,4 milhão de pacientes³⁰ Esta população apresenta problemas relacionados com defeitos residuais, novos defeitos adquiridos, como o refluxo pulmonar após correção definitiva de tetralogia de Fallot, ou obstruções após cirurgia de Jatene, arritmias, insuficiência cardíaca, doença adquirida do adulto, endocardite infecciosa ou indicação de transplante cardíaco. Muitos sobrevivem com cirurgias paliativas que podem ou não precisar de correção definitiva, como Senning, Mustard, Rastelli, Glenn ou Fontan, que trazem novas complicações implícitas no método cirúrgico adotado e, ainda, muitos pacientes apresentam-se pela primeira vez, sem diagnóstico prévio da cardiopatia.³²⁻³⁵

Não há dúvida de que a ecocardiografia transtorácica bidimensional tem papel importante no diagnóstico e no acompanhamento dessas malformações.³⁶ Avanços recentes como a ecocardiografia 3D mostraram superioridade na determinação de volumes e até mesmo da função ventricular, principalmente em malformações complexas como aquelas que apresentam fisiologia univentricular ou na avaliação do ventrículo direito, devendo ser empregadas sempre que houver disponibilidade e pessoal treinado para o seu uso.³⁷ Ainda, a orientação cirúrgica da imagem em 3D permite melhor compreensão quando apresentadas ao cirurgião, o que possibilita um melhor planejamento cirúrgico. Da mesma forma, novas técnicas para a avaliação da função diastólica e da função segmentar como Doppler tecidual, *strain* ou *strain rate* podem ser de grande utilidade, principalmente nas condições com fisiologia univentricular ou naquelas com deformação das câmaras cardíacas, principalmente do ventrículo direito³⁸ (ver nos itens 9 e 10).

A principal limitação da ecocardiografia na avaliação de adultos com cardiopatia congênita é a inadequada janela transtorácica em pacientes com cirurgia cardíaca prévia ou deformidades da parede torácica, assim como a ecocardiografia não é adequada na avaliação do arco aórtico, das artérias coronárias, das artérias pulmonares e dos vasos colaterais. Nessas situações, a ecocardiografia transesofágica, angiotomografia e a ressonância magnética (RM) são extremamente úteis.

As recomendações para a ecocardiografia em adultos com cardiopatias congênitas estão listadas na Tabela 6.

7. Ecocardiografia Transesofágica em Cardiologia Pediátrica

O ecocardiograma transesofágico (ETE) constitui uma via de acesso alternativa, por meio do uso de transdutores especiais, que fornece maior definição das estruturas cardíacas, aumentando as possibilidades diagnósticas do método.

É particularmente importante na definição de estruturas anatômicas complexas e anormalidades funcionais, nem sempre passíveis de avaliação pela ecocardiografia transtorácica isolada.

Tabela 5 – Recomendações para ecocardiografia em recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes com cardiopatia adquirida^{9,16-31}

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Avaliação inicial e reavaliações de pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de síndrome de Kawasaki, arterite de Takayasu, miopericardites, AIDS e febre reumática	I	B
Pós-transplante cardíaco ou cardiopulmonar	I	B
Avaliação inicial e reavaliações de pacientes em uso de quimioterápicos cardiotoxícos e com radioterapia mediastinal	I	B
Avaliação inicial e reavaliações em pacientes com doença miocárdica	I	C
Doença renal grave e/ou hipertensão arterial sistêmica para avaliação de acometimento cardíaco	I	B
Avaliação de doadores para transplante cardíaco	I	C
Hipertensão arterial pulmonar	I	A
Avaliação evolutiva da hipertensão arterial pulmonar em terapia medicamentosa ou cirúrgica	I	B
Início ou suspensão de suporte cardiopulmonar extracorpóreo	I	C
Evento tromboembólico	I	C
Sepse, insuficiência cardíaca direita ou cianose em paciente com cateter venoso	I	B
Embolização sistêmica ou pulmonar em paciente com fluxo direita-esquerda e cateter venoso	I	C
Síndrome de veia cava superior em paciente com cateter venoso	I	C
Doença hepática	IIa	C
Obesidade com outros fatores de risco cardiovasculares ou apneia obstrutiva do sono	IIa	C
Sepse	IIa	B
Fibrose cística sem evidência de <i>cor pulmonale</i>	IIa	C
Acompanhamento de pacientes após febre reumática sem evidência de envolvimento cardíaco	IIb	C
Avaliação cardíaca após pericardite sem evidências de pericardite recorrente ou pericardite crônica	IIb	C
Febre em paciente com cateter venoso sem evidências de embolização sistêmica ou pulmonar	IIb	C
Avaliação de rotina para participação em esportes competitivos em pacientes com exame cardiovascular normal	IIb	C
Acompanhamento tardio de síndrome de Kawasaki sem evidências de anormalidades coronarianas na fase aguda	III	C
Avaliação de rotina em paciente assintomático com cateter venoso	III	C

Com os avanços tecnológicos e miniaturização das sondas, a adoção do ETE vem se ampliando no campo da cardiologia pediátrica, podendo oferecer importantes informações para os pacientes desde a faixa etária neonatal até adolescentes e adultos, tanto no diagnóstico, na avaliação intraoperatória, no pós-operatório imediato e tardio e na unidade de terapia intensiva quanto no laboratório de hemodinâmica, auxiliando a realização de procedimentos intervencionistas.

7.1. Ecocardiografia Transesofágica como Ferramenta Diagnóstica

O ETE deve ser adotado para melhor definição diagnóstica da cardiopatia, nas situações em que é necessária melhor avaliação anatômica em algumas cardiopatias congênicas específicas, na maioria das vezes em adultos, visto que a qualidade da imagem em crianças é geralmente boa ao exame transtorácico (Tabela 7).

7.2. Ecocardiografia Transesofágica no Intraoperatório

O grande impacto da ecocardiografia transesofágica na sala cirúrgica é a detecção de defeitos residuais importantes que muitas vezes não são suspeitados. Vários autores têm

demonstrado retorno à circulação extracorpórea para revisão cirúrgica após a realização do ETE intraoperatório com taxas variando de 6 a 11,4% dos casos, nas diferentes séries avaliadas.⁴⁶

As indicações de ETE intraoperatório para cardiopatias congênicas estão listadas na Tabela 8.

7.3. Ecocardiografia Transesofágica na Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

A definição das imagens pelo ETT no pós-operatório imediato pode estar prejudicada pela presença de drenos, curativos, telas e ventilação mecânica, sendo necessária a adoção do ETE, que pode fornecer informações anatômicas (lesões residuais) e hemodinâmicas importantes na condução clínica e na terapêutica dos pacientes (Tabela 9).

7.4. Ecocardiografia Transesofágica no Laboratório de Hemodinâmica

O ETE auxilia a intervenção hemodinâmica detalhando o diagnóstico em diversas cardiopatias, monitorando o procedimento, além de fornecer informações anatômicas do resultado e de eventuais lesões residuais⁴⁷ (Tabela 10).

Posicionamento

Tabela 6 – Recomendações para a ecocardiografia em adultos com cardiopatias congênicas^{9,29,36,38-44}

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Avaliação estrutural e funcional inicial na suspeita de cardiopatia congênita evidenciada por sopro, cianose, insaturação arterial, anormalidade ao eletrocardiograma ou radiografia de tórax	I	C
Mudança no quadro clínico em paciente com cardiopatia congênita conhecida, operada ou não	I	C
Dúvidas do diagnóstico original ou anormalidades estruturais ou hemodinâmicas não esclarecidas em paciente com cardiopatia congênita conhecida	I	C
Acompanhamento de pacientes com comunicação interventricular para avaliação de modificações morfológicas evolutivas	I	C
Acompanhamento periódico de pacientes com cardiopatia congênita, operada ou não, nos quais é necessária a avaliação da função contrátil, valvar e de condutos	I	C
Acompanhamento anual em pacientes no pós-operatório de correção total, parcial ou paliativa, com defeitos residuais e sequelas que possam comprometer a evolução clínica do paciente	I	C
Identificação da origem e curso inicial das artérias coronárias	I	C
Avaliação da síncope pós-exercício não explicada para definição diagnóstica inicial	I	C
Avaliação de lesão aórtica em pacientes com suspeita ou confirmação de síndrome de Marfan para avaliação seriada da aorta e/ou da valva mitral	I	C
Exames periódicos em pacientes operados de PCA, CIA, CIV, coarctação aórtica ou valva aórtica bicúspide, sem defeito residual e sem mudanças na condição clínica	III	C
Acompanhamento de pacientes com cardiopatias sem significado hemodinâmico e sem mudança na condição clínica	III	C
Avaliação de lesões do arco aórtico, artérias pulmonares e colaterais, cuja anatomia é melhor definida por outros métodos de diagnóstico	III	C
Avaliação periódica de malformação cardíaca sem alteração no exame físico, na condição clínica do paciente ou em outros exames como eletrocardiograma e radiografia de tórax	III	C
CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular; PCA: persistência do canal arterial.	III	C

Tabela 7 – Recomendações para a ecocardiografia transesofágica como ferramenta diagnóstica^{9,45}

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Confirmação ou exclusão de uma suspeita diagnóstica clínica relevante não demonstrada pelo ETT	I	A
Informações anatômicas e hemodinâmicas insuficientes pelo ETE, principalmente em crianças com deformidades torácicas ou com obesidade e em adultos com cardiopatias congênicas	I	A
Avaliação de forame oval patente (FOP) como possível etiologia de eventos embólicos centrais ou periféricos em pacientes jovens (< 60 anos), com contraste salino agitado para determinar a possibilidade de fluxo direita-esquerda. Avaliar fatores de risco do FOP para AVE/AIT*: aneurisma de septo interatrial, passagem de um número > 30 microbolhas do átrio direito para o átrio esquerdo, túnel do FOP > 10 mm e valva de Eustáquio proeminente	I	A
Na avaliação de forame oval patente pré-implante de marca-passo transvenoso	I	A
Classificação, dimensão e localização do defeito septal atrial, principalmente em pacientes adultos e naqueles com definição transtorácica inadequada para seleção de possíveis candidatos à oclusão percutânea e escolha da prótese.	I	A
Avaliação de dissecação da aorta nas síndromes de Marfan, Ehlers-Danlos, Turner e na coarctação de aorta	I	A
Avaliação da aorta na arterite de Takayasu	I	A
Avaliação dos tubos intra ou extracardíacos no pós-operatório de cirurgia de Senning, Mustard ou Fontan	I	A
Na avaliação de trombos, massas, vegetações, abscessos e próteses	I	A
Na determinação do grau e mecanismos de refluxo valvar mitral para auxiliar reparo cirúrgico ou percutâneo (Mitraclip)	I	B

AVE/AIT: acidente vascular encefálico/ataque isquêmico transitório; ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico.

Tabela 8 – Recomendações para a ecocardiografia transesofágica no intraoperatório^{9,45-46}

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Avaliação perioperatória da anatomia e da função cardíaca	I	A
Monitoramento de procedimentos cirúrgicos com riscos de fluxos anormais, refluxos valvares, obstruções residuais ou disfunção miocárdica ventricular	I	A
Cirurgias minimamente invasivas, guiadas por vídeo e procedimentos híbridos	I	A

Tabela 9 – Recomendações para a ecocardiografia transesofágica na UTI^{9,45}

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Avaliação de defeitos residuais, derrame pericárdico, função ventricular em pacientes com má qualidade de janela transtorácica	I	A
Monitoramento pós-operatório em paciente com esterno aberto	I	A

Tabela 10 – Recomendações para a ecocardiografia transesofágica no laboratório de hemodinâmica^{9,45,47}

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
No fechamento percutâneo de forame oval patente, comunicações interatriais e interventriculares	I	A
No fechamento de fenestrações em pós-operatório de cirurgia de Fontan	I	A
Nas dilatações das tunelizações das cirurgias de Senning e de Mustard	I	A
Nas estenoses de artérias pulmonares e de tubos com colocação de stents	IIb	B
Orientação na valvoplastia mitral e reparo valvar mitral percutâneo (Mitraclip)	I	A
Orientação nas valvoplastias pulmonar e aórtica	IIa	A
Implante de endopróteses aórticas para tratamento de aneurismas, dissecções, hematomas ou úlceras parietais da aorta torácica	I	A
Orientação do cateter na perfuração e dilatação percutânea de valvas atréscicas	I	A
Durante cateterismo intervencionista terapêutico para ablação por radiofrequência	I	A

8. Ecocardiografia sob Estresse em Cardiologia Pediátrica

A ecocardiografia sob estresse (físico ou farmacológico) é uma técnica bem estabelecida em adultos.^{48,49} Na faixa etária pediátrica, não temos ainda uma diretriz ou recomendação específica; no entanto, como na população adulta, a aplicação em crianças e adolescentes tem sido mais concentrada na pesquisa de doença isquêmica,⁵⁰⁻⁵⁶ mas está em expansão para outras áreas de aplicação não necessariamente isquêmica⁵⁵⁻⁶³ (Tabela 7).

Ambos os tipos de estresse, farmacológico e exercício, podem ser aplicados em crianças, com algumas peculiaridades.⁶⁴⁻⁶⁶ A dobutamina é o agente farmacológico mais comum e usado nos mesmos protocolos dos pacientes adultos. Em geral, em crianças abaixo de 8 anos de idade, recomenda-se sedação ou até mesmo anestesia. O exercício físico pode ser usado em crianças acima de 8 anos de idade que são cooperativas e com habilidades para se exercitar, em esteira ou bicicleta.⁶⁷

9. Ecocardiografia Tridimensional

A ecocardiografia tridimensional (3D) tem sido incorporada na prática clínica, adicionando informações ao ecocardiograma bidimensional (2D), principalmente para a abordagem dos defeitos congênitos nos quais a visão tridimensional oferece uma visão muito próxima dos planos anatômicos e cirúrgicos.⁶⁸ Esse mesmo conceito se aplica aos procedimentos feitos no laboratório de hemodinâmica, nos quais a visão tridimensional pode não só guiar os procedimentos, mas também avaliar de melhor forma a anatomia para adequar aos dispositivos usados. Avaliação dos volumes ventriculares e função também tem sido alvo da tecnologia 3D, principalmente por avaliar a geometria ventricular nas mais diversas formas nos defeitos congênitos, incluindo os corações univentriculares.^{69,70} A avaliação das valvas atrioventriculares é possível não só do ponto de vista do detalhamento anatômico, incluindo o aparelho subvalvar, como também a avaliação funcional da movimentação do anel valvar, interação entre o movimento dos folhetos valvares e cordas.⁷¹

Posicionamento

Quando se trata de paciente pediátrico, temos uma grande vantagem pela melhor janela acústica transtorácica, e, mais recentemente, houve um avanço no desenvolvimento de transdutores com um *foot print* menor e com frequência mais alta (2 a 8 Mhz). Entretanto, ainda não temos a mesma qualidade de imagem quando se usa a combinação 2D-3D com o mesmo transdutor, principalmente em pacientes pequenos. Outro grande desafio ainda a ser ultrapassado é o desenvolvimento do transdutor transesofágico pediátrico, o que limita o uso do ETE 3D em pacientes acima de 30 kg de acordo com as recomendações dos fabricantes. Em crianças pequenas, recomenda-se o uso de transdutores pediátricos com frequência mais alta, e também o ecocardiograma epicárdico, nos casos realizados no intraoperatório. O ecocardiograma 3D transesofágico deve ser sempre considerado em pacientes maiores (geralmente acima de 30 kg) se o 3D transtorácico não oferecer informação suficiente para o planejamento cirúrgico ou intervenção.

Existe uma variedade de defeitos congênitos nos quais o ecocardiograma 3D pode adicionar informações sobre as mais diversas estruturas anatômicas, incluindo septos atrial e ventricular, as valvas semilunares e atrioventriculares, assim como as vias de saída. Como tem havido um progresso tecnológico, a aplicação está se estendendo à medida que ocorre esse progresso e adequação para população pediátrica. Atualmente, o uso baseia-se mais na necessidade clínica de informações adicionais do que em estudos randomizados sobre a vantagem do 3D sobre o 2D. Portanto, é individualizado e de acordo com o perfil do laboratório de imagem ou hospital adotar a tecnologia para lesões específicas.

As lesões valvares e os defeitos septais isolados são as principais indicações; contudo, em situações em que há concomitante anomalia de conexão ventriculoarterial, como nas duplas vias de saída do ventrículo direito, a posição e o tamanho da comunicação interventricular podem ser melhor visualizados e demonstrados pelo ecocardiograma 3D.

De acordo com a área ou estrutura avaliada pelo ecocardiograma 3D transtorácico e/ou transesofágico, podemos ter informações relevantes que complementaríamos

aquelas obtidas pelo ecocardiograma 2D.⁷²⁻⁸³ As artérias pulmonares, a valva pulmonar e até mesmo a via de saída do ventrículo direito, assim como o arco aórtico, adicionam pouca informação quando avaliadas pelo 3D (Tabela 12).

O ecocardiograma 3D também adiciona informação no contexto de algumas cardiopatias congênitas específicas em que existem anomalias de conexão (atrioventricular ou ventriculoarterial)^{76,84-86} (Tabela 13).

A aplicação do ecocardiograma 3D na sala de hemodinâmica para fechamento de defeitos dos septos atrial e ventricular complementa as imagens 2D para delimitar as bordas dos defeitos e estruturas relacionadas,^{87,88} especificamente nas comunicações atriais tipo *Ostium Secundum*, que são muito bem demonstradas por imagem em tempo real pelo ecocardiograma 3D transesofágico. O fechamento das comunicações interventriculares por dispositivos percutâneos ou transmural também pode ser guiado pelo ecocardiograma 3D, principalmente para avaliar estruturas próximas, como, por exemplo, folhetos e/ou cordas da valva tricúspide. Existem outras aplicações na sala de hemodinâmica no qual o ecocardiograma 3D pode guiar os procedimentos: fechamento das fenestrações na cirurgia de Fontan, fistulas coronárias, rupturas do seio de Valsalva, regurgitação paravalvar, perfuração de septo e localização dos eletrodos no processo de ressincronização ventricular.⁸⁹⁻⁹⁴

Um dos grandes desafios em cardiopatias congênitas é a avaliação dos volumes e função ventricular, por razões intrínsecas dos defeitos congênitos (posição cardíaca, anomalias de conexão, material não contrátil e diferenças de pré-carga ventricular, entre outras). Os *softwares* disponíveis foram desenvolvidos a partir da geometria ventricular esquerda de corações normais, o que muitas vezes invalida as informações obtidas pelo 3D. Apesar de as medidas de volumes e fração de ejeção serem replicáveis, o ecocardiograma 3D tem mostrado valores menores que a RM na quantificação dos volumes, o que impede de substituir um pelo outro. Portanto, a aplicação clínica ainda tem sido dificultada por ausência de valores de normalidade na população pediátrica. Não se recomenda o uso dos *softwares* desenvolvidos para ventrículo esquerdo ou direito

Tabela 11 – Recomendações para ecocardiografia sob estresse em cardiologia pediátrica

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Pesquisa de insuficiência coronária em crianças pós-transplante cardíaco tardio	Ila	B
Avaliação tardia na doença de Kawasaki com alterações coronarianas na fase aguda	Ila	B
Pós-operatório de cirurgia de Jatene, pós-operatório de origem e trajetos anormais das artérias coronárias e fistulas coronário-cavitárias	Ila	B
Função ventricular nas miocardiopatias e nas insuficiências valvares mitral e aórtica	Ila	B
Rastreamento de disfunção ventricular em pacientes que recebem quimioterapia com antraciclina e no pós-transplante, a fim de avaliar função miocárdica durante o exercício	Ila	B
Pesquisa de insuficiência coronária em crianças com atresia pulmonar com septo ventricular íntegro, dislipidemia, diabetes melito insulino dependente, estenose aórtica supra valvar	Ilb	B
Avaliação do comportamento do gradiente de pressão em cardiomiopatia hipertrófica, estenoses valvares pulmonar e aórtica	Ilb	B
Avaliação da reserva miocárdica em pós-operatório tardio de cirurgias em plano atrial para transposição dos grandes vasos, avaliação do ventrículo direito em pós-operatório tardio de tetralogia de Fallot	Ilb	B

Tabela 12 – Informações adicionais do ecocardiograma 3D sobre estruturas anatômicas específicas e recomendações^{72-76,80-82,87,88,91}

Estrutura anatômica de interesse	Modalidade	Informações adicionais	Grau de recomendação	Nível de evidência
Septo interatrial	ETT/ETE	Dimensão, formato, localização do(s) defeito(s)	I – Defeitos complexos ou residuais II – Defeito central e único	B B
Valva tricúspide	ETT/ETE	Morfologia dos folhetos, aparelho subvalvar (cordas), localização dos jatos regurgitantes	I	B
Valva mitral	ETT/ETE	Morfologia dos folhetos, aparelho subvalvar (cordas), localização dos jatos regurgitantes	I	B
Septo interventricular	ETT/ETE	Dimensão, formato, localização do(s) defeito(s) complexo (s)	I	B
Via de saída do VE	ETT/ETE	Morfologia da obstrução subaórtica	I	B
Valva aórtica	ETT/ETE	Medida da valva aórtica, morfologia dos folhetos, mecanismo de regurgitação	I	B
Via de saída do VD	ETT/ETE	Morfologia e visualização do local de obstrução	III	C
Valva pulmonar	ETT	Morfologia	Ila	C

ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 13 – Informações adicionais do ecocardiograma 3D em defeitos congênitos e recomendações^{71,79,83-86}

Cardiopatia congênita	Modalidades	Informações adicionais	Grau de recomendação	Nível de evidência
DSAV	ETT/ETE	Dimensão do defeito atrial e/ou ventricular; morfologia dos folhetos e do aparelho subvalvar; avaliação do(s) jato(s) regurgitante(s); dimensões dos orifícios e ventrículos nos defeitos desbalanceados	I	B
Conexão AV discordante	ETT/ETE	Morfologia e função das valvas tricúspide e mitral, localização e dimensão da CIV associada; morfologia das vias de saída do VD e VE	I	B
TGA complexas	ETT/ETE	Morfologia e função das valvas tricúspide e mitral, localização e dimensão da CIV, anatomia das vias de saída do VD e VE nos casos de obstrução	I	B
Tetralogia de Fallot	ETT	Dimensão e localização da CIV e anatomia da via de saída do VD	III	C
Truncus Arteriosus	ETT/ETE	Morfologia da valva truncal*	III	C
Dupla via de saída do VD	ETT	Relação das valvas atrioventriculares, da posição e do tamanho da CIV com as grandes artérias	III	C

AV: atrioventricular; CIV: comunicação interventricular; DSAV: defeito do septo atrioventricular; ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico; TGA: transposição das grandes artérias. *Especificamente para avaliação da valva truncal em pacientes mais velhos.

normais em ventrículos congenitamente malformados até que novos softwares ou modelos tenham sido validados.^{70,95-97}

A recomendação geral para o uso do ecocardiograma 3D transtorácico em pediatria é que deve ser a de acordo com o tipo de paciente e com o perfil do laboratório de ecocardiograma e/ou hospital.

Existe o consenso de que o 3D é uma modalidade que complementa o ecocardiograma 2D, e não uma substituição, independentemente do tipo de lesão.

10. Estudo da Deformação Miocárdica em Pacientes Pediátricos

A deformação miocárdica (*strain*) vem se mostrando ferramenta útil na avaliação da função diastólica e sistólica, tanto em adultos como na população pediátrica.⁹⁸ O estudo

do *strain* miocárdico pelo *speckle-tracking* é um método independente do ângulo de insonação e apresenta baixa variação intra e interobservador, o que permite quantificar a função ventricular global e regional de forma mais acurada do que os métodos tradicionais, como Doppler tecidual, fração de encurtamento ou de ejeção.⁹⁹ Alguns estudos já demonstraram elevado valor prognóstico do *strain* obtido pelo *speckle-tracking*, reforçando sua utilidade tanto em patologias congênitas como adquiridas.¹⁰⁰

No entanto, o *strain* miocárdico está sujeito a variações fisiológicas causadas por idade, sexo, frequência cardíaca, pré-carga, pressão arterial e superfície corpórea, além do tipo de software utilizado para análise.¹⁰¹ Um esforço contínuo vem sendo feito no sentido de estabelecer valores normais de *strain* que possam ser utilizados como referência universal em pediatria, para que a avaliação da deformação miocárdica seja

Posicionamento

incorporada aos *guidelines* e comece a ser adotada na rotina clínica.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Por ora, o estudo da deformação miocárdica nas diversas doenças pediátricas tem grau de recomendação II e nível de evidência B.

10.1. Strain Ventricular em Cardiopatias Adquiridas na Infância

A avaliação do *strain* ventricular direito e esquerdo é particularmente útil em situações nas quais se pretende identificar disfunção sistólica e/ou diastólica em fase subclínica. As informações obtidas através da análise do *strain* possibilitam intervenção terapêutica oportuna em diversas doenças sistêmicas que cursam com acometimento miocárdico.

A detecção precoce de lesão miocárdica secundária ao uso de antracíclicos é uma das mais relevantes contribuições do estudo da deformação miocárdica até o momento, já tendo sido incorporada em protocolos de acompanhamento de pacientes oncológicos.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

Já foi demonstrada a correlação entre o grau de atividade inflamatória e os valores de *strain* e de *strain rate* sistólico e diastólico do VE em pacientes com doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico juvenil.²⁰

Outros trabalhos comprovaram a eficácia do *strain* obtido pela técnica de *speckle-tracking* na detecção de miocardite, não só de etiologia autoimune como também viral.^{109,110} O padrão de comprometimento regional do *strain* de VE, nos casos de miocardiopatia dilatada em crianças, influencia a evolução para óbito ou para transplante, como demonstrado por Forsha et al.,¹¹¹ Outra utilidade do *strain* nos casos de miocardiopatia dilatada é detectar dissincronia, identificando os casos que podem se beneficiar de terapia de ressincronização.¹¹¹

O estudo com *strain* pós-transplante cardíaco ortotópico em crianças pode identificar, com razoável sensibilidade e especificidade, os indivíduos que irão manifestar doença vascular do enxerto nos anos subsequentes.¹¹² Alguns relatos, incluindo pequeno número de crianças transplantadas, sugere associação entre a redução de *strain* segmentar e a presença de rejeição em biópsias endomiocárdicas, o que favorece a técnica como instrumento diagnóstico menos invasivo em um futuro próximo.¹¹³⁻¹¹⁵

Em pacientes jovens com distrofia muscular de Duchenne, estudos demonstraram redução significativa do *strain* longitudinal e radial das paredes inferolateral e anterolateral do VE, mesmo antes do comprometimento da fração de ejeção ou do surgimento de sintomas de insuficiência cardíaca.¹¹⁶ Vários trabalhos têm demonstrado melhora do desempenho cardiovascular e da sobrevida em 10 anos dos pacientes com Duchenne que passam a receber inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores já aos primeiros sinais ecocardiográficos de deterioração miocárdica, quando ainda são assintomáticos do ponto de vista cardiovascular.¹¹⁷

O estudo do *strain* miocárdico também tem contribuído para detecção de comprometimento miocárdico em doenças de depósito, como as mucopolissacaridoses (MPS)¹¹⁸ e a doença de Pompe.¹¹⁹ Trabalhos têm centrado atenção no

strain miocárdico como parâmetro de avaliação do impacto da reposição enzimática a longo prazo sobre a função ventricular dos portadores dessas doenças.¹²⁰

A análise do *strain* miocárdico também surge como uma possibilidade de diagnóstico precoce de inflamação miocárdica e disfunção ventricular nos casos de doença de Kawasaki.⁵¹ McCandless et al.¹²¹ evidenciaram redução do *strain* longitudinal de VE ao ecocardiograma inicial de pacientes com Kawasaki, que posteriormente vieram a desenvolver dilatação coronariana ou que mostraram resistência ao tratamento com imunoglobulina. Esses achados sugerem que o *strain* de VE pode vir a ser utilizado em breve como ferramenta de estratificação de risco em Kawasaki.¹²¹

Nos casos de disfunção miocárdica induzida por sepse pediátrica, o *strain* longitudinal e circunferencial do VE parecem já estar reduzidos em fases iniciais, a despeito da fração de ejeção ainda conservada.¹²²

Em pacientes adultos com insuficiência renal crônica (IRC), já foi comprovada a redução do *strain* longitudinal do VE, mesmo em estágios iniciais da doença e ainda com fração de ejeção preservada. Atribui-se o comprometimento precoce da deformação miocárdica à fibrose induzida por inflamação crônica e por toxinas urêmicas. Além disso, a disfunção endotelial que acompanha a IRC pode acarretar resposta vasodilatadora inadequada, causando isquemia em um ventrículo já hipertrófico. Achados semelhantes já foram documentados também em populações pediátricas, restando estabelecer se essa redução do *strain* longitudinal do VE pode ser utilizada como um preditor específico de morbidade e mortalidade em crianças com IRC.¹²³

Alterações cardiovasculares são comuns em indivíduos infectados pelo HIV, mas frequentemente são subdiagnosticadas e não tratadas, o que impacta na qualidade de vida e na mortalidade a longo prazo. São atribuídas tanto ao efeito direto do vírus quanto às medicações antirretrovirais sobre o miocárdio e a vasculatura. A disfunção sistólica sintomática é normalmente encontrada apenas nos casos mais avançados da síndrome de imunodeficiência adquirida.¹²⁴ Trabalhos mais recentes realizados em crianças e adultos jovens comprovaram comprometimento do *strain* longitudinal de VD e VE, ainda em pacientes assintomáticos e com fração de ejeção do VE normal. Diante desses resultados, Naami et al. sugeriram, em 2016, a incorporação do estudo da deformação miocárdica aos ecocardiogramas dos pacientes pediátricos com HIV, com o objetivo de identificar pacientes com disfunção subclínica e com maior risco cardiovascular.¹²⁵

Em um estudo que incluiu adolescentes e adultos jovens com talassemia submetidos a múltiplas transfusões, Chen et al.¹²⁶ identificaram correlação negativa entre a ferritina sérica e o *strain* longitudinal do VE. Além disso, mesmo após correção para sexo, idade, nível de ferritina sérica e índice de massa ventricular, o *strain* longitudinal de VE permaneceu como preditor independente de eventos adversos em pacientes talassêmicos, como insuficiência cardíaca, arritmias e óbito (HR: 6,05; $p = 0,033$).¹²⁷

Investigando crianças e adolescentes portadores de hipertensão pulmonar idiopática (HPI), Okumura et al. comprovaram o valor prognóstico da avaliação seriada do

strain longitudinal do VD na população pediátrica. Um valor de *strain* inferior a -14% ao ecocardiograma inicial identificou pacientes que evoluíram para transplante pulmonar ou óbito com 100% de sensibilidade e 54,5% de especificidade. Concluíram que a deformação miocárdica na HPI pediátrica é ferramenta mais sensível do que os parâmetros convencionais de avaliação da função do VD (TAPSE – do inglês *tricuspid annular plane systolic excursion*, FAC – do inglês *fractional area change*, velocidade da onda S tricúspide) para a detecção de pacientes com pior prognóstico.¹²⁷ Em publicação recente, Hooper et al.¹²⁸ comprovaram a utilidade do *strain* longitudinal de VD no seguimento clínico da HPI em crianças, demonstrando que os valores de *strain* apresentam excelente correlação com os valores de BNP – do inglês *B-type natriuretic peptide values*, no decorrer do tratamento com análogos da prostaciclina.¹³ A Tabela 14 apresenta graus de recomendação e níveis de evidência.

10.2. Strain Ventricular em Cardiopatias Congênicas

A análise do *strain* longitudinal do VD em posição subpulmonar provou-se factível e reproduzível na avaliação perioperatória de diferentes cardiopatias congênicas.¹²⁹ Entretanto, na presença de obstrução residual significativa no pós-operatório (PO), parâmetros de avaliação da função sistólica longitudinal do VD, tais como TAPSE, velocidade da onda S e *strain* de pico sistólico longitudinal, não apresentam adequada correlação com a fração de ejeção obtida pela RM. Em situações com estenose pulmonar residual ou uma combinação de estenose e insuficiência pulmonar, a hipertrofia do VD acarreta predomínio de fibras circunferenciais, alterando o padrão de deformação

dessa câmara, que habitualmente depende mais das fibras longitudinais.¹³⁰ Hayabuchi et al.¹³¹ avaliaram o *strain* de pico sistólico circunferencial da parede livre do VD ao corte subcostal, especificamente crianças portadoras de cardiopatias congênicas com sobrecarga pressórica ao VD. Dessa forma, encontraram melhor correlação entre os valores de *strain* e de fração de ejeção de VD.¹³¹ Trabalhos envolvendo crianças assintomáticas em pós-operatório tardio de tetralogia de Fallot (T4F) identificaram comprometimento do *strain* de pico sistólico longitudinal biventricular. Alguns autores encontraram correlação negativa entre o *strain* de pico sistólico longitudinal de VD e fração de ejeção do VD e fração de regurgitação pulmonar, ambas estimadas pela RM.¹³² Outros trabalhos documentaram correlação negativa entre o *strain* longitudinal do VE e o grau de regurgitação pulmonar, reforçando a importância da interdependência entre os ventrículos.¹³³ Ainda que o estudo da deformação miocárdica consiga detectar disfunção sistólica subclínica nos pacientes operados de T4F que evoluem com regurgitação pulmonar, infelizmente, não há consenso quanto a um valor de corte de *strain* que permita indicar o melhor momento para a troca valvar pulmonar.

O VD em posição sistêmica também demonstra mudança do padrão de deformação miocárdica, com predomínio de contração das fibras circunferenciais. A redução discreta do *strain* longitudinal nesta condição representa uma alteração na geometria ventricular direita e não disfunção sistólica real. Trata-se de um mecanismo adaptativo, que faz com que a contratilidade do VD sistêmico se torne semelhante à contratilidade do VE. Por essa razão, trabalhos recentes sugerem uma faixa de valores normais de *strain* de pico sistólico longitudinal do VD sistêmico que ficam abaixo do esperado para o VD subpulmonar (-10% a -14,5%).¹³⁰ Já valores de *strain* longitudinal de VD inferiores a -10% foram associados à ocorrência de eventos adversos, em PO tardio de cirurgia de Senning.¹³⁴

A seleção de pacientes com ventrículo único (VU) para cirurgia de Fontan leva em consideração a resistência vascular pulmonar e a pressão diastólica final ventricular. No entanto, os critérios atuais de indicação mostram-se falhos para uma considerável parcela desses pacientes, que acabam enfrentando complicações e internações prolongadas. Quando associado à resistência vascular pulmonar e à pressão diastólica final ventricular, o *strain rate* circunferencial pré-operatório melhora a estratificação de risco para pacientes com VU candidatos à cirurgia de Fontan, não importando se o ventrículo é de morfologia direita ou esquerda.¹³⁵

No caso da anomalia de Ebstein, o estudo da deformação miocárdica acrescenta pouco à avaliação da função ventricular direita, uma vez que o *strain* mostra fraca correlação com a fração de ejeção obtida pela RM.¹³⁶

Castaldi et al.¹³⁷ demonstraram utilidade do *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo no diagnóstico de pacientes com obstrução coronariana em PO tardio de correção de origem anômala de coronária esquerda. Um valor de *strain* < -14,8% ao ecocardiograma identificou segmentos miocárdicos com fibrose à RM, com sensibilidade de 92,5% e especificidade de 93,7%.¹³⁷

Tabela 14 – Recomendações para o strain ventricular em cardiopatias adquiridas na infância^{20,51,105-128}

Indicação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Cardiotoxicidade em oncopediatria	Ila	B
Miocardites: autoimunes e virais	Ila	B
Miocardiotomia dilatada: seleção para terapia de ressincronização	Ila	B
Doença vascular do enxerto pós-TX cardíaco	IIb	B
Rejeição pós-TX cardíaco	IIb	B
Distrofias musculares (p. ex., Duchenne)	Ila	B
Doenças de depósito (p. ex., Pompe e MPS)	Ila	B
Doença de Kawasaki	Ila	C
Sepse	IIb	B
Insuficiência renal crônica	IIb	B
Infecção pelo HIV/AIDS	Ila	B
Anemias crônicas (p. ex., talassemia)	Ila	B
Hipertensão pulmonar	Ila	B

AIDS: síndrome de imunodeficiência adquirida; HIV: human immunodeficiency virus; MPS: mucopolissacarídeos; TX: transplante.

Posicionamento

Dusenbery et al.¹³⁸ reforçaram essa associação entre redução do *strain* longitudinal do VE e a presença de fibrose miocárdica, avaliando crianças e adultos jovens com estenose valvar aórtica e com fração de ejeção do VE preservada.¹³⁸ É sabido que adultos com estenose aórtica que apresentam realce tardio à RM com gadolínio e valores reduzidos de *strain* longitudinal do VE têm maiores taxas de mortalidade após intervenção valvar.¹³⁸ Ver Tabela 15 para graus de recomendação e níveis de evidência.

10.3. Strain Atrial Direito e Esquerdo em Pediatria

O estudo da mecânica atrial direita através do *speckle-tracking* foi incorporado recentemente à pediatria, surgindo como ferramenta promissora para a detecção de disfunção ventricular direita. Hope et al.¹³⁹ encontraram redução significativa do *strain* longitudinal de átrio direito em crianças com HPI. O *strain* atrial mostrou-se mais sensível e específico do que parâmetros convencionais de avaliação da função ventricular direita na identificação dos pacientes com HPI que vieram a apresentar desfechos desfavoráveis (óbito, transplante pulmonar e/ou cardíaco).¹³⁹

Diversos trabalhos têm descrito as implicações clínicas da medida do *strain* atrial esquerdo pela técnica de *speckle-tracking*. O *strain* de átrio esquerdo, na fase de reservatório, mostrou-se mais acurado na estimativa da pressão diastólica final do VE do que parâmetros ecocardiográficos clássicos como o volume atrial esquerdo e a relação E/E', além de correlacionar-se inversamente com os níveis plasmáticos do NT-ProBNP.¹⁴⁰

10.4. Perspectivas de Utilização do Strain Ventricular no Feto

Trabalhos recentes têm sugerido que a análise da deformação miocárdica pode contribuir para a avaliação da

Tabela 15 – Recomendações para o strain ventricular em cardiopatias congênitas^{129-135,137}

Indicação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Avaliação da função do VD subpulmonar (p. ex., T4F)	IIb	B
Avaliação da função do VD sistêmico (p. ex., PO de cirurgia de Senning, TCGA)	IIb	B
Avaliação do VU pré-cirurgia de Fontan	IIb	B
Avaliação do VU pós-cirurgia de Fontan	IIb	B
Avaliação de VE após correção de OACE	IIa	B
Avaliação da função de VE em estenose aórtica	IIb	B

OACE: origem anômala da coronária esquerda; PO: pós-operatório; T4F: tetralogia de Fallot; TCGA: transposição corrigida das grandes artérias; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VU: ventrículo único.

função sistólica e diastólica biventricular também nos fetos. Como exemplo, Miranda et al. documentaram redução de *strain* rate diastólico precoce e tardio, no eixo longitudinal de VD e VE, em fetos de mãe diabética. Além disso, registraram redução do *strain* de pico sistólico longitudinal do ventrículo direito, mediante comparação com fetos normais de mesma idade gestacional. Os autores ressaltam que o comprometimento da deformação diastólica ocorreu independentemente da presença de hipertrofia septal. Concluem que o estudo da deformação miocárdica pode detectar alterações subclínicas nos fetos de mãe diabética, antes que os parâmetros ecocardiográficos clássicos sejam capazes de fazê-lo.¹⁴¹

Referências

- Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, et al. Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Adultos – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):135-181.
- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JJ, Neil CA, Perry LW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. Am J Epidemiol. 1985; 121(1):31-6.
- Wren C, Richmond S, Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. Heart. 2000; 83(4):414-9.
- Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Stoutenbeek P. Congenital heart defects: natural course and in utero development. Circulation. 1997; 96(2):550-5.
- van Engelen AD, Weijters O, Brenner JJ, Kleinman CS, Copel JA, Stoutenbeek P, et al. Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. J Am Coll Cardiol. 1994; 24(5):1371-5.
- Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. Heart. 1998; 79(6):576-81.
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Slonsky MS, Abuhamed A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129(21):2183-242.
- Pedra SRF, Zielinsky P, Binotto CN, Martins CN, Fonseca ES, Guimarães IC, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 112 (5):600-48.
- Barbosa MM, Nunes MCP, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischofsky A, Maciel BC, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. Arq Bras Cardiol. 2009; 93(Supl 3):e265-e302.
- Noori SS, Seri I. Principles of Developmental Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. In: Polin RA, ed. Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.p.3-27.
- Mertens L, Seri I, Marek J, ArlettOz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). J Am Soc Echocardiogr. 2011; 24(10):1057-78.
- Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, Cooley WC, Kumar P, Morrow WP. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. Pediatrics 2011; 128(5):e1259-67.

13. Afiune JY, Leal SMB, Andrade JL. Avaliação ecocardiográfica das alterações cardiovasculares funcionais do recém-nascido. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2002; 15(2):41-67.
14. Adatia I, Beghetti M. Immediate postoperative care. *Cardiol Young*. 2009; 19 (Suppl 1):23-7.
15. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1 Suppl): S55-66.
16. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16:1091-110.
17. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19(12):1413-30.
18. Campbell RM, Douglas PS, Eidem BW, Lai WW, Lopez L, Sachdeva R. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(19):2039-60.
19. Leal GN, Silva KF, França CM, Lianza AC, Andrade JL, Kozu K. Subclinical right ventricle systolic dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus: insights from two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Lupus*. 2015; 24(6):613-20.
20. Leal GN, Silva KF, Lianza AC, Giacomini MF, Andrade JL, Campos LM. Subclinical left ventricular dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Scand J Rheumatol*. 2016; 45(3):202-9.
21. Lianza AC, Aikawa NE, Moraes JC, Leal GN, Morhy SS, Andrade JL. Long-term evaluation of cardiac function in juvenile idiopathic arthritis under anti-TNF therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32(5):754-9.
22. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(20):1806-18.
23. Ryan TD, Nagarajan R, Godown J. Pediatric cardio-oncology: development of cancer treatment-related cardiotoxicity and the therapeutic approach to affected patients. *Curr Treat. Options Oncol*. 2019; 20(7):56.
24. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140(3):1-72.
25. Anuardo P, Verdier M, Gormezano NW, Ferreira GR, Leal GN, Lianza A. Subclinical pulmonary hypertension in childhood systemic lupus erythematosus associated with minor disease manifestations. *Pediatr Cardiol*. 2007; 38(2):234-9.
26. Patel MD, Breatnach CR, James AT, Choudhry S, McNamara PJ, Jain A, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular afterload in preterm infants: maturational patterns of pulmonary artery acceleration time over the first year of age and implications for pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019; 32(7):884-894.
27. Koestenberger M, Apitz C, Abdul-Khalik H, Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and D6PK. *Heart*. 2016; 102 (Suppl 2):ii14-22.
28. Lipshultz SE, Wilkinson JD, Thompson B, Cheng I, Briston DA, Shearer WT. Cardiac effects of highly active antiretroviral therapy in perinatally HIV-infected children: The CHART-@ Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(18):2240-7.
29. Kindel SJ, Hsu HH, Hussain T, Johnson JN, McMahon CJ, Kutty S, et al. Multimodality noninvasive imaging in the monitoring of pediatric heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30(9):859-70.
30. Platts DG, Sedgwick JF, Burstow DJ, Mullany DV, Fraser JF. The role of echocardiography in the management of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25:131-41.
31. Newburger JW, Takahashi M, Gerver MA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004; 110(17):2747-71.
32. Gilboa SM, Devine OJ, Kukic JE, et al. Congenital Heart Defects in the United States: Estimating the Magnitude of the Affected Population in 2010. *Circulation*. 2016; 134(2):101-9.
33. Di Nardo JA. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: an evolving global challenge. *Ann Card Anaesth*. 2008; 11(1):3-5.
34. Van der Bom T, Bouma BJ, Meijboom FJ, Zwinderman AH, Mulder BJ, et al. The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation. *Am Heart J*. 2012; 164(4):568-75.
35. Thakkar AN, Chinnadurai P, Lin CH. Adult congenital heart disease: magnitude of the problem. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32(5):467-74.
36. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010; 31(23):2915-57.
37. Simpson J, Lopez L, Acar P, et al. Three-dimensional Echocardiography in Congenital Heart Disease: An Expert Consensus Document from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30:1-27.
38. Graziani F, Delogu AB. Evaluation of Adults With Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016; 7(2):185-91.
39. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, Alpert J, Brabeck S, Crumb S, et al. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(21):1884-931.
40. Group TTACW, Douglas PS, Khandheria B et al. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20:787-805.
41. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139(14):e698-e800.
42. Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, Bradley T, Broberg CS, Colman JM. et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Canad J Cardiol*. 2010; 26(3):e80-97.
43. Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, Schwerzmann M, Muhl IV, Klairy P, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: complex congenital cardiac lesions. *Can J Cardiol*. 2010; 26(3):e98-117.

Posicionamento

44. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:e27-e129.
45. Puchalski MD, Lui GK, Miller-Hance WC, Brook MM, Young LT, Bhat A. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination in Children and All Patients with Congenital Heart Disease: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019; 32(2):173-215.
46. Bettex DA, Pretre R, Jenni R, Schmid ER. Cost-effectiveness of routine intraoperative transesophageal echocardiography in pediatric cardiac surgery: a 10-year experience. *Anesthes Analg*. 2005; 100(5):1271-5.
47. Rigby ML. Transoesophageal echocardiography during interventional cardiac catheterisation in congenital heart disease. *Heart*. 2001; 86(Suppl 2):II23-9.
48. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG, American Society of E. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20(9):1021-41.
49. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009; 30(3):278-89.
50. Noto N, Kamiyama H, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, et al. Long-term prognostic impact of dobutamine stress echocardiography in patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions: a 15-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(4):337-44.
51. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17):e927-e999.
52. Dipchand AI, Bharat W, Manlhiot C, Safi M, Lobach NE, McCrindle BW. A prospective study of dobutamine stress echocardiography for the assessment of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008; 129(5):570-6.
53. Ou P, Khraiche D, Celermajer DS, Agnoletti G, Sang KH, Thalabard JC, et al. Mechanisms of coronary complications after the arterial switch for transposition of the great arteries. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2013; 145(5):1263-9.
54. Hui L, Chau AK, Leung MP, Chiu CS, Cheung YF. Assessment of left ventricular function long term after arterial switch operation for transposition of the great arteries by dobutamine stress echocardiography. *Heart*. 2005; 91(1):68-72.
55. Brothers JA, Frommelt MA, Jaquiss RDB, Myerburg RJ, Fraser CD Jr, Tweddell JS. Expert consensus guidelines: Anomalous aortic origin of a coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153(6):1440-57.
56. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30:101-38.
57. Cifra B, Dragulescu A, Brun H, McCrindle BW, Dipchand A, Mertens L, et al. Left ventricular myocardial response to exercise in children after heart transplant. *The J Heart Lung Transplant*. 2014; 33(2):1241-7.
58. De Meester P, Buys R, Van De Bruene A, Gabroels C, Voigt JU, Vanhees L, et al. Functional and haemodynamic assessment of mild-to-moderate pulmonary valve stenosis at rest and during exercise. *Heart*. 2014; 100(17):1354-9.
59. Hasan BS, Lunze FI, McElhinney DB, Stantchev E, Bron DW, Rhodes J, et al. Exercise stress echocardiographic assessment of outflow tract and ventricular function in patients with an obstructed right ventricular-to-pulmonary artery conduit after repair of conotruncal heart defects. *Am J Cardiol*. 2012; 110(10):1527-33.
60. Chen CK, Cifra B, Morgan GJ, Sarcola T, Slorach C, Wei H. Left Ventricular Myocardial and Hemodynamic Response to Exercise in Young Patients after Endovascular Stenting for Aortic Coarctation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(3):237-46.
61. Ait-Ali L, Siciliano V, Passino C, Molinoro S, Pasanisi E, Sicari R, et al. Role of stress echocardiography in operated fallot: feasibility and detection of right ventricular response. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27(12):1319-28.
62. Oosterhof T, Tulevski I, Roest AA, Steendijk P, Vliegen HW, Wall E, et al. Disparity between dobutamine stress and physical exercise magnetic resonance imaging in patients with an intra-atrial correction for transposition of the great arteries. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005; 7(2):383-9.
63. Vogt M, Kuhn A, Wiese J, Eicken A, Hess J, Vogel M. Reduced contractile reserve of the systemic right ventricle under Dobutamine stress is associated with increased brain natriuretic peptide levels in patients with complete transposition after atrial repair. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10(5):691-4.
64. Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter JJ Jr. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin-treated long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19(2):394-401.
65. Ryerson AB, Border WL, Wasilewski-Masker K, Goodman M, Meachman L, Austin H. Assessing anthracycline-treated childhood cancer survivors with advanced stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(3):502-8.
66. Cifra B, Dragulescu A, Border WL, Mertens L. Stress echocardiography in paediatric cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*. 2015; 16(10):1051-9.
67. Hecht HS, DeBord L, Sotomayor N, Shaw R, Dunlap R, Ryan C. Supine bicycle stress echocardiography: peak exercise imaging is superior to postexercise imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1993; 6(3 pt 1):265-71.
68. Simpson JM. Real-time three-dimensional echocardiography of congenital heart disease using a high frequency paediatric matrix transducer. *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9(2):222-4.
69. van der Zwaan HB, Helbing WA, McGhie JS, Geleijnse ML, Luijnenburg SE, Hesselink JW. Clinical value of real-time three-dimensional echocardiography for right ventricular quantification in congenital heart disease: validation with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(2):134-40.
70. Friedberg MK, Su X, Tworetzky W, Soriano BD, Powell AJ, Marx GR. Validation of 3D echocardiographic assessment of left ventricular volumes, mass, and ejection fraction in neonates and infants with congenital heart disease: a comparison study with cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3(6):735-42.
71. Takahashi K, Mackie AS, Thompson R, Naami G, Inage A, Rebyka IM. Quantitative real-time three-dimensional echocardiography provides new insight into the mechanisms of mitral valve regurgitation post-repair of atrioventricular septal defect. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(11):1231-44.
72. Simpson J, Lopez L, Acar P, Friedberg MK, Khoo NS, Ko HH, et al. Three-dimensional Echocardiography in Congenital Heart Disease: An Expert Consensus Document from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30(1):1-27.
73. McGhie JS, van den Bosch AE, Haarman MG, Ren B, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M, et al. Characterization of atrial septal defect by simultaneous multiplane two-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15(10):1145-51.
74. Pushparajah K, Miller OI, Simpson JM. 3D echocardiography of the atrial septum: anatomical features and landmarks for the echocardiographer. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(9):981-4.
75. Bharucha T, Anderson RH, Lim ZS, Vettukattil JJ. Multiplanar review of three-dimensional echocardiography gives new insights into the morphology of Ebstein's malformation. *Cardiol Young*. 2010; 20(1):49-53.

76. van Noord PT, Scohy TV, McGhie J, Bogers AJJC. Three-dimensional transesophageal echocardiography in Ebstein's anomaly. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10(5):836-7.
77. Roberson DA, Cui W, Patel D, Tsang W, Sugeng L, Weinert L, et al. Three-dimensional transesophageal echocardiography of atrial septal defect: a qualitative and quantitative anatomic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24(6):600-10.
78. Sivakumar K, Singhi A, Pavithran S. Enface reconstruction of VSD on RV septal surface using real-time 3D echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(11):1176-80.
79. Kutty S, Smallhorn JF. Evaluation of atrioventricular septal defects by three-dimensional echocardiography: benefits of navigating the third dimension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25(9):932-44.
80. Marechaux S, Juthier F, Banfi C, Vincentelli A, Prat A, Ennezat P-V. Illustration of the echocardiographic diagnosis of subaortic membrane tenosis in adults: surgical and live three-dimensional transoesophageal findings. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12(1):E2.
81. Noel CV, Choy RM, Lester JR, Soriano BD. Accuracy of matrix-array three-dimensional echocardiographic measurements of aortic root dilation and comparison with two-dimensional echocardiography in pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25(3):287-93.
82. Hlavacek A, Lucas J, Baker H, Chessa K, Shirali G. Feasibility and utility of three-dimensional color flow echocardiography of the aortic arch: The "echocardiographic angiogram". *Echocardiography.* 2006; 23:860-4.
83. Valente AM, Cook S, Festa P, Ko HH, Krishnamurthy R, Taylor AM, et al. Multimodality imaging guidelines for patients with repaired tetralogy of fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27(5):111-41.
84. Abadir S, Leobon B, Acar P. Assessment of tricuspid regurgitation mechanism by three-dimensional echocardiography in an adult patient with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102(5):459-60.
85. Del Pasqua A, Sanders SP, De Zorzi A, Toscano A, Iacobelli R, Pierli C, et al. Impact of three-dimensional echocardiography in complex congenital heart defect cases: the surgical view. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30(3):293-300.
86. Pushparajah K, Barlow A, Tran V-H, Miller OI, Zidere V, Vaidyanathan B, et al. A systematic three-dimensional echocardiographic approach to assist surgical planning in double outlet right ventricle. *Echocardiography.* 2013; 30(2):234-8.
87. Saric M, Perk G, Purgess JR, Kronzon I. Imaging atrial septal defects by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography: step-by-step approach. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24(1):1128-35.
88. Charakida M, Qureshi S, Simpson JM. 3D echocardiography for planning and guidance of interventional closure of VSD. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(1):120-3.
89. Giannakoulas G, Thanopoulos V. Three-dimensional transesophageal echocardiography for guiding percutaneous fontan fenestration closure. *Echocardiography.* 2014; 31(7):e230-1.
90. Raslan S, Nanda NC, Lloyd L, Khairnar P, Reilly SD, Holman WL. Incremental value of live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography over the two-dimensional technique in the assessment of sinus of valsalva aneurysm rupture. *Echocardiography.* 2011; 28(8):918-20.
91. Cavalcante JL, Rodriguez LL, Kapadia S, Tuzcu EM, Stewart WJ. Role of echocardiography in percutaneous mitral valve interventions. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(7):733-46.
92. Cua CL, Kollins K, Roble S, Holzer RJ. Three-dimensional image of a baffle leak in a patient with a mustard operation. *Echocardiography.* 2014; 31(10):e315-6.
93. Deoring M, Braunschweig F, Eitel C, Gaspar T, Wetzel U, Nitsche B, et al. Individually tailored left ventricular lead placement: lessons from multimodality integration between three-dimensional echocardiography and coronary sinus angiogram. *Europace.* 2013; 15(5):718-27.
94. Mishra J, Puri HP, Hsiung MC, Misra S, Khairnar P, Laxmi Gollamudi B, et al. Incremental value of live/real time three-dimensional over two dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of right coronary artery fistula. *Echocardiography.* 2011; 28(7):805-8.
95. Renella P, Marx GR, Zhou J, Gauvreau K, Geva T. Feasibility and reproducibility of three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular size and function in pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27(8):903-10.
96. Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, Gripari P, Ermacor D, Santoro C, et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(5):700-10.
97. Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J, et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(2):116-26.
98. Dragulescu A, Mertens LL. Developments in echocardiographic techniques for the evaluation of ventricular function in children. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010; 103(11-12):603-14.
99. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12(3):167-205.
100. Collier P, Phelan D, Klein A. Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(8):1043-56.
101. Forsey J, Friedberg MK, Mertens L. Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease. *Echocardiography.* 2013; 30(4):447-59.
102. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27(5):549-60.
103. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29(3):209-25.
104. Kutty S, Padiyath A, Li L, Peng Q, Rangamani S, Schuster A, et al.
105. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract.* 2017; 4(1):R33-R41.
106. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15(10):1063-93.
107. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH; SUCCOUR investigators. Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes (SUCCOUR) Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018. pii: S1936-878X (18)30302-4.
108. Agha H, Shalaby L, Attia W, Abdelmohsen G, Aziz OA, Rahman MY. Early Ventricular Dysfunction After Anthracycline Chemotherapy in Children. *Pediatr Cardiol.* 2016; 37(3):537-44.
109. Leal GN, Diniz MF, Brunelli J, Lianza AC, Sallum AM, Silva CA. What are the benefits of two-dimensional speckle tracking echocardiography for diagnosis and treatment follow-up of childhood-onset systemic lupus erythematosus myocarditis? *Rev Assoc Med Bras.* 2016; 62(6):490-3.

Posicionamento

110. Caspar T, Germain P, El Ghannudi S, Morel O, Samet H, Trinh A, et al. Acute Myocarditis Diagnosed by Layer-Specific 2D Longitudinal Speckle Tracking Analysis. *Echocardiography*. 2016; 33(1):157-8.
111. Forsha D, Slorach C, Chen CK, Sherman A, Mertens L, Barker P, et al. Patterns of Mechanical Inefficiency in Pediatric Dilated Cardiomyopathy and Their Relation to Left Ventricular Function and Clinical Outcomes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(3):226-36.
112. Boruta RJ, Miyamoto SD, Younoszai AK, Patel SS, Landeck BF 2nd. Worsening in Longitudinal Strain and Strain Rate Anticipates Development of pediatric transplant coronary artery vasculopathy as soon as one year following transplant. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39(1):129-39.
113. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, Nieman K, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/ Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(9):919-48.
114. Gursu HA, Varan B, Sade E, Erdogan I, Sezgin A, Aslamaci S. Evaluation of Acute Rejection by Measuring Strain and Strain Rate in Children with Heart Transplant: A Preliminary Report. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15(5):561-6.
115. Dandel M, Hetzer R. Post-transplant surveillance for acute rejection and allograft vasculopathy by echocardiography: Usefulness of myocardial velocity and deformation imaging. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(2):117-31.
116. Jo WH, Eun LY, Jung JW, Choi JY, Gang SW. Early marker of myocardial deformation in children with Duchenne Muscular Dystrophy assessed using echocardiographic myocardial strain analysis. *Yonsei Med J*. 2016; 57(4):900-4.
117. Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*. 2007; 154(3):596-602.
118. Borgia F, Pezzullo E, Schiano Lomoriello V, Sorrentino R, Lo Iudice F, Coccozza S, et al. Myocardial deformation in pediatric patients with mucopolysaccharidoses: A two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2017; 34(2):240-9.
119. Chen CA, Chien YH, Hwu WL, et al. Left ventricular geometry, global function, and dyssynchrony in infants and children with Pompe cardiomyopathy undergoing enzyme replacement therapy. *J Cardiac Fail*. 2011; 17(11):930-6.
120. Avula S, Nguyen TM, Marble M, Lilje C. Cardiac response to enzyme replacement therapy in infantile Pompe disease with severe hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2017; 34(4):621-4.
121. McCandless RT, Minich LL, Wilkinson SE, McFadden ML, Tani LY, Menon SC. Myocardial strain and strain rate in Kawasaki disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Nov; 14(11):1061-8.
122. Haileselassie B, Su E, Pozios I, Fiskum T, Thompson R, Abraham T. Strain echocardiography parameters correlate with disease severity in children and infants with sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 May; 17(5):383-90.
123. van Huis M, Schoenmaker NJ, Groothoff JW, van der Lee JH, van Dyk M, Gewillig M, et al. Impaired longitudinal deformation measured by speckle-tracking echocardiography in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(9):1499-508.
124. Starc TJ, Lipshultz SE, Easley KA, Kaplan S, Bricker JT, Colan SD, et al. Incidence of cardiac abnormalities in children with human immunodeficiency virus infection: The prospective P2C2 HIV study. *J Pediatr*. 2002; 141(3):327-34.
125. Al-Naami G, Kiblawi F, Kest H, Hamdan A, Myridakis D. Cardiac mechanics in patients with human immunodeficiency virus: a study of systolic myocardial deformation in children and young adults. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35(6):1046-51.
126. Chen MR, Ko HS, Chao TF, Liu HC, Kuo JY, Bulwer BE, et al. Relation of myocardial systolic mechanics to serum ferritin level as a prognosticator in thalassemia patients undergoing repeated transfusion. *Echocardiography*. 2015; 32(1):79-88.
127. Okumura K, Humpl T, Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK. Longitudinal assessment of right ventricular myocardial strain in relation to transplant-free survival in children with idiopathic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27(12):1344-51.
128. Hopper RK, Wang Y, DeMatteo V, Santo A, Kawut SM, Elci OU, et al. Right ventricular function mirrors clinical improvement with use of prostacyclin analogues in pediatric pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2018; 8(2):2045894018759247.
129. Forsey J, Friedberg MK, Mertens L. Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease. *Echocardiography*. 2013; 30(4):447-59.
130. Karsenty C, Hadeed K, Dulac Y, Semet F, Alacoque X, Breinig S, et al. Two-dimensional right ventricular strain by speckle tracking for assessment of longitudinal right ventricular function after pediatric congenital heart disease surgery. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017; 110(3):157-66.
131. Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Right ventricular myocardial deformation patterns in children with congenital heart disease associated with right ventricular pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(8):890-9.
132. Yim D, Mertens L, Morgan CT, Friedberg MK, Grosse-Wortmann L, Dragulescu A. Impact of surgical pulmonary valve replacement on ventricular mechanics in children with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33(5):711-20.
133. Sabate Rotes A, Bonnicksen CR, Reece CL, Connolly HM, Burkhart HM, Dearani JA, et al. Long-term follow-up in repaired tetralogy of Fallot: can deformation imaging help identify optimal timing of pulmonary valve replacement? *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27(12):1305-10.
134. Iriart X, Roubertie F, Jalal Z, Thambo JB. Quantification of systemic right ventricle by echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016; 109(2):120-7.
135. Park PW, Atz AM, Taylor CL, Chowdhury SM. Speckle-Tracking Echocardiography Improves Pre-Operative Risk Stratification Before the Total Cavopulmonary Connection. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30(5):478-84.
136. Kühn A, Meierhofer C, Rutz T, Rondak IC, Röhlh C, Schreiber C, et al. Non - volumetric echocardiographic indices and qualitative assessment of right ventricular systolic function in Ebstein's anomaly: comparison with CMR-derived ejection fraction in 49 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17(8):930-5.
137. Castaldi B, Vida V, Reffo E, Padalino M, Daniels Q, Stellin G, et al. Speckle Tracking in ALCAPA Patients After Surgical Repair as Predictor of Residual Coronary Disease. *Pediatr Cardiol*. 2017; 38(4):794-800.
138. Dusenbery SM, Lunze FI, Jerosch-Herold M, Geva T, Newburger JW, Colan SD, et al. Left Ventricular Strain and Myocardial Fibrosis in Congenital Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2015; 116(8):1257-62.
139. Hope KD, Calderón Anyosa RJC, Wang Y, Montero AE, Sato T, Hanna BD, et al. Right atrial mechanics provide useful insight in pediatric pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2018; 8(1):2045893218754852
140. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Dini FL, Henein M, Mondillo S. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev*. 2016; 21(1):65-76.
141. Miranda JO, Cerqueira RJ, Ramalho C, Areias JC, Henriques-Coelho T. Fetal Cardiac Function in Maternal Diabetes: A Conventional and Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31(3):333-41.



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

Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020

Brazilian Cardio-oncology Guideline – 2020

Realização: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Autores da Diretriz: Ludhmila Abrahão Hajjar,^{1,2,1b} Isabela Bispo Santos da Silva da Costa,^{2,1b} Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,^{3,1b} Paulo Marcelo Gehm Hoff,^{2,4,1b} Maria Del Pilar Estevez Diz,^{2,1b} Silvia Moulin Ribeiro Fonseca,^{2,5} Cristina Salvadori Bittar,^{2,5,1b} Marília Harumi Higuchi dos Santos Rehder,^{2,5} Stephanie Itala Rizk,^{1,2,1b} Dirceu Rodrigues Almeida,⁶ Gustavo dos Santos Fernandes,⁵ Luís Beck-da-Silva,^{7,8,1b} Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos,¹ Marcelo Westerlund Montera,⁹ Sílvia Marinho Martins Alves,^{10,1b} Júlia Tizue Fukushima,^{2,1b} Maria Verônica Câmara dos Santos,^{11,12} Carlos Eduardo Negrão,¹ Thiago Liguori Feliciano da Silva,¹ Silvia Moreira Ayub Ferreira,^{1,1b} Marcus Vinicius Bolivar Malachias,^{13,1b} Maria da Consolação Vieira Moreira,^{14,1b} Manuel Maria Ramos Valente Neto,² Veronica Cristina Quiroga Fonseca,² Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro,¹ Juliana Barbosa Sobral Alves,² Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho Silva,² João Sbano,^{1,1b} Ricardo Pavanello,^{15,1b} Ibraim Masciarelli F. Pinto,¹⁶ Antônio Felipe Simão,¹⁷ Marianna Dewey Andrade Dracoulakis,¹⁸ Ana Oliveira Hoff,² Bruna Morhy Borges Leal Assunção,² Yana Novis,⁵ Laura Testa,^{2,1b} Aristóteles Comte de Alencar Filho,¹⁹ Cecília Beatriz Bittencourt Viana Cruz,^{1,2} Juliana Pereira,² Diego Ribeiro Garcia,¹ Cesar Higa Nomura,^{1,1b} Carlos Eduardo Rochitte,^{1,20,1b} Ariane Vieira Scarlattelli Macedo,^{21,1b} Patricia Tavares Felipe Marcatti,^{22,1b} Wilson Mathias Junior,¹ Evanius Garcia Wiermann,²³ Renata do Val,¹ Helano Freitas,²⁴ Anelisa Coutinho,²⁵ Clarissa Maria de Cerqueira Mathias,^{26,27} Fernando Meton de Alencar Camara Vieira,²⁸ André Deeke Sasse,^{29,30} Vanderson Rocha,² José Antônio Franchini Ramires,^{1,1b} Roberto Kalil Filho^{1,2,1b}

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Câncer Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley,³ João Pessoa, PB – Brasil

Instituto D'or Pesquisa e Ensino,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Sírio Libanês,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁸ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,⁹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE),¹⁰ Recife, PE – Brasil

Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE),¹¹ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Cardiopatias Congênitas e Cardiologia Pediátrica (DCC/CP) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC),¹² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,¹³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,¹⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio – HCor,¹⁵ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹⁶ São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina,¹⁷ São José, SC – Brasil

Hospital da Bahia,¹⁸ Salvador, BA – Brasil

Universidade Federal do Amazonas,¹⁹ Manaus, AM – Brasil

Hospital do Coração (HCOR),²⁰ São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo,²¹ São Paulo, SP – Brasil

Rede Mater Dei de Saúde,²² Belo Horizonte, MG – Brasil

Centro de Oncologia do Paraná,²³ Curitiba, PR – Brasil

A.C. Camargo Cancer Center,²⁴ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Aliança,²⁵ Salvador, BA – Brasil

NOB/Oncoclínicas,²⁶ Salvador, BA – Brasil

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica,²⁷ São Paulo, SP – Brasil

Grupo Americas Oncologia,²⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Grupo SOnhe,²⁹ Campinas, SP – Brasil

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp),³⁰ Campinas, SP – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como: Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):1006-1043

Nota: Estas diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.
E-mail: diretrizes@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201006>

Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 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
Ana Oliveira Hoff	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Bayer: câncer de tireoide - Exelixis: câncer de tireoide - Eli Lilly: câncer de tireoide - United 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: - Exelixis: câncer de tireoide - Eli Lilly: câncer de tireoide
André Deeke Sasse	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Astellas: oncologia - Bayer: oncologia - Janssen: oncologia - Merck Serono - MSD - Novartis - Roche OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - MSD: oncologia - Janssen: oncologia - Novartis: oncologia
Anelisa Coutinho	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Bayer: oncologia - Amgen: oncologia - Roche: oncologia - Merck group - MSD - Lilly - Servier 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: - Bristol: oncologia - Servier: oncologia OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - Roche: oncologia - Servier: oncologia - Bayer: oncologia - Merck group - Amgen - Sanofi

Antônio Felipe Simão	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - AstraZeneca: cardiologia OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - AstraZeneca - Bayer
Ariane Vieira Scariatelli Macedo	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Bayer: anticoagulantes - Pfizer: anticoagulantes - Daichii Sankyo: anticoagulantes - AstraZeneca: anticoagulantes OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - Bayer: anticoagulantes - Pfizer: anticoagulantes - Zodiac: quimioterápicos - Ferring
Aristóteles Comte de Alencar Filho	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Novartis: Entresto - Sandoz: Pídezot
Bruna Morhy Borges Leal Assunção	Nada a ser declarado
Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos	Nada a ser declarado
Carlos Eduardo Negrão	Nada a ser declarado
Carlos Eduardo Rochitte	Nada a ser declarado
Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho Silva	Nada a ser declarado
Cecília Beatriz Bittencourt Viana Cruz	Nada a ser declarado
Cesar Higa Nomura	Nada a ser declarado
Clarissa Maria de Cerqueira Mathias	Nada a ser declarado
Cristina Salvadori Bittar	Nada a ser declarado
Diego Ribeiro Garcia	Nada a ser declarado

Dirceu Rodrigues Almeida	Nada a ser declarado
Evanius Garcia Wiermann	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Sanofi: Xarelto - Novartis: Alpelisib OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - Janssen: Abiraterona - Bayer: Xofigo - Libbs: Zedora
Fernando Meton de Alencar Camara Vieira	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - BMS: câncer colorretal (pesquisa clínica)
Gustavo dos Santos Fernandes	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Roche: Bevacizumab e Trastuzumab - MSD: imunoterapia - BMS: imunoterapia - Bayer - Sanofi - Novartis 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: - BMS: imunoterapia - MSD: imunoterapia - Roche: imunoterapia
Helano Freitas	Nada a ser declarado
Ibraim Masciarelli F. Pinto	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - GE Healthcare: tomografia - Novo Nordisk: farma
Isabela Bispo Santos da Silva da Costa	Nada a ser declarado
João Cesar Nunes Sbrano	Nada a ser declarado
José Antônio Franchini Ramires	Nada a ser declarado
Júlia Tizue Fukushima	Nada a ser declarado

Juliana Barbosa Sobral Alves	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Janssen: hipertensão pulmonar - Bayer: hipertensão
Juliana Pereira	Nada a ser declarado
Laura Testa	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Libbs: oncologia - Novartis: oncologia - Roche: oncologia - Pfizer: oncologia 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: - Roche: oncologia - financiamento institucional - Lilly: oncologia - financiamento institucional - Novartis: oncologia - financiamento institucional - MSD: oncologia - financiamento institucional OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - Pfizer: oncologia - Libbs: oncologia - United Medical: oncologia
Ludhmila Abrahão Hajjar	Nada a ser declarado
Luís Beck-da-Silva	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Novartis: insuficiência cardíaca - Merck: insuficiência cardíaca 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: - AMGEN: insuficiência cardíaca - Novartis: insuficiência cardíaca
Manuel Maria Ramos Valente Neto	Nada a ser declarado
Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes	Nada a ser declarado
Marcelo Westerlund Montera	Nada a ser declarado

Marcus Vinicius Bolivar Malachias	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Abbott: cardiologia - Libbs: cardiologia - Bayewr: cardiologia - Novo Nordisk: cardiologia OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - AstraZeneca - Bayer PARTICIPAÇÃO SOCIETÁRIA DE QUALQUER NATUREZA E QUALQUER VALOR ECONOMICAMENTE APRECIÁVEL DE EMPRESAS NA ÁREA DE SAÚDE, DE ENSINO OU EM EMPRESAS CONCORRENTES OU FORNECEDORAS DA SBC: - Instituto de Hipertensão de Minas Gerais, Cardio Check Up
Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro	Nada a ser declarado
Maria da Consolação Vieira Moreira	Nada a ser declarado
Maria Del Pilar Estevez Diz	Nada a ser declarado
Maria Verônica Câmara dos Santos	Nada a ser declarado
Marianna Deway Andrade Dracoulakis	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Pfizer: cardiologia - Bayer: Xarelto - Daichi: Lixiana - Servier: cardiologia OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - Pfizer: Eliquis
Marília Harumi Higuchi dos Santos Rehder	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Eli Lilly do Brasil OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - Gerente médico farmacovigilância
Patricia Tavares Felipe Marcatti	Nada a ser declarado

Paulo Marcelo Gehm Hoff	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Exelixis: oncologia - Bayer: oncologia - Lilly: oncologia - United 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: - Exelixis: oncologia - Bayer: oncologia - AstraZeneca: oncologia - United - Lilly - Pfizer - Sanofi - Roche - BMS - MSD - Merck - Novartis OUTROS RELACIONAMENTOS PARTICIPAÇÃO EM COMITÊS DE COMPRAS DE MATERIAIS OU FÁRMACOS EM INSTITUIÇÕES DE SAÚDE OU FUNÇÕES ASSEMBLADAS: - Comitê de farmácia - ICESP
	Renata do Val Nada a ser declarado
Ricardo Pavanello	OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - Bayer: Programa de Educação Continuada a Distância
Roberto Kalil Filho	Nada a ser declarado
Sílvia Marinho Martins Alves	Nada a ser declarado
Sílvia Moreira Ayub Ferreira	DECLARAÇÃO FINANCEIRA 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: - Abbott: MitraClip OUTROS RELACIONAMENTOS 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: - Abbott: assistência circulatória mecânica
	Sílvia Moulin Ribeiro Fonseca Nada a ser declarado
Stephanie Itala Rizk	Nada a ser declarado
Thiago Liguori Feliciano da Silva	Nada a ser declarado
Vanderson Rocha	Nada a ser declarado
Veronica Cristina Quiroga Fonseca	Nada a ser declarado
Wilson Mathias Junior	Nada a ser declarado
Yana Novis	Nada a ser declarado

Sumário

1. Introdução	1014
2. Métodos	1015
3. Diagnóstico e Manejo de Complicações Cardiovasculares no Paciente com Câncer	1016
3.1. Avaliação Cardiológica Inicial do Paciente	1016
3.2. Diagnóstico de Cardiotoxicidade nos Pacientes com Câncer	1016
4. Disfunção Ventricular	1018
4.1. Antraciclina	1020
4.2. Terapias-alvo Anti-HER2	1022
4.3. Inibidores VEGF	1023
4.3.1. Inibidores Tirosina Quinase BCR-ABL	1025
4.4. Terapias para Mieloma Múltiplo	1025
4.5. Inibidores BRAF e MEK	1025
4.6. Taxanos	1026
4.7. Inibidores de Checkpoint Imunológicos	1026
5. Radioterapia	1026
6. Prevenção e Tratamento da Cardiotoxicidade	1026
7. Tromboembolismo Arterial e Venoso	1030
7.1. Trombose Venosa	1030
7.2. Trombose Arterial	1033
8. Síndrome Metabólica Associada à Terapia de Privação Androgênica	1034
9. Arritmia Cardíaca	1034
9.1. Prolongamento QT	1034
9.2. Fibrilação Atrial	1035
10. Doença Arterial Coronariana	1036
11. Hipertensão Arterial	1039
11.1. HAS e Tratamento Quimioterápico	1039
11.2. HAS Induzida pelo Câncer	1039
Referências	1040

1. Introdução

Atualmente, doenças cardiovasculares (DCV) e câncer são as principais causas de mortalidade em todo o mundo e no Brasil.¹⁻³ As transições demográfica e epidemiológica ocorridas recentemente no nosso país resultaram no aumento da expectativa de vida da população, hoje em torno de 76 anos, e na modificação no perfil de saúde, em que doenças crônicas e suas complicações são prevalentes.⁴

Esses fatores ocasionam importantes desafios e a necessidade de uma agenda para as políticas de saúde que possam lidar com as várias transições em curso. A escalada tecnológica, a escassez de análises de custo-efetividade e a pouca valorização na educação quanto aos aspectos referentes ao acesso à saúde e à promoção e prevenção em saúde impõem a necessidade da implementação de diretrizes e consensos para auxiliar na utilização de protocolos sistematizados, com o objetivo de adequar a prática clínica independentemente da localização geográfica da instituição de saúde e da heterogeneidade de recursos.

Avanços recentes na detecção e no tratamento do câncer tiveram como consequência o aumento exponencial no número de sobreviventes em todo o mundo. Em recente projeção, estima-se para 2026, nos Estados Unidos, uma população de 20 milhões de sobreviventes de câncer, 50%

dos quais terão mais de 70 anos de idade.^{5,6} Uma população mais idosa com história de câncer e de DCV associada ao potencial de toxicidade cardiovascular do tratamento oncológico impõe a necessidade de especialistas com conhecimento a respeito da interação câncer e DCV.⁷

Em 1967, foi feita a primeira descrição de toxicidade cardíaca associada a antraciclina.⁸ Em 1971, descreveu-se que a cardiotoxicidade por antraciclina seria dose-dependente e o dano cardíaco possivelmente irreversível.⁹ Alguns anos depois, foram identificados fatores de risco para disfunção ventricular associada à quimioterapia, tendo-se relacionado biomarcadores, como troponina e BNP, à predição de eventos cardiovasculares.^{10,11} Esses foram os primeiros achados que nortearam a cardio-oncologia.

Cardio-oncologia é o campo da ciência voltado para o diagnóstico precoce e o manejo adequado da DCV em pacientes com diagnóstico atual ou pregresso de câncer. A cardio-oncologia ocupa-se ainda da análise do risco cardiovascular frente ao diagnóstico oncológico, além das necessidades do paciente antes, durante e após o tratamento. O time de especialistas em cardio-oncologia deve seguir o paciente desde o diagnóstico, passando por todas as fases do tratamento, e acompanhá-lo mesmo após sua cura, quando é denominado sobrevivente do câncer. A necessidade crescente da expansão da cardio-oncologia guarda relação direta com a epidemiologia do câncer e das DCV, os seus fatores de risco em comum e a multiplicidade de tratamentos com distintas toxicidades ao sistema cardiovascular (Figura 1).^{12,13}

Em 2011, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) foram pioneiras ao publicarem em conjunto a I Diretriz de Cardio-Oncologia.¹⁴ Em 9 anos, pudemos observar o crescimento significativo da disciplina de cardio-oncologia. Isso ocorreu devido a alguns fatores: a) avanços consideráveis no tratamento do câncer; b) entendimento da multidisciplinaridade e da integração entre cardiologia, oncologia e hematologia como essenciais ao cuidado do paciente com câncer; c) implementação de programas de *fellowship* em todo o mundo e inserção da cardio-oncologia na matriz curricular da residência em cardiologia em algumas instituições; d) crescimento da pesquisa na área tanto básica quanto clínica; e e) criação de importantes periódicos dedicados ao tema, como *JACC CardioOncology* e *Cardio-Oncology*.^{15,16}

Destaca-se o fato de, em 2019, o Brasil ter sido a sede do *V Global Cardio-Oncology Summit*, que contou com a participação de especialistas de diversos países e de aproximadamente 600 profissionais (cardiologistas, oncologistas, hematologistas, enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos, educadores físicos). Foram publicados 89 resumos no jornal *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, tendo o periódico *JACC CardioOncology* publicado "*Proceedings From the Global Cardio-Oncology Summit - The Top 10 Priorities to Actualize for CardioOncology*".^{17,18}

A SBC e a SBOC, com o objetivo de renovar o conhecimento e promover a implementação da abordagem racional e sistemática das complicações cardiovasculares no paciente oncológico, reuniram um grupo de especialistas para abordar

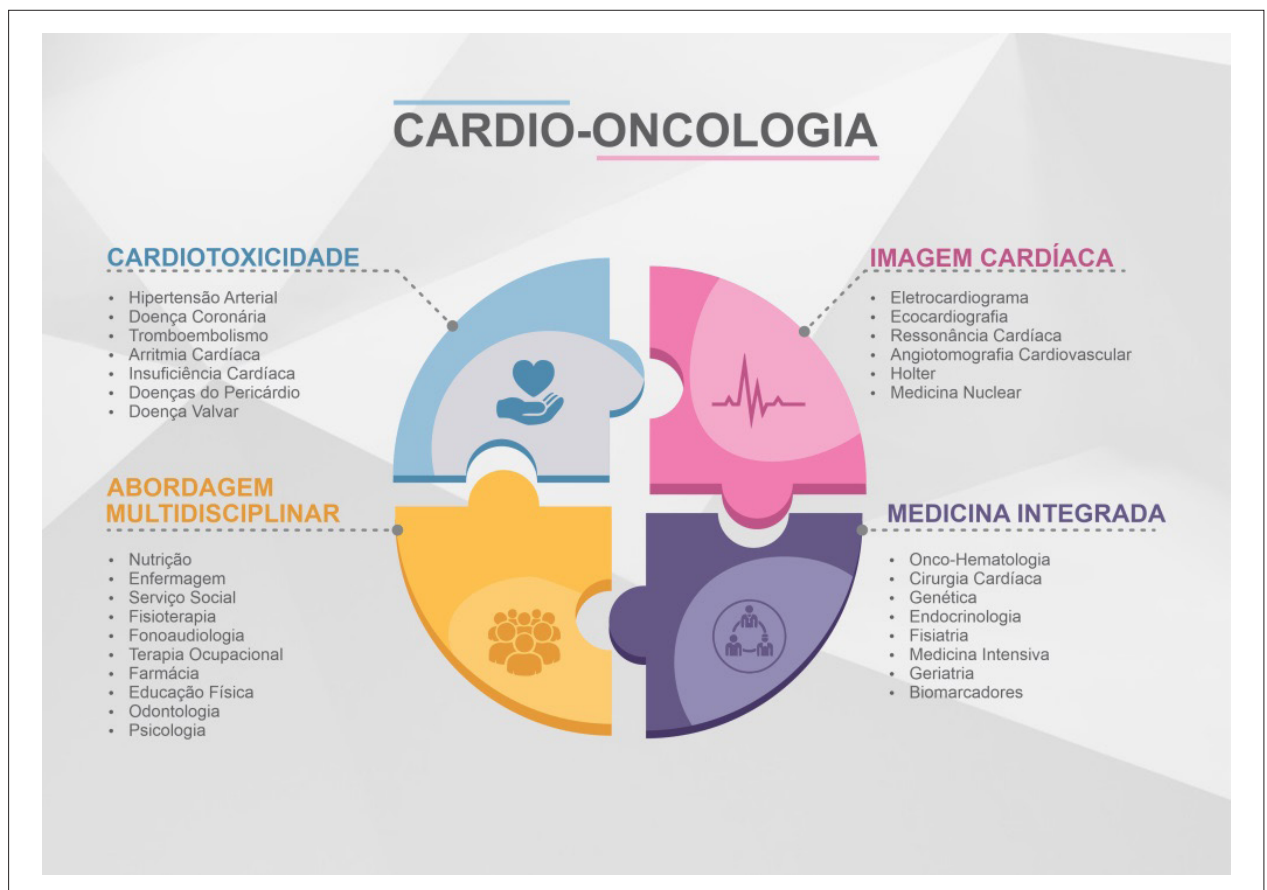


Figura 1 – As fronteiras da cardio-oncologia da atualidade.

novas estratégias, propor recomendações baseadas em evidências e desenvolver o cuidado multidisciplinar, que permitirão o manejo adequado dessa categoria crescente de pacientes.

A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia - 2020 tem como metas: 1) desmistificar a visão da DCV como uma barreira ao tratamento efetivo do paciente com câncer; 2) prevenir e reduzir os riscos da cardiotoxicidade do tratamento; 3) promover a interação das especialidades (cardiologia, hematologia e oncologia) para obter a melhor estratégia de cuidado para o paciente, considerando os riscos e os benefícios do tratamento; 4) propor a unificação de terminologias e definições das complicações cardiovasculares no paciente com câncer, com o objetivo de homogeneizar a assistência e a pesquisa; 5) divulgar as evidências disponíveis em relação ao manejo das complicações cardiovasculares no paciente oncológico, buscando diagnóstico precoce por meio da monitorização da função cardiovascular antes, durante e após o tratamento do paciente; 6) promover tratamento adequado em conjunto com a oncologia e a hematologia com base em evidências científicas, em análise de risco e na personalização do cuidado, levando-se em consideração as preferências do paciente; e 7) estimular a pesquisa e a disseminação do conhecimento na área de cardio-oncologia.

A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia - 2020 reúne a evidência disponível até 2020 no que se refere às complicações cardiovasculares dos pacientes com câncer.

2. Métodos

A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia – 2020 foi realizada de acordo com as recomendações vigentes. Um grupo de especialistas dos campos da cardiologia, oncologia e hematologia formou o comitê responsável pelo manuscrito. Os participantes foram escolhidos por seu destaque na área, sua participação na *International Cardio-Oncology Society* (ICOS), na SBC e na SBOC, além de sua produção científica.

Foi realizada pesquisa bibliográfica no PubMed no período de 1975 a julho de 2020 com as seguintes palavras-chave: *cardiotoxicity, cancer, immunotherapy, cardiooncology, cardiovascular complications, targeted therapy, radiotherapy, vascular toxicity, heart failure, ventricular dysfunction, pericardial disease, coronary disease, thromboembolism, arrhythmias, hypertension, individual drug names*. O manuscrito foi enviado eletronicamente para todos os participantes e, após a concordância de todos com o conteúdo, foi formatado e encaminhado para publicação.

Seguem as classes de recomendação e níveis de evidência utilizados por esta diretriz.

Classes (graus) de recomendação:

Classe I – Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz.

Classe II – Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento.

- Classe IIa – Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova.
- Classe IIb – Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor.

Classe III – Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial. Níveis de evidência.

Níveis de evidência:

Nível A – Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados.

Nível B – Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).

Nível C – Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

3. Diagnóstico e Manejo de Complicações Cardiovasculares no Paciente com Câncer

3.1. Avaliação Cardiológica Inicial do Paciente

O tratamento do câncer, em suas diversas modalidades (quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, dentre outras), pode resultar em dano ao sistema cardiovascular. Pacientes com DCV prévia ou fatores de risco cardiovasculares representam o grupo com maior possibilidade para complicações decorrentes do tratamento. Portanto, recomenda-se o tratamento e o controle dos fatores de risco cardiovasculares na população de pacientes com câncer.¹⁹⁻²¹

A consulta com o cardiologista deve abordar controle dos fatores de risco cardiovasculares, medidas de cardioproteção, adesão ao tratamento e estratégia para permitir o diagnóstico precoce de dano cardíaco (I, B).

Pacientes com fatores de risco cardiovasculares ou DCV já estabelecida e que serão submetidos a tratamento com potencial de cardiotoxicidade [antraciclina, agentes anti-HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano), agentes alquilantes, inibidores de sinalização VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), inibidores de proteossoma e inibidores de *checkpoint* imunológicos (ICIs)] devem ser avaliados pelo cardiologista no início da terapia e acompanhados de acordo com protocolos de seguimento específicos (I, B). A Tabela 1 apresenta os tratamentos antineoplásicos mais comumente associados a toxicidade cardiovascular e a Figura 2, os fatores associados a maior risco de cardiotoxicidade.

A equipe multidisciplinar, ao avaliar o paciente, deve analisar os riscos e os supostos benefícios da terapia e implementar estratégias de prevenção de dano cardiovascular (IIa, C).

Mensuração de fatores de risco cardiovasculares e sua abordagem de acordo com consensos e diretrizes são recomendados (I, A).

Na avaliação inicial do cardiologista, recomenda-se realizar anamnese, exame físico, eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax, hemograma completo, dosagem de eletrólitos e biomarcadores [fragmento N-terminal do BNP (NT-proBNP) e troponina I ou T ultrasensível], ácido fólico, vitaminas D e B12, além de verificar glicemia, perfil lipídico e funções renal, hepática e tireoidiana (I, A) (Figura 3).

Recomenda-se ainda realizar, na avaliação basal e seriada de acordo com o regime de tratamento, um ecocardiograma transtorácico com *Doppler* colorido, idealmente tridimensional, com análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), da função diastólica e da deformação miocárdica com mensuração do *strain* pela técnica *speckle tracking* (I, A).

Colaboração entre cardiologistas, oncologistas e hematologistas é recomendada para assegurar tratamento adequado e benéfico aos pacientes com câncer (IIa, A).

3.2. Diagnóstico de Cardiotoxicidade nos Pacientes com Câncer

O diagnóstico de cardiotoxicidade pode ser realizado pela confirmação de alteração cardiovascular nova durante ou após o tratamento, seja de natureza clínica e/ou alteração em biomarcadores e/ou em exame de imagem cardiovascular, tendo sido excluídas outras etiologias (I, B).

A ecocardiografia é o método de escolha para detectar disfunção miocárdica relacionada ao tratamento do câncer. A ecocardiografia tridimensional é o melhor método ecocardiográfico para medir a FEVE no paciente com câncer. Quando indisponível ou na presença de limitação, o método bidimensional de Simpson é recomendado (I, A).

Disfunção ventricular relacionada à terapia do câncer é definida como uma redução $\geq 10\%$ na FEVE para um valor abaixo do limite inferior da normalidade (FEVE $< 50\%$). Recomenda-se repetir a imagem cardiovascular em 2 a 3 semanas (I, B).

A redução da FEVE deve ocorrer durante a evolução, sendo classificada como sintomática ou assintomática e reversível ou irreversível (I, B).

O *strain longitudinal global* (SLG) é ferramenta que prediz com alta sensibilidade a posterior redução da FEVE. Redução $\geq 15\%$ no SLG em relação ao basal é considerada anormal, sendo um marcador precoce de disfunção ventricular (I, B).

Recomenda-se realizar a análise da função diastólica nos pacientes oncológicos, tanto antes do início da terapia quanto no seguimento (IIa, C). Porém, não há evidência de que o tratamento deva ser interrompido com base na função diastólica.

A ventriculografia radioisotópica não é recomendada de rotina no paciente com câncer, em virtude da necessidade de radiação, devendo ser reservada para situações especiais, nas quais outras metodologias não estejam disponíveis (IIb, C).

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é o método padrão-ouro para verificação da função cardíaca, capaz de avaliar estrutura e caracterização tecidual, sendo recomendada em casos com limitação da ecocardiografia, em situações de doenças infiltrativas, na avaliação do pericárdio e miocárdio e na detecção de massas e tumores (IIa, B). A RMC também pode ter valor prognóstico, por meio da análise de fibrose miocárdica.

O uso dos biomarcadores de rotina durante tratamento com potencial de cardiotoxicidade não está bem estabelecido.

Tabela 1 – Terapias antineoplásicas associadas à toxicidade cardiovascular

Classes de medicações antineoplásicas	Toxicidade cardiovascular
Radioterapia	Isquemia e infarto do miocárdio Doença pericárdica Doença valvar Miocardite Arritmia cardíaca
Antraciclina (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarrubicina, mitoxantrona)	Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Miocardite Pericardite Arritmias atriais e ventriculares
Agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan)	Arritmias Disfunção ventricular Doença arterial coronariana
Platina (cisplatina, carboplatina, oxaliplatina)	Trombose coronária Isquemia miocárdica Hipertensão arterial
Antimetabólitos (5-fluorouracil, capecitabina)	Isquemia miocárdica Vasoespasma coronário Arritmias atriais e ventriculares
Terapias-alvo anti-HER2 (trastuzumabe, pertuzumabe, T-DM1, lapatinibe, neratinibe)	Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Hipertensão arterial
Inibidores de sinalização VEGF: • Inibidores de tirosina quinase (sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, tivozanibe, cabozantinibe, regorafenibe, lenvatinibe, vandetanibe) • Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, ramucirumabe)	Hipertensão arterial Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Isquemia e infarto do miocárdio Prolongamento do QTc
• Inibidores de tirosina quinase multi-alvo: Inibidores de tirosina quinase de segunda e terceira geração BCR-ABL (ponatinibe, nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe)	Trombose arterial (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica oclusiva*) Tromboembolismo venoso Hipertensão arterial Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Aterosclerose** Prolongamento do QTc** Hipertensão pulmonar***
Outros inibidores de tirosina quinase multi-alvo: • Inibidores de ALK (crizotinibe, ceritinibe) • Inibidores de PI3-AKT-mTor (everolimus, sirolimus) • Inibidores de tirosina quinase de Bruton (ibrutinibe) • Inibidor de tirosina quinase EGFR (osimertinibe)	Bradicardia, prolongamento do QTc Hiperglicemia, dislipidemia Fibrilação atrial Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, prolongamento do QTc Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca
Terapia do mieloma múltiplo: • Inibidores de proteassoma (carfilzomibe, bortezomibe, ixazomibe) • Imunomoduladores (lenalidomide, talidomida, pomalidomide)	Insuficiência cardíaca**** Disfunção ventricular assintomática**** Isquemia e infarto do miocárdio Arritmias atriais e ventriculares Tromboembolismo venoso Trombose arterial Hipertensão arterial
Inibidores BRAF e MEK: (dabrafenibe + trametinibe, vemurafenibe + cobimetinibe, encorafenibe + binimetinibe)	Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Hipertensão arterial Prolongamento QTc*****
Terapias antiandrogênicas: • Agonistas GnRH (goserelina, leuprolide) • Antagonistas GnRH (degarelix) • Antiandrogênicos (abiraterone)	Aterosclerose Isquemia e infarto do miocárdio Diabetes mellitus Hipertensão arterial
Inibidores de <i>checkpoint</i> imunológicos: (nivolumabe, ipilimumabe, durvalumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, avelumabe)	Miocardite Insuficiência cardíaca Arritmias atriais e ventriculares Isquemia miocárdica

*Associado com ponatinibe, **Associado com ponatinibe e nilotinibe, ***Associado com dasatinibe, ****Associado com carfilzomibe, *****Associado com vemurafenibe e cobimetinibe. EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; QTc: QT corrigido; T-DM1: ado-trastuzumabe entansina; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

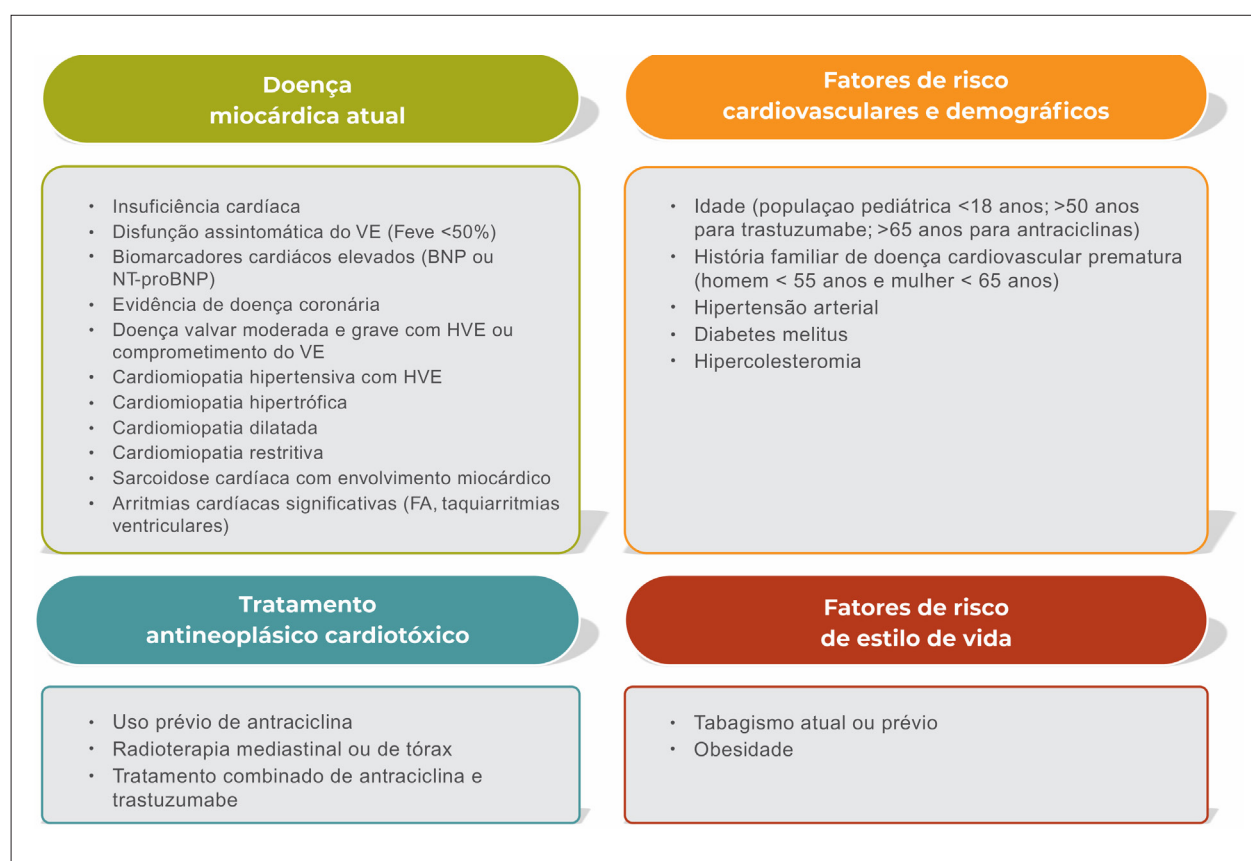


Figura 2 – Fatores de risco presentes no paciente com câncer que predisõem a cardiotoxicidade. Adaptado de Zamorano et al.²² BNP: peptídeo natriurético tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; FA: fibrilação atrial; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; VE: ventrículo esquerdo.

A monitorização da cardiotoxicidade por meio da dosagem de biomarcadores pode ser considerada para a detecção de lesão miocárdica precoce em pacientes de alto risco, devido a fatores prévios, ou expostos a fármacos como antraciclina e trastuzumabe (IIa, B). Não se sabe ainda o melhor momento, em relação à quimioterapia, para a dosagem dos biomarcadores (durante a quimioterapia, 24h após, 48h após ou mais tardio) nem qual a conduta a ser tomada frente à detecção de níveis elevados. Além disso, sugere-se que sejam utilizados os mesmos kits de análise, por exemplo, de troponina ultrasensível e NT-proBNP durante a evolução do tratamento (IIa, C).

A presença de níveis elevados de biomarcadores (NT-proBNP e troponina) é indicativa de risco aumentado de cardiotoxicidade (I, A).

O ECG deve ser realizado na avaliação inicial e durante o tratamento. Deve-se calcular o QTc pela fórmula de Bazett $QT / (RR)^{1/2}$ ou Fridericia $QT / (RR)^{1/3}$ e utilizar o mesmo método durante a avaliação seriada do paciente. Nos pacientes com câncer, a fórmula de Fridericia é preferível, pois sofre menos alterações na presença de taquicardia ou bradicardia (IIa, C).

Na Tabela 2, estão descritos os métodos de diagnóstico cardiovascular, suas principais vantagens, aplicações e limitações.

4. Disfunção Ventricular

A disfunção ventricular é uma das complicações mais graves do tratamento do câncer, caracterizando-se por altas taxas de morbidade e mortalidade. Pode surgir durante a terapia ou mesmo anos após seu término e ainda assim ser decorrente da toxicidade medicamentosa.²³ O modelo clássico de disfunção ventricular como forma de cardiotoxicidade é secundário ao uso das antraciclina, quimioterápicos amplamente utilizados no tratamento do sarcoma, linfoma, leucemia e câncer de mama.^{24,25}

Os diferentes quimioterápicos e imunoterápicos associados à disfunção ventricular resultam em fenótipos distintos nos pacientes, desde disfunção leve assintomática e reversível até casos graves de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta e irreversível. Sobreviventes de câncer pediátricos têm até 15 vezes mais chance de desenvolver insuficiência cardíaca que controles pareados para outros fatores de risco.²⁶

A predição de cardiotoxicidade é desafiadora, dada a multiplicidade de fármacos aos quais o paciente é exposto ao longo de sua vida, além dos fatores de risco cardiovasculares muitas vezes presentes. Chamam a atenção as múltiplas interações medicamentosas das diversas modalidades terapêuticas, como os regimes de antraciclina com ciclofosfamida e antraciclina com trastuzumabe.

QUANDO ESTÁ INDICADA AVALIAÇÃO DO CARDIOLOGISTA?

Cardiopatas crônicos, FEVE limítrofe, presença de sintomas de IC, 2 ou mais fatores de risco para DCV, dose de antraciclina elevada (dose cumulativa de doxorubicina > 250mg/m²)

COMO AVALIAR?

ECG, ECO transtorácico*, RX tórax, hemograma completo, ureia, creatinina, Na, K, Mg, CaI, bilirrubina, ácido úrico, troponina, NT-proBNP, glicemia, vitaminas D e B12, ácido fólico, perfil lipídico e função tireoidiana. Se ECO com avaliação limitada, considerar RMC

IDENTIFICADA DISFUNÇÃO DO VE?

Indicado iniciar tratamento para IC, interagir com equipe da oncologia e/ou hematologia, acompanhamento durante intervenção oncológica

Figura 3 – Avaliação inicial do cardiologista. *Idealmente com avaliação tridimensional da FEVE e strain miocárdico pela técnica speckle tracking. Cal: cálcio iônico sérico; DCV: doença cardiovascular; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; K: potássio sérico; Mg: magnésio sérico; Na: sódio sérico; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; RMC: ressonância magnética cardíaca; RX: radiografia; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 2 – Métodos de diagnóstico cardiovascular, suas principais vantagens, aplicações e limitações

MÉTODO DIAGNÓSTICO	APLICAÇÕES	VANTAGENS	LIMITAÇÕES
Troponina I ou T	- Níveis elevados estão associados a desenvolvimento de cardiotoxicidade - Pode ser utilizada em pacientes com alto risco para cardiotoxicidade	- Disponibilidade - Baixo custo - Alta sensibilidade	Indefinição sobre momento ideal para coleta
BNP ou NT-pro BNP	- Níveis muito elevados podem sugerir quadros de IC descompensada - Pode ser utilizado em pacientes com alto risco para cardiotoxicidade	- Disponibilidade - Baixo custo	Diversos fatores nos pacientes oncológicos podem elevar níveis de NT-proBNP
Eletrocardiograma	- Indicado para todos os pacientes que serão submetidos a terapia com potencial cardiotóxico - Recomenda-se cálculo do QTc pela fórmula de Bazett ou Fridericia	- Baixo custo - Disponibilidade - Permite avaliar função diastólica e válvulas	Papel limitado nos pacientes com câncer
Ecocardiografia 2D	- Indicado para todos os pacientes que serão submetidos a terapia com potencial cardiotóxico - A FEVE deve ser avaliada por Simpson - A incorporação de 2D-STE é capaz de prever queda da FEVE - O uso do contraste aumenta a acurácia diagnóstica	- Baixo custo - Disponibilidade - Permite avaliar função diastólica e válvulas	- Janela acústica - Pode superestimar a FEVE
Ecocardiografia 3D	Método eficaz para avaliação sequencial da FEVE no paciente de câncer durante terapia cardiotoxicidade	Acurácia semelhante à da RMC	- Pouca disponibilidade - Custo elevado - Necessidade de profissional treinado
Ressonância magnética cardíaca	- Método padrão-ouro para avaliar FEVE - Indicada para pacientes com FEVE limítrofe, confirmação diagnóstica ou com limitação de avaliação pela ecocardiografia	- Permite caracterização tecidual por meio de sequências como mapeamento de T1/T2 e volume extracelular - Permite fazer diagnóstico diferencial com outras miocardiopatias - A presença de fibrose tem implicações prognósticas	- Pouca disponibilidade - Custo elevado
Ventriculografia radioscópica	Indicada para confirmação da FEVE em pacientes com janela ecocardiográfica limitada	- Elevada acurácia - Reprodutibilidade	Exposição a radiação

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BNP: peptídeo natriurético tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; STE: Speckle Tracking Echocardiography.

Nos últimos anos, com a introdução de novas drogas quimioterápicas e o advento da imunoterapia, além da introdução de protocolos de detecção precoce, houve aumento crescente no diagnóstico de disfunção ventricular. Na Tabela 3, observam-se os fármacos antineoplásicos mais associados à disfunção ventricular.

4.1. Antraciclina

As antraciclina constituem um grupo de antineoplásicos reconhecidamente eficazes no tratamento de linfomas, leucemias, sarcomas e câncer de mama. Seu uso clínico é limitado por cardiotoxicidade caracterizada por disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, sendo essa a principal causa de mortalidade nos sobreviventes do câncer.

A toxicidade por antraciclina é bastante variável, podendo ocorrer em até 50% dos pacientes, a depender de fatores de risco do paciente e relacionados às propriedades farmacológicas dos quimioterápicos, como dose cumulativa. Por exemplo, a doxorubicina é associada a uma incidência de 5% de insuficiência cardíaca com dose cumulativa de até 400 mg/m², mas essa incidência pode chegar a 50% se a dose cumulativa de doxorubicina ultrapassar 700 mg/m².²⁷ Estudo recente com 2.625 pacientes em seguimento de 5 anos demonstrou incidência geral de cardiotoxicidade por antraciclina em torno de 9%, sendo que 98% dos casos ocorreram no primeiro ano e foram assintomáticos.²⁴

A cardiotoxicidade pode ser aguda, precoce ou tardia, reversível ou irreversível. A toxicidade aguda é caracterizada pela presença de arritmia supraventricular, disfunção ventricular esquerda e alterações eletrocardiográficas, que surgem logo após a infusão da antraciclina em até 1% dos pacientes, sendo em geral reversível. A disfunção ventricular aguda pode ser um preditor de insuficiência cardíaca que poderá ocorrer de forma subaguda

ou crônica. A cardiotoxicidade precoce surge no primeiro ano do tratamento, enquanto a tardia, anos após o tratamento (em média, 7 anos após término do tratamento).²⁸

Não há preditores capazes de identificar se a toxicidade das antraciclina será reversível ou irreversível. A elevação de biomarcadores e sua persistência podem identificar pacientes de alto risco para irreversibilidade.²⁹

A propensão para cardiotoxicidade varia com os diferentes regimes de tratamento, sendo a doxorubicina a antraciclina mais comumente associada a disfunção ventricular. A cardiotoxicidade é dose-dependente, sendo a redução da dose cumulativa uma maneira de minimizá-la. Modificações na infusão, como prolongar sua duração, fracionar a dose e utilizar formulações lipossomais, têm potencial de prevenir cardiotoxicidade.²⁴ Recente estudo experimental sugeriu que o pré-condicionamento isquêmico possa ser eficaz na prevenção da cardiotoxicidade.³⁰

Estudos mecanísticos demonstram que a disfunção ventricular relacionada às antraciclina está associada a: 1) lesão do retículo sarcoplasmático e das mitocôndrias; 2) modificação estrutural e funcional de miofibrilas; 3) perda total ou parcial da matriz intercalada com placas de colágeno no interstício; 4) modificação do acoplamento excitação-contracção e do fluxo do cálcio; 5) apoptose; 6) alterações do metabolismo do ferro; e 7) perda da capacidade de regeneração do músculo cardíaco e de células endoteliais coronarianas. Consequentemente, há disfunção e hipertrofia dos miócitos remanescentes.³¹ O gatilho comum desses eventos parece estar ligado ao estresse oxidativo causado pela produção de espécies reativas de oxigênio, além da inibição da topoisomerase 2β, resultando em dano às membranas, proteínas e DNA. Algumas observações dão consistência à importância do estresse oxidativo na cardiotoxicidade das antraciclina: a) super expressão da metalotioneína, um antirradical livre, no coração de camundongo transgênico

Tabela 3 – Agentes quimioterápicos associados à disfunção ventricular

Agentes quimioterápicos	Incidência (%)
Antraciclina (dose-dependente)	
Doxorrubicina (Adriamicina)	
400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarrubicina > 90 mg/m ²	5-18
Epirubicina > 900 mg/m ²	0,9-11,4
Mitoxantrona > 120 mg/m ²	2,6
Doxorrubicina lipossomal >900 mg/m ²	2
Agentes alquilantes	
Ciclofosfamida	7-28
Ifosfamida	
< 10 g/m ²	0,5
12,5-16 g/m ²	17
Antimetabólitos	
Clofarabina	27
Agentes antimicrotúbulos	
Docetaxel	2,3-13
Paclitaxel	< 1
Terapias-alvo anti-HER2	
Trastuzumabe	1,7-20,1
Pertuzumabe	0,7-1,2
Anticorpo monoclonal	
Bevacizumabe	1,6-4
Inibidores de tirosina quinase	
Sunitinibe	2,7-19
Pazopanibe	7-11
Sorafenibe	4-8
Dasatinibe	2-4
Imatinibe	0,2-2,7
Lapatinibe	0,2-1,5
Nilotinibe	1
Inibidores de proteassoma	
Carfilzomibe	11-25
Bortezomibe	2-5

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano. Adaptado de Zamorano et al.²²

minimiza a injúria induzida pela doxorrubicina; b) a inibição da formação de peroxinitrito, um oxidante reativo produzido do óxido nítrico e do superóxido, melhora a função cardíaca de camundongos expostos a doxorrubicina; c) o probucol, um forte antioxidante, impede a redução em glutatona peroxidase e reduz a peroxidação lipídica miocárdica associada à doxorrubicina em modelo murino; d) o dexrazoxano é um quelante EDTA-like que pode impedir o dano por antraciclina por meio da ligação com ferro, que é o cofator para os radicais livres.³² Disfunção

diastólica por toxicidade cumulativa dose-dependente pode ser observada com dose cumulativa equivalente a 200 mg/m², enquanto disfunção sistólica é observada usualmente com doses acima de 400 mg/m², com variabilidade segundo limiar individual. Entretanto, prejuízo na função diastólica foi observado com dose cumulativa de apenas 120 mg/m².³³

Fatores de risco associados com maior chance de toxicidade por antraciclina estão apontados na Tabela 4. Dentre eles, destacam-se cardiopatia prévia, dose cumulativa

Tabela 4 – Fatores de risco para cardiotoxicidade relacionada às antraciclinas

Fatores de risco	Risco aumentado no caso de
Idade	<18 anos ou > 65 anos
Sexo	Feminino
Modo de administração	Injeção rápida
Dose cumulativa	Daunorrubicina 550 - 800 mg/m ²
	Doxorrubicina ≥ 250 mg/m ²
	Epirrubicina 900 - 1000 mg/m ²
	Idarrubicina 150 - 225 mg/m ²
Irradiação mediastinal	Irradiação mediastinal precoce ou concomitante
Doenças cardiovasculares prévias	Miocardiopatia isquêmica e não isquêmica, doença arterial coronária e hipertensão arterial
Distúrbios eletrolíticos	Hipocalcemia, hipomagnesemia
Fração de ejeção	<50%
Terapia concomitante	Trastuzumabe, agentes alquilantes, inibidores de sinalização

e velocidade rápida de infusão do fármaco. Entretanto, na presença dos mesmos fatores de risco, nota-se importante variabilidade entre os pacientes em relação à ocorrência de cardiotoxicidade, possivelmente relacionada a fatores genéticos e a interações com outros fatores desconhecidos.

Polimorfismos nos genes transportadores de cassetes de ligação de ATP (ABC) são associados a cardiomiopatia da antraciclina. Tais transportadores são importantes na resistência às drogas via efluxo celular, incluindo antraciclinas. Atividade reduzida pode levar ao acúmulo intracelular de antraciclina e toxicidade celular. Variantes nessa família de genes replicados nas coortes de cânceres pediátricos incluem ABCC5 (A-1629T, rs7627754), associado à redução substancial na FEVE em sobreviventes homozigóticos para o alelo T.³⁴ Além disso, uma variante na metiltransferase de histamina (HNMT, rs17583889) confere risco em pacientes jovens expostos às antraciclinas.³⁵ Na Tabela 5, estão descritas as variantes farmacogenéticas que predisõem à cardiotoxicidade relacionada às antraciclinas.

Durante o tratamento com antraciclinas, monitoramento clínico e ecocardiográfico é recomendado em periodicidade pré-estabelecida ou fora do protocolo, se surgirem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.²¹ Idealmente, o ecocardiograma deve incluir análise de função sistólica biventricular e avaliação da função diastólica (I, A) (Figura 4).

4.2. Terapias-alvo Anti-HER2

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal cujo alvo é o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 ou ErbB2). Para os 15-20% de pacientes com câncer de mama cujos tumores super expressam o HER2, a terapia com trastuzumabe reduz de maneira significativa a mortalidade.^{36,37} Seu uso está associado a um risco considerável de cardiotoxicidade, clinicamente manifestada por um declínio assintomático da FEVE e, mais incomumente, pela ocorrência de insuficiência cardíaca sintomática.³⁸ Após a introdução do trastuzumabe, três outros agentes anti-HER2 foram desenvolvidos: lapatinibe, um inibidor de tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico (EGFR), ERBB1 e HER2; ado-trastuzumabe entansina (T-DM1), um anticorpo conjugado composto por trastuzumabe, um ligante tioéster e um derivado antimitótico de maitansina; e pertuzumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao subdomínio II do domínio extracelular HER2 e previne a homo- e a heterodimerização do HER2 com outros receptores HER. Embora os dados ainda sejam escassos sobre esses novos fármacos, a evidência até o momento é que o T-DM1 e o pertuzumabe sejam menos cardiotoxícos que o trastuzumabe.³⁹

A taxa de declínio da FEVE consequente ao uso do trastuzumabe é variável na literatura. Estudos mais recentes

Tabela 5 – Variantes farmacogenéticas associadas à cardiotoxicidade das antraciclina

	Gene	rs	Processo biológico
	ABCB1	rs1128503	Transporte de drogas
	ABCC1	rs5511401 rs60782127 rs4148356	Transporte de drogas
	CAT	rs10836235	Estresse oxidativo
	CBR3	rs8133052	Metabolismo de drogas
	NCF4	rs1800566	Estresse oxidativo
	NQO1	rs1800566	Uso de energia
	NR1/2	NA	Regulação do metabolismo de drogas e / ou transporte e apoptose
	RARG	rs2229774	Desrepressão do determinante genético chave Top2b, aumentando o estresse oxidativo
	SLC22A16	rs714368	Maior exposição a medicamentos
	TOP2A	NA	Regulação do DNA
	HAS3	rs2232228	Estresse oxidativo
	CELF4	rs1786814	Expressão de variantes TNNT2 com emenda anormal

apontam para taxas entre 15% e 40% de ocorrência de redução de pelo menos 10% na FEVE relacionada ao uso do trastuzumabe e, em 18% dos pacientes, a FEVE cai para menos de 53%.^{40,41} A ocorrência de insuficiência cardíaca sintomática é relatada em 0,6% a 8,7% dos pacientes.⁴⁰

Uma das características da toxicidade dos agentes anti-HER2 que diferem da cardiotoxicidade das antraciclina é sua reversibilidade na maioria dos casos. Os determinantes da reversibilidade são a função cardiovascular prévia e a extensão do declínio da FEVE relacionado ao tratamento. Estudo recente demonstrou que todos os declínios de FEVE menores de 10% foram reversíveis. Porém, em casos de quedas da FEVE maiores que 10%, a reversibilidade foi observada em 91% dos pacientes com função cardiovascular basal normal e em apenas 71,4% daqueles com FEVE reduzida previamente à exposição.⁴² Estudos apontam que, mesmo na presença de cardiotoxicidade, 70% a 80% dos pacientes continuam recebendo trastuzumabe e que o subgrupo que apresenta maior chance de toxicidade e mortalidade cardiovascular relacionada ao tratamento é formado por pacientes com FEVE reduzida previamente.⁴³

A disfunção ventricular e a insuficiência cardíaca clinicamente manifesta induzidas pelo trastuzumabe são geralmente reversíveis após a interrupção da quimioterapia e/ou após início do tratamento da insuficiência cardíaca. Os mecanismos de cardiotoxicidade induzida pela terapia anti-HER2 incluem alterações estruturais e funcionais nas proteínas contráteis e nas mitocôndrias, mas raramente levam à morte celular, explicando a potencial reversibilidade. A interrupção do tratamento com trastuzumabe está associada a aumento da recorrência do câncer, sendo a cardiotoxicidade a maior responsável pela suspensão do fármaco.⁴⁴

Na Tabela 6, citam-se os fatores de risco para cardiotoxicidade da terapia anti-HER2.

Durante o tratamento com trastuzumabe, recomenda-se monitoramento clínico e ecocardiográfico, respeitando-se a periodicidade ou se surgirem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (I, A) (Figura 5).

4.3. Inibidores VEGF

A inibição das vias de sinalização VEGF beneficia milhares de pacientes com câncer, mas alguns dos quimioterápicos

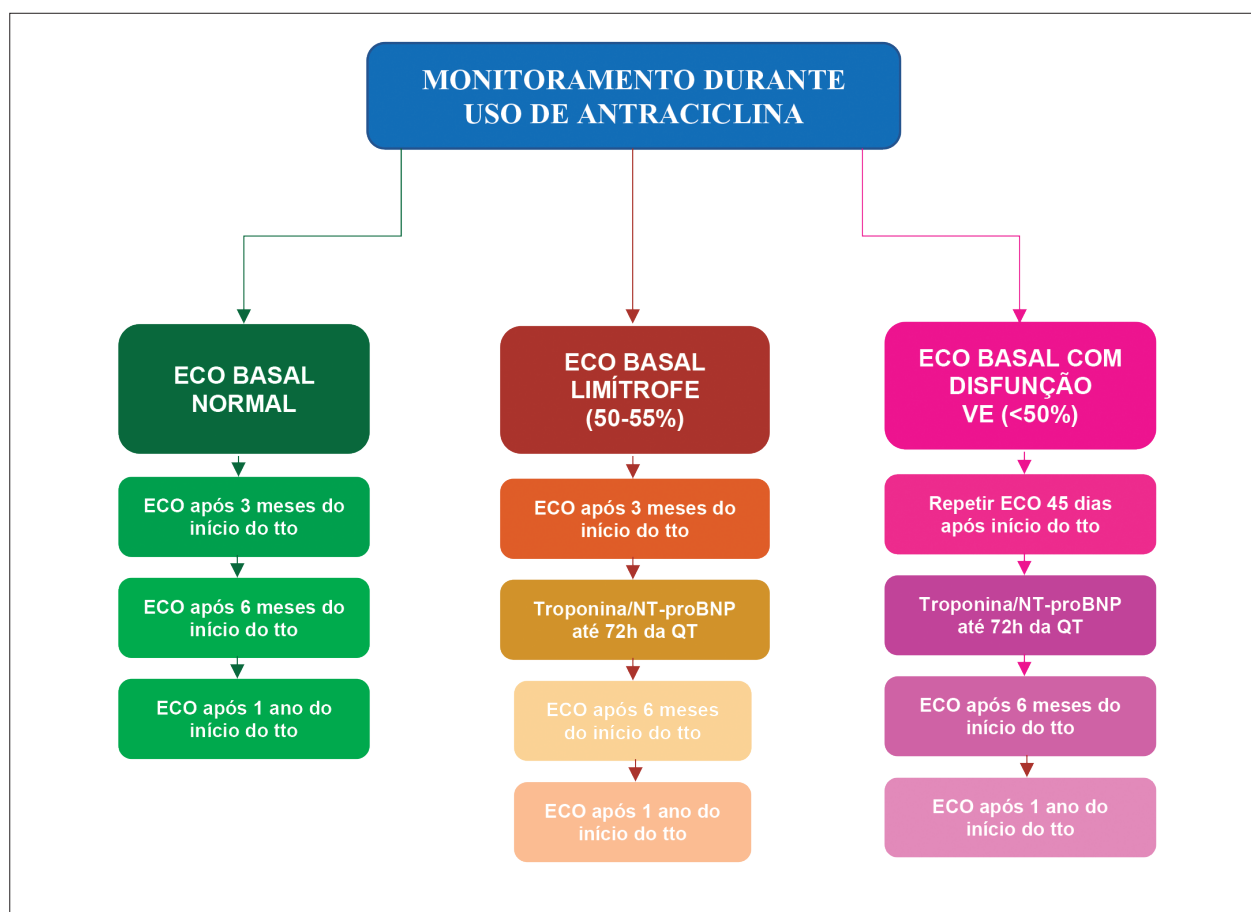


Figura 4 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de antraciclina. ECO: ecocardiograma; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; QT: quimioterapia; tto: tratamento.

Tabela 6 – Terapia anti-HER2 e fatores de risco de cardiotoxicidade.

Agentes	Fatores de risco de cardiotoxicidade
Anti-HER2	• Tratamento prévio ou concomitante com antraciclina
• Trastuzumabe	• Idade > 50 anos
• Pertuzumabe	• Índice de massa corpórea > 30 kg/m ²
• T-DM1	• Disfunção ventricular esquerda prévia
	• Hipertensão arterial
	• Radioterapia mediastinal prévia

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; T-DM1: ado-trastuzumabe entansina.

dessa classe estão ligados a risco de cardiotoxicidade, que pode ser reversível ou irreversível, particularmente quando associados a tratamento concomitante ou prévio com outros quimioterápicos.⁴⁵⁻⁴⁷

Os pacientes tratados com bevacizumabe apresentam risco de 4,74 (IC 95%: 1,6-11,18, $p = 0,001$) de desenvolverem quadros de insuficiência cardíaca congestiva quando comparados ao grupo placebo.⁴⁵ Fármacos como sunitinibe, pazopanibe e axitinibe também têm sido relacionados ao desenvolvimento de disfunção ventricular.

Uma meta-análise incluindo um total de 10.553 pacientes observou uma incidência de insuficiência cardíaca congestiva de 3,2% (IC 95%: 1,8% - 5,8%) com o uso de inibidor de tirosina quinase VEGF.⁴⁷

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é complicação comum dessa classe de quimioterápicos e estudos sugerem que o tratamento adequado da HAS possa reduzir o risco de insuficiência cardíaca.⁴⁸ O prognóstico de pacientes que desenvolvem cardiotoxicidade associada aos inibidores VEGF é difícil de analisar, pois os candidatos a esses fármacos

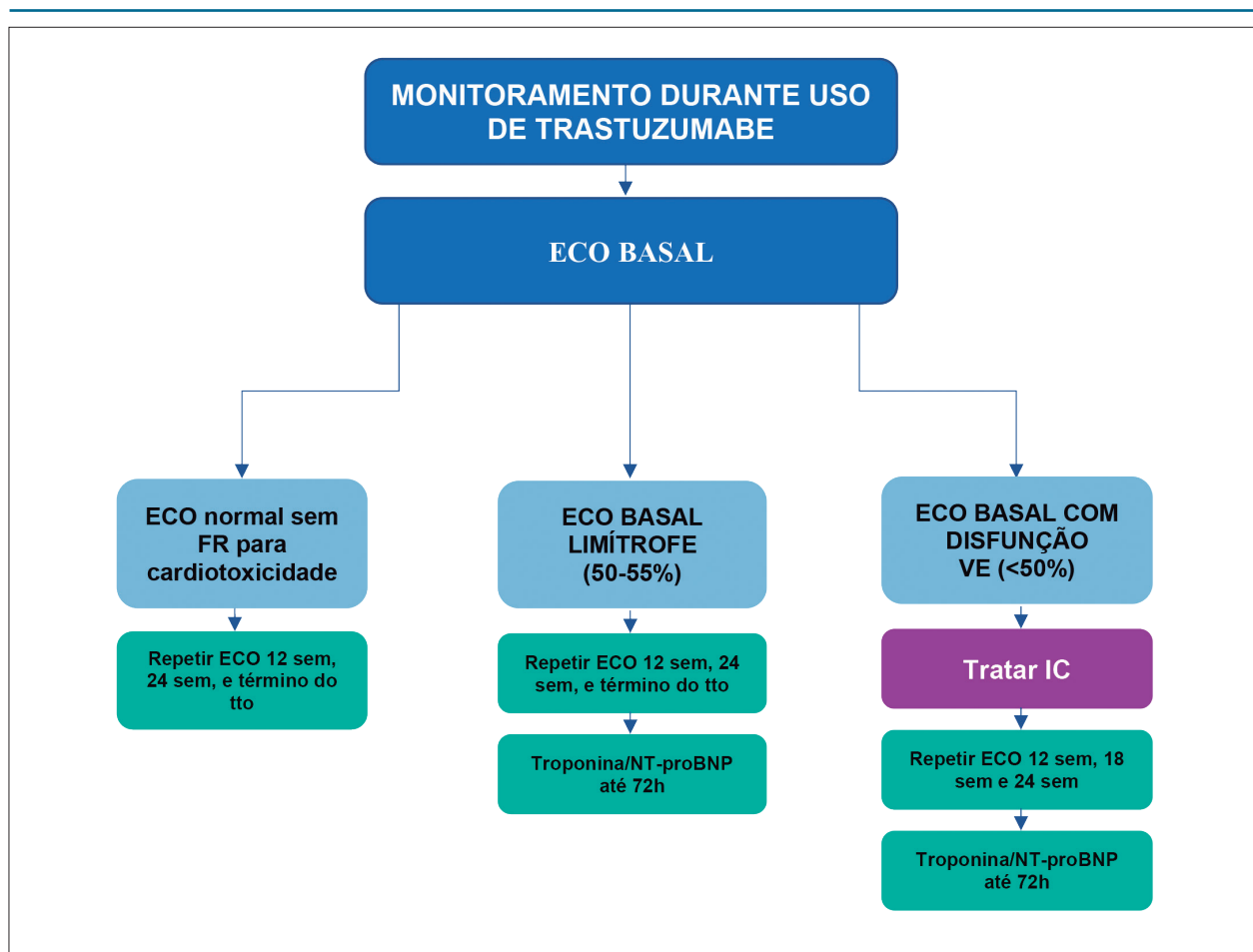


Figura 5 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de fármacos anti-HER2. ECO: ecocardiograma; FR: fatores de risco; IC: insuficiência cardíaca; sem: semanas; tto: tratamento; VE: ventricular esquerda.

geralmente apresentam doença metastática e expectativa de vida reduzida. A maioria dos casos é reversível com o tratamento da disfunção ventricular. Os fatores de risco para cardiotoxicidade estão descritos na Tabela 7.

4.3.1. Inibidores Tirosina Quinase BCR-ABL

Fármacos como os inibidores de tirosina quinase BCR-ABL modificaram o prognóstico de pacientes com leucemia mieloide crônica e tumores estromais gastrointestinais. Não há confirmação de cardiotoxicidade envolvendo imatinibe, porém nilotinibe e ponatinibe podem estar associados à cardiotoxicidade do tipo insuficiência cardíaca, HAS, arritmias e tromboembolismo.⁴⁹

4.4. Terapias para Mieloma Múltiplo

Os inibidores de proteassoma são drogas relativamente novas no tratamento do mieloma múltiplo. Bortezomibe e carfilzomibe são os fármacos dessa classe e podem causar disfunção cardiovascular. Os proteassomas são complexos proteicos responsáveis por degradar proteínas disfuncionais e, além disso, essenciais para a sobrevivência do cardiomiócito. A incidência de insuficiência cardíaca com bortezomibe é de

4% e pode ser agravada pelo uso de esteroides.⁵⁰ Carfilzomibe é um inibidor irreversível e o mais potente dos proteassomas, podendo causar insuficiência cardíaca em até 25% dos pacientes.^{51,52}

4.5. Inibidores BRAF e MEK

A combinação da terapia com inibidores BRAF e MEK é, no momento, a primeira escolha no melanoma metastático com a mutação BRAF, apresentando significativa melhora na sobrevida dos pacientes. Atualmente, 3 inibidores BRAF (dabrafenibe, vemurafenibe e encorafenibe) e 3 inibidores MEK (trametinibe, cobimetinibe e binimetinibe) estão aprovados para o tratamento do melanoma.⁵³⁻⁵⁵

Efeitos adversos cardiovasculares associados a esses inibidores têm sido relatados em vários estudos, especialmente redução na FEVE (5-11%), HAS (10-15%) e prolongamento do intervalo QT.^{56,57} A inibição do BRAF e do MEK interfere com a sinalização cardiovascular MAPK, resultando em estresse oxidativo, apoptose de miócito e inibição de angiogênese.^{56,57}

Em meta-análise recente que inclui 5 estudos clínicos randomizados e 2.317 pacientes com melanoma em uso dos inibidores BRAF e MEK, demonstrou-se que o tratamento

Tabela 7 – Terapia com inibidores VEGF e fatores de risco de cardiotoxicidade

Inibidores VEGF	
Anticorpos	IC pré-existente, doença coronária, doença valvar, cardiopatia isquêmica
• Bevacizumabe	
• Ramucirumabe	Uso prévio de antraciclina
Inibidores tirosina quinase	
• Sunitinibe	
• Pazopanibe	
• Axitinibe	Hipertensão arterial
• Neratinibe	
• Afatinibe	Doença cardíaca pré-existente
• Sorafenibe	
• Desatinibe	

IC: insuficiência cardíaca.

concomitante com esses inibidores está associado a risco aumentado de embolia pulmonar (4,4x), queda na FEVE (3,72x) e HAS (1,5x). Não houve aumento da ocorrência de arritmias, infarto e prolongamento do QT. Maior risco de insuficiência cardíaca foi detectado em pacientes com idade inferior a 55 anos.⁵⁸

4.6. Taxanos

O paclitaxel e o docetaxel são usados no tratamento de várias neoplasias sólidas. Cardiotoxicidade é fenômeno pouco frequente nesse grupo, com ocorrência de 12 por 100 (RR: 0,9 [0,53 -1,54]).⁵⁹ O docetaxel, em particular, parece estar associado a aumento da ocorrência de disfunção ventricular. Alguns relatos sugerem que os taxanos devem ser evitados em pacientes com disfunção ventricular prévia, com os mesmos critérios de não utilização de antraciclina. Há relatos de que os taxanos causam bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares, taquicardia ventricular e extrasístoles ventriculares. Porém, como os taxanos são usados em combinação com antraciclina, é desafiador afirmar seu potencial de cardiotoxicidade.^{36,60}

4.7. Inibidores de Checkpoint Imunológicos

Os ICIs revolucionaram o tratamento do câncer. Esses imunoterápicos atuam modulando o sistema imunológico, inibindo a apoptose dos linfócitos T, gerando restauração da resposta celular antitumoral. Sua ação anti-apoptótica dá-se por inibição do CTLA-4 (ipilimumabe), do PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe) e do PDL-1 (atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe)⁶¹ (Figura 6).

A cardiotoxicidade dos ICIs pode ser agrupada em duas categorias: efeitos adversos inflamatórios (miocardite, pericardite e vasculite) e toxicidade cardiovascular não inflamatória (síndrome Takotsubo-like, disfunção ventricular assintomática não inflamatória e arritmias). A maioria dos casos relatados é grave, com taxas de mortalidade de 50% na miocardite, 21% na doença pericárdica e 6% na vasculite.⁶² As principais causas de mortalidade da miocardite são arritmias e choque cardiogênico.⁶²⁻⁶⁴

Os eventos adversos ocorrem normalmente após a primeira ou segunda dose dos ICIs, mas há relatos

esporádicos de eventos cardiovasculares até 32 semanas após o tratamento. A prevalência de envolvimento cardiovascular é maior em pacientes com terapia combinada, sexo feminino e idade acima de 75 anos. A prevalência de miocardite varia entre 0,06% e 0,3%.^{62,63}

Para pacientes que desenvolvem novos sintomas cardiovasculares durante ou logo após o tratamento com os ICIs ou que apresentam arritmia, anormalidade do sistema de condução ou disfunção ventricular ao ecocardiograma, recomenda-se iniciar investigação cardiovascular com dosagem de biomarcadores (troponina, NT-proBNP e proteína C reativa), ECG, painel viral, ecocardiograma com strain e RMC para confirmação diagnóstica e exclusão de miocardite viral (IIa, C).

Biópsia endomiocárdica deve ser considerada quando há suspeição diagnóstica mesmo com investigação inicial negativa (IIa, C).

5. Radioterapia

A incidência atual de cardiotoxicidade induzida por radiação é difícil de ser estimada devido a algumas razões, como longo intervalo entre a exposição e a manifestação clínica de cardiotoxicidade, uso de quimioterapia cardiotóxica concomitante e melhoria progressiva nas técnicas de radiação nos últimos anos, com redução da incidência de lesão estrutural cardíaca. Os estudos apontam risco relativo de eventos cardiovasculares fatais em 2,2% a 12,7% de sobreviventes de linfoma e em 1% a 2,2% de pacientes com câncer de mama.^{65,66} Entre os sobreviventes expostos a radioterapia, o risco de disfunção ventricular aumenta 4,9 vezes.⁶⁶ Na neoplasia de mama, é mais frequente cardiotoxicidade relacionada a radioterapia em pacientes com lesão em hemitórax esquerdo⁶⁷ e naquelas em uso concomitante de antraciclina. A lesão induzida pela radioterapia pode afetar o músculo cardíaco, as válvulas, o pericárdio, as coronárias e o sistema de condução,⁶⁸ podendo ser diagnosticada 10 a 15 anos após a radioterapia.

6. Prevenção e Tratamento da Cardiotoxicidade

a) A prevenção da cardiotoxicidade deve ser realizada em todos os pacientes com câncer, com o reconhecimento dos fatores de risco cardiovasculares desde a consulta inicial, sendo recomendadas as seguintes medidas: cessação de tabagismo, cessação do alcoolismo, implementação de dieta regular visando à manutenção do peso adequado (índice de massa corpórea entre 18 e 24 kg/m²), prática de exercícios físicos (atividade física aeróbica moderada por 30 minutos por dia por pelo menos 5 vezes na semana), controle da HAS, tratamento do diabetes e da dislipidemia (I, B).

b) Os fármacos de escolha para o tratamento da HAS são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou os antagonistas do receptor da angiotensina (AT1). As estatinas são recomendadas no tratamento da dislipidemia, com o objetivo de manter níveis de LDL abaixo de 100 mg/dl. O tratamento do diabetes tem como fármaco de

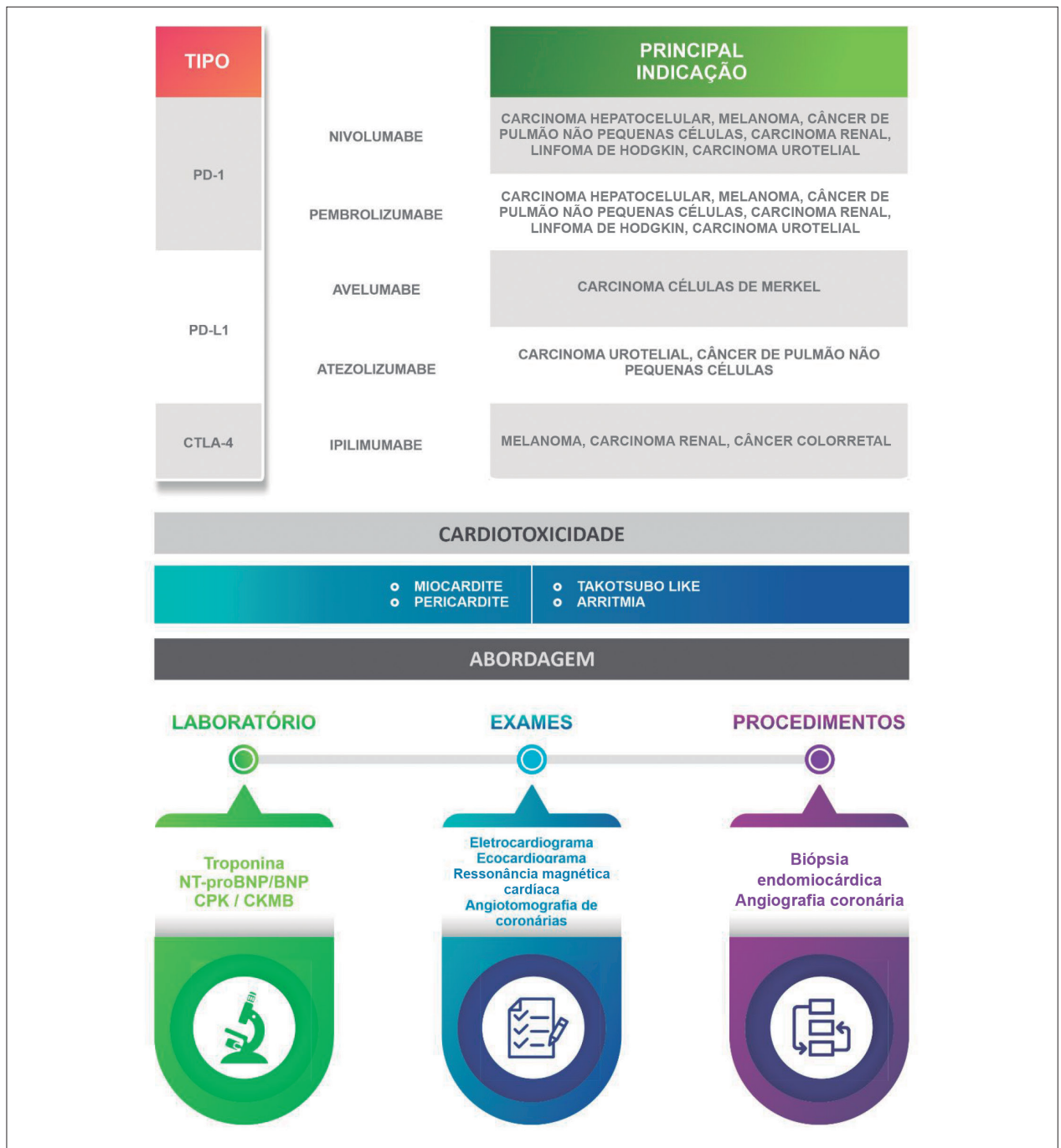


Figura 6 – Principais inibidores de checkpoint imunológicos relacionados a toxicidade cardíaca e sua abordagem.

escolha a metformina e, em casos de insuficiência cardíaca associada, devem-se utilizar os inibidores do SGLT2 (empaglifozina, dapaglifozina, canaglifozina) e, em casos de doença coronariana, dar preferência aos agonistas do GLP-1 (liraglutida, dulaglutida e semaglutida) (IIa, C).

c) Na avaliação da proposta terapêutica, devem ser reconhecidos os fatores de risco para cardiotoxicidade e implementadas as medidas específicas de acordo com o regime (IIa, C).

d) Para pacientes com detecção de cardiotoxicidade subclínica (elevação de troponina ou redução no SLG absoluta $\geq 5\%$ ou relativa $\geq 15\%$):

- o uso de IECA ou de AT1 ou de betabloqueador pode ser considerado com o objetivo de prevenir disfunção ventricular e eventos cardiovasculares (IIa, B);
- repetir ecocardiografia com *strain* a cada 3 meses e dosagem de biomarcadores a cada ciclo, se assintomático, ou a qualquer momento, se surgirem sintomas (IIa, C);

- quimioterapia não deve ser suspensa com base em alterações no *strain* e em biomarcadores (IIa, C);
 - considere encaminhar o paciente para o cardio-oncologista (IIa, C);
 - considere excluir doença isquêmica do coração (IIa, C);
 - considere iniciar dexrazoxano em pacientes que serão submetidos a doses altas de antraciclinas e com risco elevado de cardiotoxicidade (IIa, B).
- e) Em pacientes com FEVE $\leq 50\%$ e $\geq 40\%$, terapia com IECA/AT1 e betabloqueador é recomendada antes do tratamento cardiotoxico (I, A).
- f) Pacientes com FEVE $\leq 40\%$ não devem receber terapia com antraciclina a menos que não haja opções eficazes de tratamento (IIa, A).

g) Pacientes em uso de quimioterapia ou imunoterapia que desenvolvem insuficiência cardíaca e FEVE $< 40\%$, durante o tratamento, devem ter o tratamento antineoplásico suspenso temporariamente de acordo com discussão entre o cardiologista e o oncologista, e terapia para insuficiência cardíaca deve ser iniciada de acordo com as diretrizes e consensos (I, A).

h) Pacientes em uso de fármacos com potencial de cardiotoxicidade que apresentem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca, devem ser encaminhados ao cardio-oncologista para avaliação clínica, realização de ecocardiograma e dosagem de biomarcadores (IIa, C).

i) As Figuras 7 e 8 apresentam os algoritmos de manejo da disfunção ventricular por antraciclinas e anti-HER2 que devem ser considerados (IIa, B).



Figura 7 – Algoritmo de manejo da insuficiência cardíaca e disfunção ventricular por antraciclinas. ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; QT: quimioterapia; IC: insuficiência cardíaca; tto: tratamento.



Figura 8 – Algoritmo de manejo da insuficiência cardíaca e da disfunção ventricular por terapia anti-HER2. ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia; tto: tratamento.

j) Em pacientes com cardiotoxicidade por trastuzumabe, após a estabilização dos sintomas e a recuperação da FEVE para acima de 40%, a reintrodução do trastuzumabe deve ser considerada, desde que o paciente esteja sendo acompanhado pelo cardio-oncologista, com avaliação seriada por ecocardiografia e biomarcadores (IIa, B).

k) Em pacientes com cardiotoxicidade por trastuzumabe, não havendo melhora dos sintomas e persistindo FEVE abaixo de 40%, a reintrodução do trastuzumabe só deve ser

considerada se não houver alternativa terapêutica após ampla discussão com oncologista (IIa, C).

l) Em pacientes em uso de sunitinibe ou outro fármaco anti-VEGF, avaliação e controle adequado da HAS são recomendados (IIa, C).

m) Em pacientes em uso de terapia com anticorpos monoclonais ou inibidores de tirosina quinase com ação anti-VEGF (bevacizumabe, sunitinibe, sorafenibe, axitinibe e pazopanibe), o maior risco de insuficiência cardíaca ocorre

no início da terapia. Na presença de sinais e sintomas, deve-se investigar o paciente com ecocardiograma e dosagem de biomarcadores (IIa, B). Recomendam-se consultar o cardiocardiologista, iniciar tratamento para insuficiência cardíaca e suspender o fármaco em discussão com oncologista (IIa, C). Após recuperação do quadro clínico e da FEVE, considera-se reiniciar a quimioterapia (IIa, C).

n) Em pacientes com insuficiência cardíaca ou com disfunção ventricular, tratamento medicamentoso deve ser instituído de acordo com as diretrizes (I, A).

o) A indicação de dispositivo de assistência circulatória e de transplante cardíaco segue as recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica, devendo-se discutir com o oncologista, antes da indicação, o status do paciente e o prognóstico oncológico, levando-se sempre em consideração as preferências do paciente.

p) A indicação de transplante cardíaco para pacientes com câncer segue as recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica (Tabela 8). Porém, devem ser considerados para transplante apenas os pacientes com insuficiência cardíaca aguda ou crônica que atendam aos critérios de remissão ou cura do câncer por um período maior que 3 anos (IIa, C).

q) Havendo suspeita ou confirmação de miocardite por ICLs, a terapia com ICLs deve ser interrompida e corticosteroide iniciado imediatamente (metilprednisolona, 1g intravenoso por dia, por 3 a 5 dias, seguida de prednisona, 1-2 mg/kg/dia). O corticosteroide deve ser continuado até a resolução dos sintomas e a normalização da troponina, da função sistólica e das anormalidades de condução (IIa, C). Em casos de pericardite, recomenda-se a utilização de corticosteroide oral (IIa, C). Na síndrome de Takotsubo, pode-se considerar a pulsoterapia (IIa, C) e, na cardiomiopatia dilatada, o tratamento é de suporte (Tabela 9).

r) Em pacientes com miocardite refratária ou em situações graves com choque cardiogênico, outras terapias imunossupressoras como globulina antitumoral, infliximabe (exceto em pacientes com insuficiência cardíaca), micofenolato mofetil, ciclofosfamida ou abatacepte devem ser considerados (IIa, C).

s) Para pacientes com taquiarritmia ou bradiarritmia por ICLs, terapia apropriada medicamentosa e marca-passo devem ser considerados de acordo com as características clínicas (IIa, C).

t) A terapia com ICLs deve ser descontinuada nos casos de miocardite. A decisão de reiniciar a terapia deve ser individualizada, de acordo com o status do câncer, resposta ao tratamento, gravidade da cardiotoxicidade, analisando riscos e benefícios. Se o tratamento com ICLs for reiniciado, recomendam-se monoterapia com uma droga anti-PD1 e vigilância cardiovascular (IIa,C).

u) Considerar o uso do dexrazoxano em pacientes com câncer de mama metastático com dose planejada elevada de antraciclina (doxorubicina acima de 250 mg/m²) (I, A) e em pacientes com sarcoma e pacientes pediátricos com linfoma/leucemia (IIa, A).

7. Tromboembolismo Arterial e Venoso

A doença tromboembólica é afecção comum no paciente com câncer, sendo considerada a segunda causa de mortalidade nessa população.

7.1 Trombose Venosa

O tromboembolismo venoso (TEV) inclui a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). É uma grave complicação em pacientes com câncer, nos quais é a segunda causa de óbito. As neoplasias são associadas ao aumento do risco e da gravidade e à recorrência da trombose, além de resultar em taxas maiores de complicações relacionadas ao tratamento. Ademais, o paciente com neoplasia tem uma chance 2 a 9 vezes maior de recorrência de eventos tromboembólicos.⁷⁰⁻⁷²

O câncer induz um estado pró-trombótico devido à sua produção de micropartículas trombogênicas, à ativação plaquetária, às suas propriedades antifibrinolíticas e à produção de trombina. Além disso, a trombogênese é potencializada por fatores relacionados ao tipo de câncer, ao status da doença, ao uso de drogas concomitantes,⁷³ como agentes eritroestimulantes, à presença de anemia e leucocitose, à obesidade e ao fenótipo laboratorial trombogênico, como presença de altos níveis de dímero D e de fragmento 1+2 da protrombina.⁷⁴

Nos últimos 5 anos, alguns ensaios clínicos foram publicados especificamente na população oncológica, permitindo ampliar o arsenal terapêutico desses pacientes (Tabela 10).^{75,76}

As recomendações para o manejo do TEV no paciente com câncer são:

Tabela 8 – Recomendações para transplante cardíaco. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda⁶⁹

Recomendação	Classe	Nível de evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca aguda e/ou choque cardiogênico com baixo potencial de recuperação, sugere-se que a avaliação da candidatura ao transplante seja iniciada precocemente e que seja o mais completa possível, incluindo avaliação psicossocial, mesmo que com dificuldades inerentes ao quadro agudo.	I	C
Em pacientes com choque cardiogênico refratário e sem recuperação adequada da função miocárdica, a definição da candidatura para transplante deve considerar o grau de instabilidade hemodinâmica, a presença de disfunções multiorgânicas, as comorbidades e a experiência do centro. Escores prognósticos podem auxiliar na estimativa de risco de mortalidade pós-transplante a curto e longo prazo.	IIa	C

Tabela 9 – Efeitos adversos dos inibidores de checkpoint imunológicos e estratégias terapêuticas

Potenciais eventos CV relacionados aos inibidores de checkpoint	Métodos diagnósticos	Potencial abordagem inicial para tratamento	Potencial terapia adicional se estável e não respondendo à abordagem inicial	Potencial terapia adicional se instável
Miocardite	Não invasivo: RMC, troponina, ECG	Metilprednisolona, 1g/dia por 3-5 dias, seguida de 1,5mg/kg de prednisona com monitorização ambulatorial de troponina.	Micofenolato, 500-750mg 2x/dia	Globulina antitímocito
	Invasivo: biópsia e patologia	Terapia padrão para insuficiência cardíaca com bloqueador neuro-hormonal, se FEVE reduzida.	Plasmaférese Imunoglobulina intravenosa	Abatacepte Alemtuzumabe Suporte circulatório mecânico
Pericardite	Não invasivo: ecocardiografia	Prednisona, 1,5mg/kg/dia, com redução da dose ambulatorial por 2 meses.	Metilprednisolona, 1g/dia por 3-5 dias	Drenagem pericárdica, se presença de derrame pericárdico volumoso com sinais de instabilidade hemodinâmica
	Invasivo: análise de líquidos		Micofenolato, 500-750mg 2x/dia	
Síndrome de Takotsubo	Não invasivo: ecocardiografia, RMC	Terapia-padrão de insuficiência cardíaca com bloqueador neuro-hormonal, se FEVE reduzida. Considerar metilprednisolona, 1g/dia por 3-5 dias, seguida de prednisona oral com redução de dose por 4-6 semanas.	Micofenolato, 500-750mg 2x/dia	Suporte circulatório mecânico
	Invasivo: cineangiografografia e ventriculografia			
Cardiomiopatia dilatada	Não invasivo: RMC, ecocardiografia, troponina, peptídeo natriurético	Terapia-padrão de insuficiência cardíaca com bloqueador neuro-hormonal, se FEVE reduzida.	Terapia de ressincronização cardíaca	
	Invasivo: cineangiografografia e ventriculografia		Desfibrilador cardíaco implantável	

Esta tabela detalha as toxicidades cardiovasculares associadas com os inibidores de checkpoint e potenciais estratégias de manejo. Muitas das estratégias listadas para outras toxicidades que não miocardite são extrapoladas da literatura de miocardite e baseadas em pequenas séries de casos ou relatos de casos. CV: cardiovascular; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RMC: ressonância magnética cardíaca. Tabela adaptada de Lenihan DJ et al. *Proceedings*.¹⁸

Tabela 10 – Estudos clínicos de TEV em pacientes com câncer

Estudo	População	Intervenção	Desfechos primários de eficácia	Desfecho primário de segurança
Prevenção primária				
CASSINI trial*	841 pacientes ambulatoriais com câncer e alto risco para TEV	Rivaroxabana 10mg vs placebo 6 meses	TVP ou EP ou morte relacionada a TEV HR: 0,66; IC95%: 0,4-1,09	Sangramento maior 1,0% vs. 2,0% HR: 1,96; IC95%: 0,59-6,49
AVERT trial*	574 pacientes ambulatoriais com câncer e alto risco para TEV	Apixabana 2,5mg 2x/dia vs placebo	TEV documentado 4,2% vs 10,2%. HR: 0,41; IC95%: 0,26-0,65	Sangramento maior 3,5% vs. 1,8% HR: 2,0; IC95%: 1,0-3,95.
Tratamento				
HOKUSAI VTE	1050 pacientes com câncer com TEV agudo sintomático ou incidental	HBPM por 5 dias + edoxabana 60mg vs dalteparina Tratamento: 6 meses	Recorrência de TEV ou sangramento maior 12,8% vs 13%	Sangramento maior 6,9% vs. 4% HR: 1,77; IC95%: 1,03-3,04
SELECT-D	406 pacientes com câncer e EP ou TEV sintomáticos	Rivaroxabana vs dalteparina Tratamento: 6 meses	Recorrência de TEV: 4% vs 11% HR: 0,43; IC95%: 0,19-0,99	Sangramento maior 6% vs. 4% HR: 1,83 IC 95% 0,68-4,96
ADAM-VTE trial	300 pacientes com TEV associado ao câncer	Apixabana 10mg 2x/dia por 7 dias seguido de 5mg 2x/dia vs dalteparina	Recorrência de TEV 0,7% vs 6,3%. HR: 0,099; IC95%: 0,013-0,78	Sangramento maior 0% vs 1,4% HR: 1,96; IC95%: 0,59-6,49
Caravaggio Study*	1055 pacientes com câncer com TEV ou EP sintomáticos ou incidental	Apixabana 10mg por 10 dias seguida de 5mg/dia vs dalteparina	Recorrência TEV 5,6% vs 7,9% HR: 0,63; IC95%: 0,37-1,07	Sangramento maior 3,8% vs 4% HR: 0,82; IC95%: 0,4-1,69

*Ensaio clínico randomizado; CASSINI = rivaroxabana em pacientes ambulatoriais de alto risco com câncer; AVERT = apixabana na prevenção de TEV em pacientes com câncer; HOKUSAI VTE = edoxabana versus dalteparina para tratamento de TEV sintomático; SELECT-D = anticoagulação em paciente com risco de recorrência de TEV; ADAM VTE = apixabana e dalteparina em TEV associado a neoplasia ativa; Caravaggio Study = apixabana para o tratamento de TEV associado ao câncer. EP: embolia pulmonar; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HR: razão de chance; IC: intervalo de confiança; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda. Tabela adaptada de: Lenihan DJ et al. *Proceedings*.¹⁸

a) A equipe multidisciplinar que acompanha os pacientes oncológicos deve educá-los quanto ao risco de TEV, particularmente em situações de alto risco, como cirurgias de grande porte e durante o tratamento quimioterápico (IIa, C).

b) Pacientes hospitalizados devem receber profilaxia farmacológica, na ausência de contraindicações (IIa, B).

c) Profilaxia farmacológica não deve ser feita de rotina em pacientes admitidos para pequenos procedimentos ou para infusão de quimioterapia ou para transplante (IIa, C).

d) Para pacientes ambulatoriais de baixo risco, anticoagulação de rotina para prevenção de TEV não está recomendada (III, B).

e) Profilaxia farmacológica ambulatorial com apixabana, rivaroxabana ou enoxaparina deve ser oferecida a pacientes de alto risco para TEV, mensurado pelo escore de Khorana (≥ 2) ou pelo CAT score configurando alto risco (mensuração de dímero D e avaliação do tipo de câncer) (IIa, A).

f) Na avaliação para profilaxia farmacológica ambulatorial, considere o risco de sangramento do paciente (maior nos tumores gastrointestinais) e suas preferências (IIa, C).

g) Pacientes com mieloma múltiplo em uso de talidomida ou lenalidomida ou dexametasona devem ser avaliados para a instituição de aspirina ou enoxaparina (IIa, C).

h) Pacientes que serão submetidos a cirurgia oncológica de grande porte devem receber profilaxia farmacológica de TEV (enoxaparina ou heparina de baixo peso molecular), que deve ser iniciada no pré-operatório, com exceção de pacientes com sangramento ativo ou alto risco de sangramento (I, A). Métodos mecânicos podem ser associados à profilaxia farmacológica, porém seu uso como monoterapia só deve ser feito em pacientes com contraindicação à heparina (IIa, B).

i) O regime combinado de profilaxia farmacológica e mecânica pode melhorar a eficácia, especialmente em pacientes de mais alto risco (IIa, B).

j) A tromboprofilaxia farmacológica para pacientes submetidos a cirurgia oncológica de grande porte deve se estender por 7 a 10 dias, devendo ser prolongada por 4 semanas de pós-operatório em casos de cirurgia abdominal aberta ou laparoscópica e em cirurgia pélvica se o paciente tem mais fatores de risco do tipo obesidade, imobilidade e história de TEV (IIa, B).

k) Em cirurgias menores ou de pequeno porte, a decisão do tempo de profilaxia deve ser personalizada (IIa, C).

l) O tratamento inicial do TEV no paciente oncológico pode ser realizado com heparina de baixo peso molecular (enoxaparina), heparina não fracionada, fondaparinux, apixabana ou rivaroxabana. Para pacientes iniciando tratamento com anticoagulação parenteral, a heparina de baixo peso molecular é preferida em relação à heparina não fracionada nos primeiros dias de tratamento, desde que o paciente não tenha disfunção renal (depuração de creatinina deve ser maior que 40 ml/min/m²) (I, A).

m) A anticoagulação a longo prazo pode ser realizada preferencialmente com heparina de baixo peso molecular, edoxabana, apixabana ou rivaroxabana por pelo menos 6 meses (I, A).

n) A varfarina pode ser utilizada no paciente com câncer na indisponibilidade de outras medicações ou em situações específicas de contraindicação aos outros anticoagulantes, como na insuficiência renal crônica dialítica (IIa, B).

o) Os anticoagulantes de ação direta (DOACs), como rivaroxabana e apixabana, estão associados a maiores taxas de sangramento, especialmente em neoplasias do trato gastrointestinal e geniturinárias (IIa, B).

p) Devem-se analisar caso a caso as interações medicamentosas dos DOACs no paciente com câncer (I, A).

q) Anticoagulação por tempo superior a 6 meses deve ser oferecida a pacientes com câncer ativo, como os metastáticos, ou em quimioterapia, devendo ser analisados risco e benefício (IIa, C).

r) Com base na opinião de especialistas, na ausência de estudos randomizados, a inserção de filtro de veia cava não deve ser recomendada a pacientes com trombose crônica ou estabelecida (tempo maior que 4 semanas) nem àqueles com contraindicações temporárias à terapia anticoagulante (IIa, C).

s) A varfarina é a primeira opção de anticoagulação nos pacientes com insuficiência renal crônica dialítica (IIa, B).

t) O filtro de veia cava pode ser considerado em pacientes com TEV agudo (nas últimas 4 semanas), com contraindicação absoluta a anticoagulante e se o TEV for de alto risco (IIa, C).

u) A TVP e o TEP incidentais devem ser tratados da mesma maneira do TEV sintomático, por terem desfechos semelhantes (IIa, C).

v) O tratamento do TEP subsegmentar ou do trombo venoso visceral ou esplâncnico deve ser considerado caso a caso, analisando-se potenciais benefícios e riscos da anticoagulação (IIa, C).

w) Pacientes com câncer devem ter seu risco de TEV avaliado ambulatorialmente com o escore de Khorana e o CAT score, devendo-se analisar os riscos e os benefícios dessa estratégia individualmente, por estar associada à redução de eventos tromboembólicos mas não à redução de mortalidade (IIa, B).

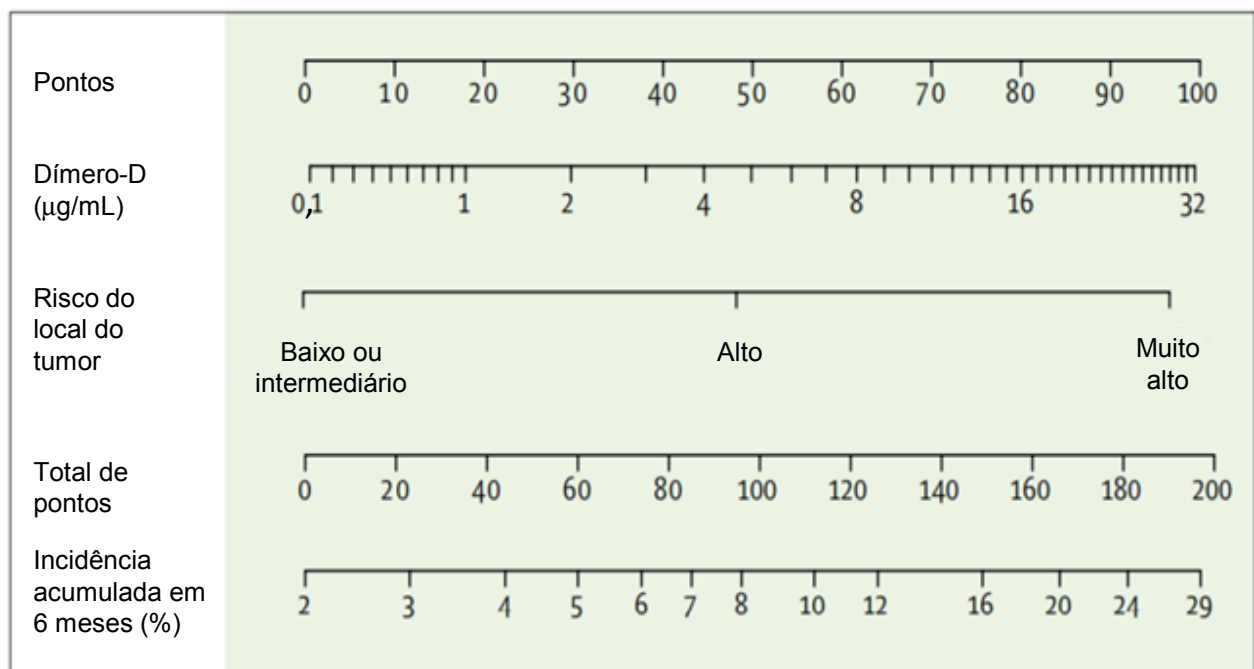
x) Em casos de sangramento clinicamente significativo associado à varfarina, o tratamento de escolha é a vitamina K intravenosa (10 mg) e o complexo protrombínico intravenoso (500 U/kg) (IIa, B).

y) Em casos de sangramento associado a rivaroxabana, edoxabana e apixabana, não há antídoto específico disponível. Portanto, recomenda-se a utilização de antifibrinolíticos (ácido tranexâmico, 1g a 2g intravenoso) e complexo protrombínico (500 U/kg intravenoso). Em casos de refratariedade, recomenda-se a utilização de plasma (15 ml/kg), crioprecipitado (1 U/kg) e plaquetas (1-2 unidades) por aférese (IIa, C).

Há variação substancial do risco de TEV em pacientes com câncer e diferentes situações clínicas. Os pacientes com câncer devem ter seu risco de TEV analisado na avaliação basal e periodicamente a partir de então, em particular no início da terapia antineoplásica e no momento da hospitalização. Fatores de risco individuais, incluindo biomarcadores ou sítio do câncer, não identificam com alta acurácia pacientes com câncer em risco de TEV. Ambulatorialmente, a avaliação deve ser feita por meio do escore de Khorana e do CAT score (IIa, C) (Tabelas 11 e 12, respectivamente).

Tabela 11 – Escore de Khorana⁷⁷

Característica do paciente	Pontos
Sítio do câncer	
Risco muito alto (estômago e pâncreas)	2
Alto risco (pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testicular, renal)	1
Contagem de plaquetas pré-quimioterapia $\geq 350.000 / \mu\text{l}$	1
Nível de hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ e/ou uso de fatores de crescimento de glóbulos vermelhos	1
Contagem de leucócitos pré-quimioterapia $> 11.000 / \mu\text{l}$	1
Índice de massa corpórea $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Calcular a pontuação total, adicionando pontos para cada critério do modelo	
Interpretação	
Escore de alto risco ≥ 3 pontos	
Escore de risco intermediário 1-2 pontos	
Escore de baixo risco - 0 pontos	

Tabela 12 – Nomograma (CAT score) para prever o risco de TEV em 6 meses⁷⁸

7.2. Trombose Arterial

Em estudo epidemiológico com 279.719 participantes e comparando pacientes com neoplasia e controles sem neoplasia, a incidência de eventos arteriais foi de 4,7% nos primeiros e 2,2% nos controles em um período de 6 meses.⁷⁹ Geralmente, esses eventos ocorrem em indivíduos com neoplasias metastáticas de pâncreas, mama, colorretal e pulmão em uso de antraciclinas, taxanos e platina. O estado pró-trombótico pode favorecer eventos embólicos secundários à fibrilação atrial. Alguns fármacos antineoplásicos, especialmente inibidores VEGF, podem induzir complicações

tromboembólicas. Em pacientes sob terapia hormonal, maiores taxas de eventos trombóticos arteriais são observadas mais frequentemente com os inibidores de aromatase do que com o tamoxifeno. Em muitos casos, quinases e suas vias desempenham papel crítico na homeostase vascular e metabólica das células. A inibição dessas quinases pode causar sequelas cardiovasculares, dependendo do tipo de quinase. As toxicidades vasculares mais preocupantes que podem ocorrer com os novos agentes incluem eventos isquêmicos arteriais, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e isquemia de membro, assim como eventos tromboembólicos venosos.⁷⁹

Relatos recentes mostram que a terapia com inibidor de VEGF resulta em eventos vasculares adversos, como dissecação de aorta, acidente vascular cerebral e trombose arterial e venosa. O bevacizumabe é associado a maior taxa de TEV dentre os inibidores VEGF, aproximadamente 12% comparado a 2% com os outros fármacos.^{49,80}

8. Síndrome Metabólica Associada à Terapia de Privação Androgênica

O tratamento de neoplasias de próstata localmente avançada baseia-se no controle hormonal de testosterona. Esse bloqueio pode ser obtido cirurgicamente (orquiectomia) ou pela terapia medicamentosa de privação androgênica. Os agonistas de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina: leuprolide, goserelina e triptorelina) e os antagonistas de GnRH (degarelix) causam bloqueio central com redução dos níveis de hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante e testosterona. Os inibidores de receptor androgênico adrenal (abiraterona) e os inibidores diretos androgênicos (enzalutamida) também agem reduzindo a testosterona. São medicações utilizadas com intenção curativa em pacientes de alto risco com doença não metastática e como terapia padrão na doença metastática. Entender o impacto dessas medicações no risco cardiovascular é importante, pois muitos dos fatores de risco que levam ao câncer de próstata também podem resultar em doença cardiovascular, como idade avançada, tabagismo, dieta e obesidade. Estudos apontam detecção mais prevalente desses fatores de risco na população de pacientes com câncer de próstata.

A terapia antiandrogênica reconhecida leva a alterações metabólicas caracterizadas por hiperinsulinemia, hipercolesterolemia e alterações na composição corporal, com aumento da gordura predominantemente visceral e redução de massa magra. A síndrome metabólica resultante da terapia antiandrogênica está associada a aumento de

complicações cardiovasculares. Recomenda-se a modificação dos fatores de risco com terapia hipolipemiante, tratamento anti-hipertensivo, controle estrito da glicemia e utilização de antiagregantes plaquetários (IIa, B).

9. Arritmia Cardíaca

Diversos fatores presentes nos pacientes com câncer, como infecção, distúrbios hidroeletrólíticos, desidratação, procedimentos cirúrgicos e terapias oncológicas e adjuvantes, predispoem à ocorrência de arritmias cardíacas.⁸¹ Essas arritmias são complicações relativamente frequentes em pacientes com câncer e estima-se que ocorram em 16-36% desses pacientes.^{82,83}

Os tipos de arritmias cardíacas no paciente oncológico incluem amplo espectro: taquicardia sinusal, bradiarritmias, taquiarritmias e distúrbios de condução. Dentre as arritmias supraventriculares, a mais comum é a fibrilação atrial. Taquicardia ventricular e fibrilação ventricular são raras, mas podem ocorrer especialmente na presença do alargamento do QT e em pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia.^{84,85} A Tabela 13 apresenta os principais fármacos e a incidência de arritmias cardíacas.

9.1. Prolongamento QT

O diagnóstico do prolongamento do intervalo QT é eletrocardiográfico, devendo-se calcular o QTc pela fórmula de Bazett $QT / (RR)^{1/2}$ ou Fridericia $QT / (RR)^{1/3}$. Consideram-se normais valores de QTc ≤ 440 ms nos homens e entre 450 e 460 ms nas mulheres. Tanto fatores congênitos como adquiridos podem ser responsáveis por prolongamento do QT. Dentre as condições mais citadas estão: sexo feminino, bradicardia, anormalidades eletrolíticas, efeitos de drogas, isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, miocardites, hipotermia e canalopatias.⁸⁶

Tabela 13 – Principais fármacos relacionados a arritmias cardíacas e suas incidências

Fármaco	Incidência
Antraciclina	Alterações eletrocardiográficas: 38,6% FA: 2-10%
Agentes antimicrotúbulos (Paclitaxel)	Bradicardia sinusal: 29% BAV 1º grau: 25%
Antimetabólitos (5-Fluorouracil e Capecitabina)	Alterações eletrocardiográficas: 68% Arritmias (FA, TSV, TV): 5%
Platina (Cisplatina)	TSV: 12-32%
Talidomida	Bradicardia: 27%
Trióxido arsênio	Prolongamento QT e arritmias ventriculares: até 50%
Inibidor Tirosina Quinase	
Crizotinibe	Alargamento QT e arritmias: 3,5%
Dasatinibe	Alargamento QT e arritmias: 0,6-3%
Sunitinibe	Alargamento QT e arritmias: 1-4%
Vandetanibe	Alargamento QT e arritmias: 12-15%

BAV: bloqueio atrioventricular; FA: fibrilação atrial; TSV: taquicardia supraventricular; TV: taquicardia ventricular.

O prolongamento do QT é uma preocupação em pacientes com câncer, pois tanto o tratamento oncológico como os distúrbios hidroeletrólíticos e as medicações concomitantes podem contribuir para esse prolongamento e para a predisposição à ocorrência de arritmias complexas.⁸³ A monitorização do QT e a correção de fatores que contribuam para o prolongamento do QT devem ser consideradas em pacientes em uso de medicações que aumentem o intervalo QT. A cardiotoxicidade é definida quando há prolongamento de QTc > 500ms e/ou variação do QT > 60ms do basal (Tabela 14).^{87,88}

O intervalo QT e os fatores de risco associados com prolongamento do QT devem ser avaliados antes e depois do tratamento com as drogas sabidamente relacionadas a arritmias cardíacas, como inibidores de tirosina quinase (crizotinibe, dasatinibe, sunitinibe) e trióxido de arsênio. A avaliação do ECG e dos eletrólitos deve ser feita durante o tratamento nos momentos basal, 7-15 dias após o início da terapêutica, após mudanças em doses nos primeiros 3 meses e a depender da frequência da terapia. Antes do adiamento da quimioterapia, deve-se considerar a suspensão de outros medicamentos relacionados ao prolongamento do QT, como antieméticos, antidepressivos, antiarrítmicos, antifúngicos, antipsicóticos. A correção de distúrbio hidroeletrólítico também deve ser realizada. Pacientes em uso de trióxido de arsênio devem ser monitorados com ECG semanalmente.²²

O prolongamento do intervalo QT aumenta a incidência de arritmias ventriculares e *torsades de points*.⁸⁸ As taquicardias ventriculares, em geral, estão associadas a miocardiopatias estruturais [doença arterial coronariana (DAC), miocardiopatia dilatada, cardiopatias do ventrículo direito, anormalidades congênicas, miocardiopatia hipertrófica e canalopatias].⁸⁹ O objetivo do tratamento das arritmias ventriculares é diminuir morbidade e eventos de morte súbita, sendo fundamental avaliar os fatores desencadeantes. Indica-se terapêutica farmacológica para casos refratários e/ou sintomáticos.⁹⁰

9.2. Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca mais frequente no paciente oncológico. Sua ocorrência está relacionada

ao estado pró-inflamatório desses pacientes e também à resposta inflamatória à cirurgia oncológica e aos efeitos cardiotoxícos da terapia antineoplásica.⁹¹ A compreensão dos mecanismos que desencadeiam fibrilação atrial e promovem sua manutenção é importante para que haja prevenção.

Diversos mecanismos podem induzir fibrilação atrial, tais como alteração miocárdica por distúrbio hidroeletrólítico, dano lipossomal e mitocondrial, inflamação, doença pericárdica e aumento do estresse oxidativo induzindo apoptose celular.⁹²

Existe grande dificuldade em se estabelecer a relação causal dos eventos arrítmicos com cada quimioterápico. Primeiramente, em razão do pequeno número de estudos publicados e da administração simultânea de muitas drogas, que tornam difícil relacionar droga e efeito. Os quimioterápicos mais associados a arritmias são as antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina), os agentes antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel), os antimetabólitos (5-fluorouracil, capecitabina e gencitabina), os agentes alquilantes (cisplatina e ciclofosfamida), os inibidores da tirosina quinase (ibrutinibe, ponatinibe, sorafenibe e sunitinibe) e os anticorpos monoclonais (trastuzumabe e cetuximabe), além dos imunoterápicos.

O câncer é associado a um estado pró-trombótico, podendo aumentar o risco de eventos embólicos no paciente com fibrilação atrial, que também apresenta maior ocorrência de complicações hemorrágicas decorrentes do tratamento e, portanto, maior morbimortalidade. Não há recomendações baseadas em consensos e diretrizes sobre o uso dos antitrombóticos em pacientes com fibrilação atrial.^{85,93}

A escolha da terapia antitrombótica no paciente com câncer deve ser individualizada, analisando-se os fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, as interações medicamentosas, o risco de trombose e o risco de sangramento (IIa, B).

Deve-se evitar a varfarina no paciente oncológico com fibrilação atrial, pois essa droga é associada a menor

Tabela 14 – Recomendações para pacientes em uso de fármacos com potencial de prolongamento de QT.

Evitar uso de drogas relacionadas ao prolongamento de QTc em pacientes com QTc pré-tratamento > 470ms
Descontinuar drogas relacionadas ao prolongamento de QTc se QTc > 500ms ou > 550ms se QRS alargado basal (>120ms secundário a marca-passo ou bloqueio de ramo)
Redução de dose ou descontinuação de drogas se QTc aumentar > 60ms do valor pré-tratamento
Manter concentração de eletrólitos (potássio, magnésio e cálcio séricos) dentro dos valores normais
Evitar interações medicamentosas
Em pacientes com lesão renal aguda ou doença renal crônica, ajustar para a função renal as drogas com eliminação renal que prolonguem QTc
Evitar infusão intravenosa rápida de drogas que prolonguem QTc
Evitar administração em conjunto de mais de 1 droga que prolongue QTc
Evitar drogas que prolonguem QTc em pacientes com história de <i>torsade de points</i> induzida por drogas ou pacientes ressuscitados de morte cardíaca súbita
Evitar uso de drogas que prolonguem QTc em pacientes com doenças congênicas
Realizar ECG com frequência dependendo da terapia instituída, dose administrada e concentração das drogas

ECG: eletrocardiograma; QTc: intervalo QT corrigido. Fonte: Adaptado de Porta-Sanchez et al.⁸⁸

eficácia e a maior risco de sangramento por interações medicamentosas, pela presença de maior ocorrência de disfunção hepática, alterações dietéticas, caquexia e desnutrição (IIa, B).

Os DOACs (dabigatрана, rivaroxabana, apixabana e edoxabana) são superiores à varfarina em termos de eficácia e sangramento na população geral com fibrilação atrial, porém a evidência para sua utilização no paciente com câncer vem de análises de subestudos e de dados observacionais (IIa, B).

Apesar de não haver validação dos escores clássicos na população com câncer, recomenda-se iniciar anticoagulação nesses pacientes utilizando-se os mesmos critérios adotados na população sem câncer: escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc acima de 2 indicam anticoagulação (IIa, C) (Tabela 15).

A terapia antitrombótica no paciente com câncer deve ser personalizada, analisando-se perfil do paciente, tipo de câncer, risco de trombose e de sangramento, esse último por exemplo, por meio do escore de HAS-BLED (IIa, C) (Tabela 16).

Não há estudos prospectivos e randomizados sobre DOACs em pacientes com câncer e fibrilação atrial. Análise de subestudos dos ensaios clínicos randomizados demonstra segurança e eficácia daquelas drogas nos pacientes com câncer. Essa evidência associada ao resultado de estudos em TEV e câncer, que confirmam a superioridade dos DOACs quando comparados a heparina de baixo peso molecular, sugere que os DOACs são opção viável como terapia antitrombótica nos pacientes com câncer e fibrilação atrial (IIa, C).

Uso rotineiro de DOACs em pacientes com fibrilação atrial e tumores do trato gastrointestinal e geniturinário pode ser considerado, devendo ser analisado risco potencial de sangramento (IIb,B).

Recomenda-se o envolvimento do cardiologista desde o início no manejo do paciente com câncer e fibrilação atrial, devido às maiores taxas de uso de anticoagulação e menor incidência de complicações isquêmicas e hemorrágicas (IIa, C).

10. Doença Arterial Coronariana

A DAC e o câncer apresentam diversos fatores de risco em comum e frequentemente coexistem no mesmo paciente (Figura 9). A presença de fatores de risco, como idade avançada, tabagismo, diabetes, HAS, sedentarismo e dislipidemia, é elevada nos pacientes com câncer.⁹⁴ Outros fatores comuns nesses pacientes e que contribuem para o desenvolvimento de DAC são disfunção endotelial, estresse oxidativo, predisposição genética e inflamação crônica.⁹⁵

O tratamento oncológico também contribui para a elevada prevalência de DAC nos pacientes oncológicos.⁴⁹ Pacientes com câncer de pulmão submetidos a tratamento quimioterápico apresentam aumento de 5,3 vezes (IC 95%: 2,002-14,152) no risco de lesão coronariana importante, o que sugere que esse tratamento possa estar associado com complexidade anatômica.⁹⁶ Os mecanismos principais de acometimento de DAC relacionada a terapia oncológica são: vasoespasmos, trombose e aterosclerose acelerada.⁴⁹

Nos pacientes em uso de cisplatina de modo isolado ou em associação com vincristina ou bleomicina, observou-se trombose coronária em angiografia coronária sem aterosclerose prévia. Essas drogas podem induzir disfunção/lesão endotelial, que parece ser o mecanismo básico da alteração vasoativa causada por esses fármacos.⁹⁷⁻⁹⁹ A cisplatina leva à morte de células endoteliais pela produção de micropartículas pró-coagulantes.¹⁰⁰

Outra classe de quimioterápico tipicamente relacionada a DAC nos pacientes com câncer são os antimetabólitos, especialmente o 5-fluorouracil e a capecitabina. A incidência de angina ou quadros agudos varia de 3,9% a 12,5%.¹⁰¹ O mecanismo pelo qual esses fármacos causam toxicidade não está completamente estabelecido e várias hipóteses foram geradas para explicar esses quadros, tais como vasoespasmos agudos, toxicidade direta aos miócitos, disfunção endotelial e estado de hipercoagulabilidade causando trombose.^{101,102} O vasoespasmos agudo é frequentemente observado e estudos experimentais sugerem que a vasoconstrição causada pelo 5-fluorouracil esteja relacionada a proteína quinase C e endotelina-1.^{103,104} De modo semelhante ao

Tabela 15 – Escore de risco de tromboembolismo associado a fibrilação atrial

CHA ₂ DS ₂ -VASc		
	Descrição	Pontos
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão arterial	1
A ₂	Idade (≥ 75 anos)	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	AIT ou AVC prévio	2
V	Doença vascular (IAM prévio, doença arterial periférica ou placa aórtica)	1
A	Idade (65-74 anos)	1
Sc	Sexo feminino	1

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 16 – Escore de risco de sangramento associado a anticoagulação (HAS-BLED). Um ponto para cada critério presente

☐	Hipertensão arterial (1 ponto)
☐	Função hepática anormal (1 ponto)
☐	Função renal anormal (1 ponto)
☐	Acidente vascular cerebral (1 ponto)
☐	Tendência ou predisposição a sangramento (1 ponto)
☐	INR lábil em pacientes que tomam varfarina (1 ponto)
☐	Idosos: acima de 60 anos (1 ponto)
☐	Medicamentos: agente(s) antiplaquetários concomitantes ou AINES (1 ponto)
☐	Abuso de álcool (1 ponto)
<i>AINES: anti-inflamatórios não esteroidais; INR: razão normalizada internacional.</i>	
0 ponto: 1,02 sangramento por 100 pacientes/ano	
1 ponto: 1,13 sangramento por 100 pacientes/ano	
2 pontos: 1,88 sangramento por 100 pacientes/ano	
3 pontos: 3,74 sangramentos por 100 pacientes/ano	
4 pontos: 8,70 sangramentos por 100 pacientes/ano	
5-9 pontos: dados insuficientes (alto risco)	

5-fluorouracil, os taxanos são outra classe de fármacos que induzem quadros de angina secundários a espasmos coronarianos. A incidência de dor torácica relatada em pacientes em uso de paclitaxel é de aproximadamente 0,2-4%.^{105,106}

Aterosclerose acelerada tem sido observada em pacientes recebendo tratamento com os inibidores de tirosina quinase de segunda e terceira gerações. Esses fármacos apresentam risco aumentado de oclusão coronária quando comparados a imatinibe (OR = 3,45 [IC 95%: 2,30-5,18]).¹⁰⁷ Dos inibidores de tirosina quinase, o ponatinibe parece ser o mais relacionado a toxicidade vascular. Tromboses arterial e venosa foram descritas em 27% dos pacientes recebendo ponatinibe, independentemente da presença de fatores de risco cardiovasculares.¹⁰⁷ Os pacientes tratados com bevacizumabe apresentam elevado risco de isquemia coronariana quando comparados a grupo controle (RR: 2,47; IC 95%: 1,4-4,36).¹⁰⁸ Os pacientes em uso de ICIs apresentam uma composição de células inflamatórias alterada na placa aterosclerótica (aumento de células TCD3+ em relação a macrófagos CD68+), que pode predispor a progressão de placa e/ou eventos coronários clínicos.¹⁰⁹

O tratamento radioterápico é classicamente relacionado ao desenvolvimento de DAC, em geral reportado de modo tardio após exposição à radiação. A incidência é variável na literatura, com tendência à redução nas últimas décadas em virtude de técnicas mais modernas que diminuem a radiação direta ao coração. A patogênese da DAC é multifatorial, resultando em lesão miocárdica direta, alteração do tônus vascular, ativação inflamatória e estresse oxidativo.^{110,111}

Em virtude da complexidade do paciente com câncer e DAC, sua mortalidade é maior do que a de pacientes sem câncer a longo prazo.^{112,113} Na abordagem desses pacientes, é importante conhecer o prognóstico oncológico, as perspectivas terapêuticas e a programação de cirurgias oncológicas. O controle de fatores de risco deve ser reforçado nos pacientes com DAC evidenciada. O uso de *stent* farmacológico deve ser preferido nesses pacientes quando indicada intervenção terapêutica.¹¹⁴ A terapia com antiplaquetários deve ser mantida conforme diretrizes habituais de abordagem de DAC e síndrome coronariana aguda, a menos que existam contraindicações, como sangramento tumoral.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Recomendações:

a) O controle de fatores de risco (HAS, diabetes, dislipidemias) e da perda ponderal, a cessação de tabagismo e a orientação dietética devem ser feitos em todos os pacientes que serão submetidos a fármacos com predisposição a DAC (I, A).

b) O *stent* farmacológico deve ser preferido nesses pacientes (IIa, B).

c) A dupla antiagregação pode ser mantida em pacientes com níveis de plaquetas > 30 mil, na ausência de contraindicação (IIa, B).

d) A pesquisa de DAC está indicada em pacientes após 5 anos da exposição mediastinal a dose de 30 Gy ou mais (IIa, B).

e) Nos pacientes que apresentaram síndrome coronariana aguda com 5-fluorouracil, recomenda-se a avaliação do cardio-oncologista e deve-se considerar a estratificação de DAC (IIa, B).

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CARDIO-ONCOLOGIA

FATORES DE RISCO

Hipertensão
Diabetes
Dislipidemia
Tabagismo
Sedentarismo
Obesidade
Predisposição genética
História familiar

INTERVENÇÕES COM POTENCIAL DE INDUZIR DAC

Inibidor proteassoma
Inibidor VEGF
Inibidor BCR-ABL1
Agentes alquilantes
Antimetabólitos
Antimicrotúbulos
Platina
Hormonioterapia
Imunoterapia
Radioterapia

DESAFIOS NO PACIENTE COM CÂNCER

Plaquetopenia
Sangramento tumoral
Interrupção DAPT
Anatomia coronariana complexa
Estado pró-coagulante
Manejo peroperatório

MECANISMO DE LESÃO

Aterosclerose acelerada
Trombose coronária
Vasoespasma agudo
Disfunção endotelial
Inflamação crônica
Estresse oxidativo

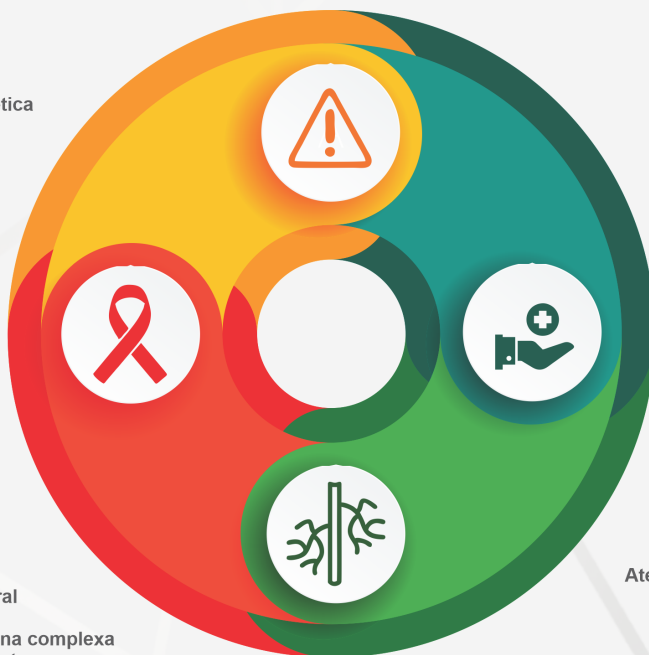


Figura 9 – Doença arterial coronariana na cardio-oncologia. DAC: doença arterial coronariana; DAPT: dupla antiagregação plaquetária; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

f) Pode-se considerar a re-exposição em pacientes que apresentaram eventos leves, que estejam assintomáticos e cujo benefício do 5-fluorouracil tenha impacto prognóstico. O uso de nitratos e vasodilatadores pode ser considerado nesse cenário (IIb, B).

11. Hipertensão Arterial

A prevalência de HAS é maior nos pacientes com câncer e sobreviventes quando comparados à população geral.¹¹⁸ A HAS é o principal fator de risco modificável de eventos cardiovasculares nesses pacientes.¹¹⁹ A HAS, a doença renal crônica, a doença cardiovascular e o câncer têm fatores de risco em comum, como tabagismo, obesidade e diabetes. Muitos tipos de câncer e seus tratamentos causam ou agravam a HAS preexistente por efeitos vasculares, endoteliais e renais.²²

Recomenda-se a aferição periódica da pressão arterial no paciente com câncer (IIa, C).

A seleção de agentes anti-hipertensivos deve levar em consideração fatores de risco individuais, efeitos do tratamento antineoplásico e interações medicamentosas. Estima-se que 35% dos pacientes com câncer desenvolverão HAS ao longo do tratamento. Pacientes com história de câncer têm uma prevalência maior de HAS que a população geral.⁹⁴ Pacientes com câncer renal, gástrico e ovariano têm níveis tensionais mais elevados que aqueles com outros sítios tumorais. Exposição a quimioterapia é um fator de risco independente para HAS.¹²⁰

11.1. HAS e Tratamento Quimioterápico

A terapia com inibidores de tirosina quinase anti-VEGF e inibidores de tirosina quinase multi-alvo acentua e induz HAS.¹²¹ Os mecanismos são redução da produção de óxido nítrico e de angiogênese, levando a aumento da resistência vascular sistêmica. A terapia anti-VEGF leva à retenção fluida por comprometer a natriurese, além de induzir vasoconstrição mediada por endotelina-1 e microangiopatia trombótica, semelhante à fisiopatologia da eclampsia.¹²¹ Em recente meta-análise publicada, o uso dos inibidores de tirosina quinase anti-VEGF aumentou o risco de cardiotoxicidade, como HAS, sangramento e disfunção ventricular. A HAS foi a cardiotoxicidade vascular mais comum.¹²²

Os agentes alquilantes parecem induzir HAS por nefrotoxicidade, porém não há muita evidência de seu real efeito na pressão arterial. A ciclofosfamida tem sido associada a complicações vasculares múltiplas, como doença veno-oclusiva no pulmão e fígado, doença tromboembólica e isquemia miocárdica. A evidência pré-clínica demonstra injúria endotelial e anormalidades do sistema renina-angiotensina-aldosterona nos animais tratados com ciclofosfamida.^{21,22}

Tanto a ifosfamida quanto a cisplatina aparentemente induzem HAS por causar nefrotoxicidade.¹²³ Os agentes antimicrotúbulos afetam a mitose, agindo na tubulina para impedir a polimerização do microtúbulo. Estudos experimentais mostram que a vimblastina atua no

endotélio e na apoptose, porém seu efeito na HAS é desconhecido.^{124,125} A gencitabina e os inibidores de proteassoma podem desencadear HAS associada a microangiopatia trombótica. As medicações adjuvantes utilizadas nos pacientes com câncer associadas a HAS são: corticosteroides, eritropoietina, inibidores de calcineurina e anti-inflamatórios.

11.2. HAS Induzida pelo Câncer

A HAS pode ser uma manifestação paraneoplásica do carcinoma hepatocelular, câncer renal, doença carcinóide, entre outras. Ocorre por produção de renina, angiotensinogênio, angiotensina I ou catecolaminas. Entre indivíduos com carcinoma de células renais, a prevalência de HAS excede 75% e ocorre pela perda de néfrons relacionada a nefrectomia e particularmente pelo tratamento com inibidores VEGF. Além disso, o carcinoma renal pode secretar peptídeos vasoativos, principalmente a endotelina-1. A presença de HAS no câncer renal pode significar doença mais agressiva, com impacto negativo no prognóstico.^{126,127} O feocromocitoma e o paraganglioma são tumores neuroendócrinos das células cromafins, com incidência anual de 0,8 por 100 mil pessoas. A HAS relacionada a esses tumores é causada por secreção de catecolaminas (norepinefrina, epinefrina e dopamina) e pode estar associada a sintomas como cefaleia, palpitações e sudorese.¹²⁸

O paciente com câncer e HAS tem maior incidência de insuficiências cardíaca e renal. A HAS é fator de risco independente de DAC, insuficiência cardíaca e arritmia, sendo o principal fator de risco modificável para evitar insuficiência cardíaca.^{47,129}

A pressão arterial deve ser aferida de maneira adequada e periódica no paciente com câncer (I, A).

Pacientes em uso de inibidores de tirosina quinase anti-VEGF, inibidores de tirosina quinase multi-alvo, agentes alquilantes ou esteroides em altas doses devem ser submetidos a monitorização mais frequente da pressão arterial (IIa, C).

A meta da pressão arterial no paciente com câncer segue as recomendações do paciente sem câncer: < 130 x 80 mmHg (IIa, B).

O tratamento medicamentoso deve ser personalizado, porém a demonstração de proteinúria ou de disfunção ventricular determina a indicação de IECA ou AT1 (IIa, B).

No caso de não haver proteinúria ou disfunção ventricular, bloqueador de canal de cálcio do tipo diidropiridina (amlodipina) pode ser iniciado (IIa, C).

Diuréticos devem ser utilizados com critério bem definido e vigilância pelo risco de hipovolemia e distúrbios hidroeletrólitos (IIa, C).

Bloqueador de canal de cálcio não diidropiridínico (verapamil e diltiazem) em pacientes com câncer (III, B). Esses medicamentos, por serem metabolizados no CYP3A4, podem alterar os níveis séricos dos quimioterápicos.

Sugere-se buscar causas secundárias de HAS, como hipovolemia e dor (IIa, C).

Referências

1. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3913-20.
2. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenor IJM, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Suppl 01(Suppl 01)):116-28.
3. Collaborators GBD. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study. 2016. *Lancet* 2018;392(10149):760-75.
4. Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(12):156.
5. Alfano CM, Cheville AL, Mustian K. Developing High-Quality Cancer Rehabilitation Programs: A Timely Need. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:241-9.
6. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2019; 5(12):1749-68.
7. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):81-3.
8. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20(3):333-53.
9. Ainger LE, Bushore J, Johnson WW, Ito J. Daunomycin: a cardiotoxic agent. *J Natl Med Assoc*. 1971;63(4):261-7.
10. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(26):1738-43.
11. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
12. Allen S, Brown V, Prabhu P, Scott M, Rockall T, Preston S, et al. A randomised controlled trial to assess whether prehabilitation improves fitness in patients undergoing neoadjuvant treatment prior to oesophagogastric cancer surgery: study protocol. *BMJ Open*. 2018 Dec 22;8(12):e023190.
13. Amigoni M, Giannattasio C, Fraschini D, Galbiati M, Capra AC, Madotto F, et al. Low anthracyclines doses-induced cardiotoxicity in acute lymphoblastic leukemia long-term female survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(7):1343-7.
14. Anker MS, Hadzibegovic S, Lena A, Belenkov Y, Bergler-Klein J, de Boer RA, et al. Recent advances in cardio-oncology: a report from the 'Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019'. *ESC Heart Fail*. 2019;6(6):1140-8.
15. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis. *Circulation*. 2018;138(7):743-5.
16. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.
17. Hajjar LA. 5th Global Cardio-Oncology Summit. *Frontiers Media SA*; 2019.
18. Lenihan DJ, Fradley MC, Dent S, Brezden-Masley C, Carver J, Kalil Filho K, et al. Proceedings From the Global Cardio-Oncology Summit: The Top 10 Priorities to Actualize for CardioOncology. *JACC: CardioOncology*. 2019;1(2):256-72.
19. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-66.
20. Chow EJ, Baker KS, Lee SJ, Flowers ME, Cushing-Haugen KL, Inamoto Y, et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):191-8.
21. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90.
22. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
23. Lenihan DJ, Hartlage C, DeCara J, Blaes A, Finet JE, Lyon AR, et al. Cardio-Oncology Training: A Proposal From the International CardioOncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a New Multidisciplinary Specialty. *J Card Fail* 2016;22(6):465-71.
24. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75.
25. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020.;28 maio. Doi:10.1002/ejhf.1920 on line
26. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008;121(2):e387-96. Epub 2008 Jan 10.
27. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-7.
28. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3):e005910.
29. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639-42.
30. He Q, Wang F, Ryan TD, Chalasani M, Redington AN. Repeated Remote Ischemic Conditioning Reduces Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(1):41-52.
31. Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, Neilan TC, Moreno H, Jr., Simonson B, et al. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. *Circulation*. 2013;128(11):1225-33.
32. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(11):620.
33. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One*. 2017 Apr 13;12(4):e0175544.

34. Chang VY, Wang JJ. Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(7):52.
35. Sachidanandam K, Gayle AA, Robins HI, Kolesar JM. Unexpected doxorubicin-mediated cardiotoxicity in sisters: possible role of polymorphisms in histamine n-methyl transferase. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19:269-72.
36. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83.
37. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-52.
38. Wang SY, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP, et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(2):411-9.
39. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(2):237-50.
40. Seferina SC, de Boer M, Derksen MW, van den Berkmoortel F, van Kampen RJ, van de Wouw AJ, et al. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab in Daily Dutch Practice: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncologist.* 2016;21(2):555-62.
41. Tarantini L, Cioffi G, Gori S, Tuccia F, Boccardi L, Bovelli D, et al. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail.* 2012;18(2):113-9.
42. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Tyagi NK, Karampatos S, Barron CC, et al. Safety of Continuing Trastuzumab Despite Mild Cardiotoxicity: A Phase I Trial. *JACC: CardioOncology.* 2019;1(1):1-10.
43. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3422-8.
44. Lidbrink E, Chmielowska E, Otremba B, Bouhlel A, Lauer S, Liste Hermoso M, et al. A real-world study of cardiac events in > 3700 patients with HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab: final analysis of the OHERA study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(1):187-96.
45. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):632-8.
46. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, Heng DY, Dallabrida SM, Moslehi JJ, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3450-6.
47. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):748-62.
48. Waliany S, Sainani KL, Park LS, Zhang CA, Srinivas S, Witteles RM. Increase in Blood Pressure Associated With Tyrosine Kinase Inhibitors Targeting Vascular Endothelial Growth Factor. *JACC: CardioOncology.* 2019;1(1):24-36.
49. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilengiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New—An Evolving Avenue. *Circulation.* 2016;133(13):1272-89.
50. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med.* 2013;368(5):455-64.
51. Russell SD, Lyon A, Lenihan DJ, Moreau P, Joshua D, Chng W-J. Serial echocardiographic assessment of patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866). [abstract]. *Blood;* 2015;126:4250.
52. Lendvai N, Devlin S, Patel M, Knapp KM, Ekman D, Grundberg I, et al. Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with proteasome inhibitor therapy.[abstract]. *Blood.* 2015;126:4257.
53. Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, Phan T, Patel FB, Fitzmaurice S, et al. Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):516-24.
54. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(8):463-82.
55. Johnson DB, Sosman JA. Therapeutic Advances and Treatment Options in Metastatic Melanoma. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):380-6.
56. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liszkay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-15.
57. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-60.
58. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mrozek SM, Schädendorf D, Rassaf T, et al. Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 Aug 2;2(8):e198890.
59. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;4:1-50.
60. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34.
61. Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors. *Prog Tumor Res.* 2015;42:55-66.
62. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation.* 2019;140(2):80-91.
63. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2017 Oct 26;2(4):e000247.
64. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-8.
65. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2319-28.
66. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;109(5):1878-86.
67. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3031-7.
68. Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-Associated Cardiac Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Management. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1132-49.
69. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência C, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539.
70. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5490-505.

71. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1404-13.
72. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2014;123(25):3972-8.
73. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):219-30.
74. Thaler J, Ay C, Pabinger I. Clinical significance of circulating microparticles for venous thromboembolism in cancer patients. *Hamostaseologie*. 2012;32(2):127-31.
75. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-63.
76. Pritchard ER, Murillo JR, Jr., Putney D, Hobaugh EC. Single-center, retrospective evaluation of safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin and vitamin K antagonist in patients with cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):52-9.
77. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7.
78. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82.
79. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-38.
80. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, Langer F, Desai H, Davila M, et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):171-81.
81. Guglin M, Aljaye S, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86.
82. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
83. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf*. 2015;38(2):129-52.
84. Kishi S, Yoshida A, Yamauchi T, Tsutani H, Lee JD, Nakamura T, et al. Torsade de pointes associated with hypokalemia after anthracycline treatment in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2000;71(2):172-9.
85. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-53.
86. Vorchheimer DA. What is QT interval prolongation? *J Fam Pract*. 2005;Suppl(6):S4-7.
87. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
88. Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 7;6(12):e007724.
89. Delacretaz E. Clinical practice. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1039-51.
90. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines for the evaluation and treatment of patients with heart arrhythmia]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(Suppl 5):7-50.
91. Cheng WL, Kao YH, Chen SA, Chen YJ. Pathophysiology of cancer therapy-provoked atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016;219:186-94.
92. Lopez-Fernandez T, Martin-Garcia A, Roldan Rabadan I, Mitroi C, Mazon Ramos P, Diez-Villanueva P, et al. Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(9):749-59.
93. Melloni C, Shrader P, Carver J, Piccini JP, Thomas L, Fonarow GC, et al. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer: the ORBIT-AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(3):192-7.
94. Costa I, Bittar CS, Fonseca SMR, CMPDES, Dos Santos Rehder MHH, Rizk SI, et al. Brazilian cardio-oncology: the 10-year experience of the Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):206.
95. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, et al. Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We Are Stronger. *Circulation*. 2018;138(7):727-34.
96. Yang Q, Chen Y, Gao H, Zhang J, Zhang J, Zhang M, et al. Chemotherapy-Related Anatomical Coronary-Artery Disease in Lung Cancer Patients Evaluated by Coronary-Angiography SYNTAX Score. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(6):1004-12.
97. Ito D, Shiraishi J, Nakamura T, Maruyama N, Iwamura Y, Hashimoto S, et al. Primary percutaneous coronary intervention and intravascular ultrasound imaging for coronary thrombosis after cisplatin-based chemotherapy. *Heart Vessels*. 2012;27(6):634-8.
98. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. *Anticancer Drugs*. 2008;19(9):927-9.
99. Karabay KO, Yildiz O, Aytekin V. Multiple coronary thrombi with cisplatin. *J Invasive Cardiol*. 2014;26(2):E18-20.
100. Periard D, Boulanger CM, Eyer S, Amabile N, Pugin P, Gerschheimer C, et al. Are circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles a pathogenic factor in the cisplatin-induced stroke? *Stroke*. 2007;38(5):1636-8.
101. Yuan C, Parekh H, Allegra C, George TJ, Starr JS. 5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature. *Cardiooncology*. 2019 Sep 06;5:13.
102. Chong JH, Ghosh AK. Coronary Artery Vasospasm Induced by 5-fluorouracil: Proposed Mechanisms, Existing Management Options and Future Directions. *Interv Cardiol*. 2019;14(2):89-94.
103. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, Chokshi S, Isner JM. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res*. 1993;53(13):3028-33.
104. Thyss A, Gaspard MH, Marsault R, Milano G, Frelin C, Schneider M. Very high endothelin plasma levels in patients with 5-FU cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 1992;3(1):88.
105. Schrader C, Keussen C, Bewig B, von Freier A, Lins M. Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with Paclitaxel (Taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma. *Eur J Med Res*. 2005;10(11):498-501.
106. Shah K, Gupta S, Ghosh J, Bajpai J, Maheshwari A. Acute non-ST elevation myocardial infarction following paclitaxel administration for ovarian carcinoma: a case report and review of literature. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(3):442-4.
107. Douxfils J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Digne JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):625-32.

108. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017 Aug 10;6(8):e006278.
109. Newman JL, Stone JR. Immune checkpoint inhibition alters the inflammatory cell composition of human coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2019 Nov-Dec;43:107148.
110. Ping Z, Peng Y, Lang H, Xinyong C, Zhiyi Z, Xiaocheng W, et al. Oxidative Stress in Radiation-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:3579143.
111. Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, Yin X, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci.* 2019;15(10):2128-38.
112. Landes U, Kornowski R, Bental T, Assali A, Vaknin-Assa H, Lev E, et al. Long-term outcomes after percutaneous coronary interventions in cancer survivors. *Coron Artery Dis.* 2017;28(1):5-10.
113. Nakatsuma K, Shiomi H, Morimoto T, Watanabe H, Nakagawa Y, Furukawa Y, et al. Influence of a history of cancer on long-term cardiovascular outcomes after coronary stent implantation (an Observation from Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study-Kyoto Registry Cohort-2). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4(3):200-7.
114. Ganatra S, Sharma A, Levy MS. Re-Evaluating the Safety of Drug-Eluting Stents in Cancer Patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(22):2334-7.
115. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.
116. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2019;140(3):240-61.
117. Iliescu C, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, et al. SCAI expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(5):895-9.
118. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol.* 2016;32(7):852-62.
119. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic importance of Comorbidity in a hospital-based cancer registry. *Jama-J Am Med Assoc.* 2004;291(20):2441-7.
120. Boursiquot BC, Zabor EC, Glezerman IG, Jaimes EA. Hypertension and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Receptor Tyrosine Kinase Inhibition: Effects on Renal Function. *Hypertension* 2017 Jul 24. HYPERTENSIONAHA.117.092275 online ahead of print.
121. Budolfson C, Faber J, Grimm D, Kruger M, Bauer J, Wehland M, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension: Role of Hypertension as a Biomarker in Cancer Treatment. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):618-34.
122. Li J, Gu J. Cardiovascular Toxicities with Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of 77 Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2018;38(12):1109-23.
123. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel).* 2010;2(11):2490-518.
124. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP, Struyvenberg A, Sleyfer DT, Willemsse PH, et al. Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *J Clin Oncol.* 1989;7(8):1099-104.
125. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos MA, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(15):473-83.
126. Bendtsen MAF, Grimm D, Bauer J, Wehland M, Wise P, Magnusson NE, et al. Hypertension Caused by Lenvatinib and Everolimus in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1736.
127. Liu Y, Zhou L, Chen Y, Liao B, Ye D, Wang K, et al. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2019;19(1):49.
128. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul.* 2017;51(3):168-81.
129. Tini G, Sarocchi M, Tocci G, Arboscello E, Ghigliotti G, Novo G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol* 2019;281:133-9.

