

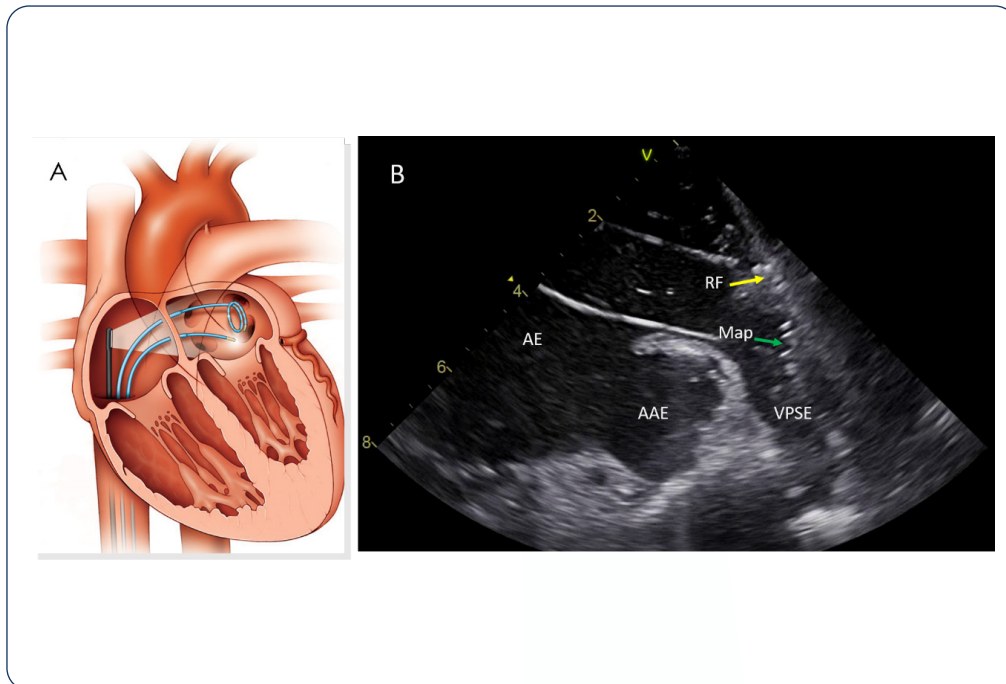


Figura 2 da Pág. 335.

Editor-chefe
Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
João Lima

Editores
Alexandre Colafranceschi
Gláucia Moraes
Ieda Jatene
Marcio Bittencourt
Marina Okoshi
Maurício Scanavacca
Nuno Bettencourt
Paulo Jardim
Pedro Lemos
Ricardo Stein
Ruhong Jiang
Tiago Senra
Vitor Guerra

Vacinação do Cardiopata contra COVID-19

Transplante de Coração

Pacientes idosos com diabetes e IAMCSST

Fenômeno de no-reflow e molécula-1 de lesão renal

Medida plasmática da Galectina-3 na Doença de Chagas

Eco de estresse na doença pulmonar obstrutiva

Óbito devido a parada cardiorrespiratória durante a pandemia de COVID-19

COVID-19 e injúria miocárdica

Estatinas e glicemia nas SCA

Padrão pressórico e qualidade de vida na DPOC

Uso Atual de Ressonância Magnética Cardíaca Pediátrica no Brasil

Sumário - Contents

Editorial

Vacinação do Cardiopata contra COVID-19: As Razões da Prioridade

Vaccinating Patients with Heart Disease Against COVID-19: The Reasons for Priority

Wolney de Andrade Martins, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Andréa Araujo Brandão, Ricardo Mourilhe-Rocha, Evandro Tinoco Mesquita, José Francisco Kerr Saraiva, Fernando Bacal, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes
..... página 213

Artigo Original - Original Article

Resultados Clínicos e Hemodinâmicos de Longo Prazo após o Transplante de Coração em Pacientes Pré-Tratados com Sildenafil

Long-Term Clinical and Hemodynamic Outcomes after Heart Transplantation in Patients Pre-Treated with Sildenafil

Sofia Lázaro Mendes, Nadia Moreira, Manuel Batista, Ana Rita Ferreira, Ana Vera Marinho, David Prieto, Rui Baptista, Susana Costa, Fatima Franco, Mariano Pego, Manuel de Jesus Antunes
..... página 219

Minieditorial - Short Editorial

Sildenafil como Terapia Adequada de Transplante Cardíaco para Insuficiência Cardíaca Avançada Associada à Hipertensão Pulmonar Fixa

Sildenafil as an Eligible Heart Transplantation Therapy for Advanced Heart Failure Associated with Fixed Pulmonary Hypertension

Pedro Schwartzmann
..... página 227

Artigo Original - Original Article

Efeitos Terapêuticos da Tripla Antiagregação Plaquetária em Pacientes Femininas Idosas com Diabetes e Infarto Agudo do Miocárdio

Therapeutic Effects of Triple Antiplatelet Therapy in Elderly Female Patients with Diabetes and Acute Myocardial Infarction

Yang Liu, Yanyan Gao, Hengliang Liu, Qi Chen, Jinrui Ji, Kailong Jia
..... página 229

Minieditorial - Short Editorial

Há um Fôlego Extra para o Uso de Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa em Mulheres Diabéticas Idosas com Infarto do Miocárdio com Elevação de ST ou Estamos em uma Situação de Risco?

Is There a Second Wind for Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Elderly Diabetic Females with ST-Elevation Myocardial Infarction, or are We on Thin Ice?

Ana Teresa Timóteo
..... página 236

Artigo Original - Original Article

Desfechos em Pacientes com Fenômeno de No-Reflow Coronário e a Relação entre a Molécula-1 de Lesão Renal e o Fenômeno de No-Reflow Coronário

Outcomes in Coronary No-Reflow Phenomenon Patients and the Relationship between Kidney Injury Molecule-1 and Coronary No-Reflow Phenomenon

Mustafa Ahmet Huyut e Aylin Hatice Yamac

.....página 238

Artigo Original - Original Article

Galectina-3 Associada a Formas Graves e Mortalidade em Longo Prazo em Pacientes com Doença de Chagas

Galectin-3 Associated with Severe Forms and Long-term Mortality in Patients with Chagas Disease

Fábio Fernandes, Carlos Henrique Valente Moreira, Lea Campos Oliveira, Marcela Souza-Basqueira, Barbara Maria Ianni, Claudia di Lorenzo, Felix José Alvarez Ramires, Luciano Nastari, Edecio Cunha-Neto, Antonio L. Ribeiro, Renato Delascio Lopes, Sheila M. Keating, Ester Cerdeira Sabino, Charles Mady

.....página 248

Minieditorial - Short Editorial

A Galectina-3 (Biomarcador de Fibrose Miocárdica) Prediz a Progressão na Doença de Chagas?

Does Galectin-3 (Myocardial Fibrosis Biomarker) Predict Progression in Chagas Disease?

Roberto Coury Pedrosa

.....página 257

Artigo Original - Original Article

O Papel da Ecocardiografia sob Estresse na Detecção Precoce de Disfunção Diastólica em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Não Grave

The Role of Stress Echocardiography in the Early Detection of Diastolic Dysfunction in Non-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

Zheyne Cherneva e Radostina Cherneva

.....página 259

Artigo Original - Original Article

Aumento de Óbitos Domiciliares devido a Parada Cardiorrespiratória em Tempos de Pandemia de COVID-19

Increased Home Death Due to Cardiopulmonary Arrest in Times of COVID-19 Pandemic

Nathalia Sernizon Guimarães, Taciana Malheiros Lima Carvalho, Jackson Machado-Pinto, Roger Lage, Renata Mascarenhas Bernardes, Alex Sander Sena Peres, Mariana Amaral Raposo, Ricardo Machado Carvalhais, Renan Avelino Mancini, Gabriella Yuka Shiomatsu, Bruna Carvalho Oliveira, Valéria de Melo Rodrigues, Maria do Carmo Barros de Melo, Unai Tupinambás

.....página 266

Minieditorial - Short Editorial

Parada Cardiorrespiratória Extra-Hospitalar durante a Pandemia da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil: A Mortalidade Oculta

Out-Of-Hospital Cardiac Arrest during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Brazil: The Hidden Mortality

Claudio Tinoco Mesquita

.....página 272

Artigo Original - Original Article

COVID-19 e Injúria Miocárdica em UTI Brasileira: Alta Incidência e Maior Risco de Mortalidade Intra-Hospitalar

COVID-19 and Myocardial Injury in a Brazilian ICU: High Incidence and Higher Risk of In-Hospital Mortality

Jorge Henrique Paiter Nascimento, Rafael Lessa da Costa, Luiz Fernando Nogueira Simvoulidis, João Carlos de Pinho, Roberta Santos Pereira, Andrea Dornelles Porto, Eduardo Costa de Freiras Silva, Liszt Palmeira Oliveira, Max Rogerio Freitas Ramos, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

..... página 275

Minieditorial - Short Editorial

Associação de Injúria Miocárdica e Mortalidade em Pacientes Hospitalizados com COVID-19

Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19

Edson Romano

..... página 283

Artigo Original - Original Article

Associação entre Terapia com Estatinas e Menor Incidência de Hiperglicemia em Pacientes Internados com Síndromes Coronarianas Agudas

Association between Statin Therapy and Lower Incidence of Hyperglycemia in Patients Hospitalized with Acute Coronary Syndromes

Remo Holanda de Mendonça Furtado, Paulo Rizzo Genestreti, Talia F. Dalcóquio, Luciano Moreira Baracioli, Felipe Galego Lima, André Franci, Roberto R. C. V. Giraldez, Fernando R. Menezes, Aline Gehlen Ferrari, Viviane Moreira Lima, Cesar A. C. Pereira, Carlos Alberto Kenji Nakashima, Rocio Salsoso, Lucas Colombo Godoy, José C. Nicolau

..... página 285

Artigo Original - Original Article

Avaliação de Padrões Pressóricos Dipper e Não-Dipper e Qualidade de Vida entre Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Evaluation of Dipper and Non-dipper Blood Pressure Patterns and Quality of Life Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Meryem Askin, Esra Meltem Koc, Kaan Sozmen, Muzaffer Onur Turan, Zeki Soypacaci, Saliha Aksun

..... página 295

Minieditorial - Short Editorial

Pressão Dipper ou não Dipper na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Eis a Questão!

To Dip or not to Dip Blood Pressure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: That is the Question!

Sofia F. Furlan e Luciano F. Drager

..... página 303

Artigo Original - Original Article

Uso Atual de Ressonância Magnética Cardíaca Pediátrica no Brasil

Current Use of Pediatric Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Brazil

Marcelo Felipe Kozak, Jorge Youssef Afiune, Lars Grosse-Wortmann

..... página 305

Minieditorial - Short Editorial

Imagem Cardiovascular em Cardiopatias Congênitas: Por que não Alavancar Novas Modalidades de Imagem?

Cardiovascular Imaging in Congenital Heart Diseases: Why not Leverage New Imaging Modalities?

Vitor Guerra

..... página 313

Artigo Original - Original Article

Os Efeitos da Doxorubicina na Biossíntese e no Metabolismo do Heme em Cardiomiócitos

Effects of Doxorubicin on Heme Biosynthesis and Metabolism in Cardiomyocyte

Zuoyan Wang, Junyi Gao, Haobo Teng, Jianjun Peng

..... página 315

Minieditorial - Short Editorial

Influência do Tratamento com Doxorubicina no Metabolismo da Heme em Cardiomioblastos: Estudo In Vitro

Influence of Doxorubicin Treatment on Heme Metabolism in Cardiomyoblasts: An In Vitro Study

Mariana Gatto e Gustavo Augusto Ferreira Mota

..... página 323

Artigo Original - Original Article

Valor do Diâmetro do Átrio Esquerdo com Escore CHA2DS2-Vasc na Predição da Trombose Atrial Esquerda/Trombose de Apêndice Atrial Esquerdo na Fibrilação Atrial Não Valvar

Value of Left Atrial Diameter with CHA2DS2-VASc Score in Predicting Left Atrial/Left Atrial Appendage Thrombosis in Non-valvular Atrial Fibrillation

Yu Zhang e Yi-Qiang Yuan

..... página 325

Minieditorial - Short Editorial

Além do Escore CHA2DS2-VASc para Prever o Risco de Tromboembolismo e Derrame - Não é tão Simples!

Beyond CHA2DS2-VASc for Predicting the Risk of Thromboembolism and Stroke - Not That Simple!

M. Julia Machline-Carrion

..... página 332

Artigo de Revisão - Review Article

Fibrilação Atrial (Parte 2) – Ablação por Cateter

Atrial Fibrillation (Part 2) - Catheter Ablation

Eduardo B. Saad e Andre d'Avila

..... página 334

Carta Científica - Research Letter

Transplante Cardiopulmonar: Quando Indicar?

Cardiopulmonary Transplantation: When to Indicate?

Paulo Manuel Pêgo Fernandes, Gabriela Favaro Faria, Flávio Pola dos Reis, Luís Gustavo Abdalla, José Eduardo Afonso Junior, Fernando Bacal

.....página 346

Carta Científica - Research Letter

Por que não Pensar na Estimulação Cerebral Não-Invasiva para Controlar a Pressão Arterial?

Why not Think about Non-Invasive Brain Stimulation to Control Blood Pressure?

Fernando Zanela da Silva Arêas e Guilherme Peixoto Tinoco Arêas

.....página 349

Carta Científica - Research Letter

Corrente de Sobrevivência à COVID-19

COVID-19 Chain of Survival 2020

Sergio Timerman, Helio Penna Guimarães, Carlos Eduardo Rochitte, Thatiane Facholi Polastri, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

.....página 351

Carta Científica - Research Letter

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC

Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF

Edimar Alcides Bocchi, Andréa Biolo, Lidia Zytynski Moura, José Albuquerque Figueiredo Neto, Carlos Eduardo Montenegro, Denilson Campos de Albuquerque

.....página 355

Carta Científica - Research Letter

Os Desafios da Insuficiência Cardíaca Ontem, Hoje e Amanhã, e os 20 Anos do DEIC

The Challenges of Heart Failure Yesterday, Today and Tomorrow and the 20 Years of DEIC

Evandro Tinoco Mesquita, Ana Paula Mendes, Lidia Moura, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Fabiana G. Marcondes-Braga, Fernando Bacal, Maria da Consolação Vieira Moreira, Nadine Oliveira Clausell

.....página 359

Imagem - Image

Correlação Angiotomográfica-Eletrocardiográfica na Síndrome de Wellens

Radiologic-Electrocardiography Correlation in Wellens Syndrome

Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca, Nevelton Heringer Filho, Marcelo L. Montemor, Luiz Francisco Rodrigues de Ávila, Carlos Eduardo Rochitte

.....página 363



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

Nuno Bettencourt

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

Maria João Soares Vídgal 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

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Vice-Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Brivaldo Markman Filho

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 116, Nº 2, Fevereiro 2021

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

<http://abccardiol.org/>

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



Vacinação do Cardiopata contra COVID-19: As Razões da Prioridade

Vaccinating Patients with Heart Disease Against COVID-19: The Reasons for Priority

Wolney de Andrade Martins,^{1,2,3} Gláucia Maria Moraes de Oliveira,^{4,5} Andréa Araujo Brandão,^{5,6} Ricardo Mourilhe-Rocha,^{5,6,7} Evandro Tinoco Mesquita,^{1,3,5} José Francisco Kerr Saraiva,^{5,8} Fernando Bacal,^{5,9} Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes⁵

Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Niterói, RJ - Brasil

Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ),² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói (CHN),³ Niterói, RJ - Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC),⁵ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),⁶ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro,⁷ RJ - Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC),⁸ Campinas, SP - Brasil

Universidade de São Paulo (USP),⁹ São Paulo - Brasil

A pandemia da COVID-19

A Organização Mundial da Saúde reconheceu a COVID-19 como pandemia em 11 de março de 2020 e, desde então, essa emergência de saúde pública converteu-se na principal causa de óbitos no mundo, o que tornou seu enfrentamento uma prioridade inquestionável. Ao escrevermos este editorial contabilizávamos 86.969.386 casos confirmados e 1.915.657 mortes por COVID-19 no mundo, dos quais 8.013.708 casos ocorreram no Brasil e resultaram em 201.460 mortes.¹ Segundo as projeções do Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)² o Brasil atingirá 248.476 mortes por COVID-19 em 4 de abril de 2021. As projeções para o dia 19 de março de 2021 estimam 242.738 [232.202 – 255.044] mortes, que poderiam ser reduzidas para 241.668 [231.337 – 253.770], caso a vacina fosse rapidamente administrada, e para 223.910 [215.565 – 233.360], caso a máscara fosse utilizada em 95% das situações em todos os locais. Preocupa a magnitude do número de casos e óbitos por única doença em tão pouco tempo. No momento, quando há crescimento de novos casos e internações, começar a vacinar terá impacto na redução de mortes e internações em intervalo curto. Apesar do esforço da comunidade científica, não há um tratamento específico para bloquear a replicação viral. Nesse sentido, programas de vacinação são poderosos aliados e, em virtude do notável progresso da ciência, já dispomos desse recurso.

O Brasil, por intermédio do Sistema Único de Saúde (SUS), tem se notabilizado pelo êxito da execução de programas de vacinação da sua população. É premente a instituição de política pública para vacinar dentro dos princípios do SUS: universalidade, integralidade e equidade. Entretanto, diante dos movimentos

antivacina que têm surgido em nível mundial, é necessário um forte esforço para que se obtenha a adesão da população. No passado, já enfrentamos com muito êxito essa incredulidade, como na Revolta da Vacina vivida por Oswaldo Cruz. Miremo-nos nesse exemplo para superar essa grave crise sanitária.

A epidemiologia das doenças cardiovasculares na COVID-19

No Brasil, entre 17 de março e 22 de maio de 2020, houve número maior de óbitos nas capitais das regiões Norte, Nordeste e Sudeste, especialmente em São Paulo, Rio de Janeiro, Fortaleza, Recife, Belém e Manaus, com menor ocorrência de notificação de óbitos nas capitais do Sul e do Centro-Oeste e nos municípios do interior. Observamos aumento de notificação de óbitos por causas cardiovasculares inespecíficas em todas as regiões, nas capitais e no interior, principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste. Por outro lado, houve redução percentual das notificações de óbitos por síndrome coronariana aguda (SCA) e acidente vascular cerebral (AVC), com maior magnitude no Nordeste, seguindo-se as regiões Centro-Oeste e Sudeste (capital e interior).³

A pandemia pelo coronavírus em 2020 no Brasil aumentou o número de óbitos gerais, por doenças cardiovasculares (DCV) e por causas inespecíficas, assim como o número de mortes súbitas em domicílio. As diferenças regionais exprimem as desigualdades socioeconômicas e étnicas de um país continental, sendo ainda consequência de um sistema de saúde com recursos heterogêneos e mal distribuídos.³

COVID-19 é a novidade pandêmica. A DCV é nossa realidade endêmica, consolidada e irresoluta. Ambas comprometem a saúde em todos os aspectos, individuais e coletivos, físicos, psíquicos, sociais e econômicos. Em comum, ceifam vidas produtivas e promissoras.

Ainda carecemos de estudos duplo-cegos, randomizados, placebo-controlados que mostrem a relação de causalidade entre vacinação contra COVID-19 e benefício nos cardiopatas. Utilizemos então a melhor evidência disponível.

As vacinas e o impacto na humanidade

Apesar de terem surgido antes mesmo dos imunologistas, as vacinas provocaram impacto no controle ou até erradicação de doenças outrora devastadoras. A varíola matava 29% das crianças

Palavras-chave

Infecções por Coronavírus; COVID-19; Betacoronavírus; Pandemia; Vacinação; Vacinas; Doenças Cardiovasculares; Influenza Humana; Política de Saúde.

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Universidade Federal Fluminense - Medicina Clínica - Rua Marques do Paraná, 303, 6º Andar. CEP 24030215, Centro, Niterói, RJ - Brasil
E-mail: wolney_martins@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210012>

na Londres dos séculos XVII e XVIII e foi declarada extinta em 1980. Quem entre nós fez diagnóstico de miocardite diftérica nos últimos 10 anos? Quantos casos de tétano neonatal foram internados em seu hospital em 2020? Vacinações mudaram a história natural das epidemias de difteria em 1940, de poliomielite em 1956, de coqueluche em 1950, de sarampo em 1968, de doença meningocócica em 1999, entre muitas outras. Entretanto, o vacilo nas campanhas resultou, invariavelmente, em reincidência.⁴

O modelo 'influenza'

A vacinação contra influenza é a experiência exitosa baseada em evidências mais próxima da atual situação pandêmica pela COVID-19. Apesar de a vacinação contra influenza ser recomendada pelas principais diretrizes em cardiologia, a cobertura vacinal é baixa e aumentou pouco na última década.⁵ A vacinação depende, em muito, da recomendação do cardiologista, que é, sobretudo, "o clínico" do cardiopata, ouvido em diversas situações. O conhecimento e consequente convencimento sobre a necessidade da vacina é determinante para sua difusão. A vacina da influenza é o exemplo inequívoco: acha-se disponível, é de fácil acesso em campanhas, mas sua cobertura não ultrapassa 25% dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC).^{5,6}

A necessidade da vacinação contra influenza em cardiopatas foi determinada primeiramente pelos relatos históricos de aumento de mortalidade nas epidemias e, posteriormente, por estudos epidemiológicos.⁵ O Quadro 1 apresenta evidências que embasaram tais recomendações.⁷⁻¹⁵ Hoje, sabe-se que a vacinação é medida eficaz na prevenção secundária, pois reduz internações hospitalares por IC, AVC e SCA, além de reduzir mortalidade geral de modo mais expressivo que muitos medicamentos ou intervenções.^{5,6}

As infecções e a síndrome inflamatória sistêmica

A influenza predispõe a pneumonia bacteriana secundária e, dessa forma, descompensa o paciente com IC. Sim, é fato. Entretanto, deve-se ressaltar que a síndrome inflamatória sistêmica secundária à influenza leva a alteração dos fatores de coagulação, hiperagregabilidade plaquetária, além de aumento das proteínas de fase inflamatória, das citocinas e do fator de necrose tumoral. Consequentemente, tem-se incremento dos fenômenos trombóticos e depósito de fibrina, hipocontratibilidade do cardiomiócito, inflamação e aceleração da aterogênese e do remodelamento (Figura 1). Assim, explica-se facilmente o porquê da redução de SCA e AVC nos pacientes

Quadro 1 – Principais evidências que embasaram a recomendação da vacinação contra influenza em cardiopatas

Autor	Ano	n	Principais conclusões
Nichol KL et al. ⁷	2003	286.383 idosos	Vacina contra influenza reduziu mortalidade geral em 48%, hospitalizações por doença cardíaca em 19% e AVC entre 16% e 23%
Yap FHY et al. ⁸	2004	17.226 internações por DCNT	Influenza causou excedente de 45,6% de internações por IC
Sandoval C et al. ⁹	2008	5.448 pacientes com disfunção ventricular sistólica	O risco de hospitalização por IC é 8% a 10% maior durante a estação de influenza, independentemente de como é definida
Jorge JEL et al. ¹⁰	2009	6.596 hospitalizações por IC	A sazonalidade com maior número de internações por IC descompensada ocorre também em regiões de clima tropical
Estabragh ZR & Mamas MA ¹¹	2013	40 estudos	Influenza leva a efeito direto: miocardite com choque cardiogênico, aumento de IAM, diminuição da mortalidade cardiovascular após vacinação
Wu WC et al. ¹²	2014	107.045 pacientes com IC	Vacinação contra influenza reduziu mortalidade de pacientes com IC em 30 dias e 1 ano
Caldeira D et al. ¹³	2015	4 estudos	Vacinação contra influenza é eficaz na prevenção secundária em pacientes com doença cardiovascular. Faltam dados para comprovar a mesma ação em prevenção primária
Blaya-Nováková V et al. ¹⁴	2016	227.984 pacientes seguidos por 5 anos	Vacinação contra influenza reduziu risco de mortalidade global no inverno em 41% por ano
Fang YA et al. ¹⁵	2016	4.406 pacientes com IRC e idade ≥55 anos.	Idosos com doença renal crônica que receberam vacinação anual contra influenza apresentam menor risco de hospitalizações por IC

AVC: acidente vascular cerebral; DCNT: doenças crônicas não transmissíveis; IC: insuficiência cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica.

Síndrome Inflamatória Sistêmica secundária à Influenza

↓↑ Fatores Coagulação
 ↑ Agregabilidade plaquetária
 ↑ Proteínas Inflamatórias
 ↑ Citocinas
 ↑ TNF

- Fenômenos trombóticos
- Hipocontratibilidade miocárdica
- Inflamação
- Aterogênese
- Remodelamento

Figura 1 – Fisiopatologia das alterações cardiovasculares secundárias à inflamação sistêmica na influenza.

vacinados em relação aos controles nos ensaios clínicos e observações epidemiológicas.^{5,16}

A COVID-19 trouxe à tona a discussão dos mesmos mecanismos e manifestações já muito bem estudados na influenza. É inegável que a resposta inflamatória apresentada na COVID-19 seja mais exuberante e grave, associada ao risco de trombose. Portanto, conhecemos as peculiaridades da imunização nesse subgrupo de indivíduos e somos capazes de recomendar providências eficientes para ampliar as chances de sucesso do programa de imunização contra a COVID-19.

COVID-19 e grupos de risco

Desde as primeiras séries publicadas a partir da China e da Itália, a gravidade da COVID-19 sobressaiu nos portadores das doenças crônicas não transmissíveis, muito provavelmente tomados em comum pela inflamação sistêmica crônica.¹⁷ Descontadas as confusões suscitadas por interpretações

inadequadas de estudos ecológicos, o conceito de grupo de risco manteve-se nas publicações subsequentes. Na verdade, fato já conhecido desde os estudos da influenza. O paciente com IC é um indubitável exemplo de grupo prioritário e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) já se manifestou a respeito.¹⁸

Recentemente, a SBC foi convidada pelo Ministério da Saúde para integrar a Câmara Técnica e revisar o Programa Nacional de Imunização contra a COVID-19 e apontou sugestões relativas à vacinação em enfermos acometidos por todas as DCV, definindo e especificando grupos prioritários para a vacinação (Quadro 2).

As atuais perspectivas com as diferentes vacinas contra COVID-19

Ainda há poucas vacinas testadas em estudos fase 2 ou 3. No entanto, os resultados são muito positivos e impactantes, tanto em segurança quanto em eficácia. Merece destaque que as vacinas apoiadas pela Pfizer,¹⁹ Moderna²⁰

Quadro 2 – Doenças cardiovasculares e cerebrovasculares prioritárias para vacinação contra COVID-19. Sugestões oferecidas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia ao Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde

Síndrome/Doença cardiovascular ou cerebrovascular	Definição
Insuficiência cardíaca	• IC com fração de ejeção reduzida, intermediária ou preservada, em estágios B, C ou D, independentemente de classe funcional da <i>New York Heart Association</i> • Pós-transplante cardíaco (usar vacinas de vírus inativado)
Cor-pulmonale e hipertensão pulmonar	Cor-pulmonale crônico, hipertensão pulmonar primária ou secundária
Hipertensão arterial resistente	Quando a PA permanece acima das metas recomendadas com o uso de três ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes, em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão <u>ou</u> PA controlada em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos
Hipertensão arterial estágio 3	PA sistólica ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg independentemente da presença de LOA ou comorbidade
Hipertensão arterial estágios 1 e 2 <u>com</u> LOA e/ <u>ou</u> comorbidade	PA sistólica entre 140 e 179 mmHg e/ou diastólica entre 90 e 109 mmHg <u>na presença de LOA e/ou</u> comorbidade
Cardiopatia hipertensiva	Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo)
Síndromes coronarianas	Síndromes coronarianas crônicas (<i>angina pectoris</i> estável, cardiopatia isquêmica, pós infarto agudo do miocárdio, outras)
Valvopatias	Lesões valvares com repercussão hemodinâmica ou sintomática ou com comprometimento miocárdico (estenose ou insuficiência aórtica, estenose ou insuficiência mitral, estenose ou insuficiência pulmonar, estenose ou insuficiência tricúspide, outras)
Miocardiopatias e pericardiopatias	Miocardiopatias de qualquer etiologia ou fenótipo Pericardite crônica Cardiopatia reumática
Doenças da aorta, dos grandes vasos e fistulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos
Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e <i>flutter</i> atriais, outras)
Cardiopatias congênitas no adulto	Cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica, crises hipoxêmicas, insuficiência cardíaca, arritmias, comprometimento miocárdico.
Próteses valvares e dispositivos cardíacos implantados	Portadores de próteses valvares biológicas ou mecânicas e dispositivos cardíacos implantados (marca-passos, cardiodesfibriladores, resincronizadores, assistência circulatória de média e longa permanência)
Doença cerebrovascular	Acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, ataque isquêmico transitório, demência vascular

IC: insuficiência cardíaca; PA: pressão arterial; LOA: lesão de órgão-alvo. Fonte: correspondência enviada ao Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, em 02/01/2021.

e AstraZeneca²¹ incluíram idosos, cardiopatas, diabéticos, obesos graves, afrodescendentes e latinos. E, apesar do número relativamente reduzido, essa inclusão permite-nos inferir a segurança e a eficácia em pacientes cardiopatas. Os efeitos adversos observados foram locais, porém menos comuns nos mais idosos. Os efeitos cardiovasculares observados, como hipertensão, bradicardia, taquicardia, fibrilação atrial, SCA ou tromboembolia pulmonar, tiveram frequência menor que 0,1% e foram semelhantes entre os vacinados e os que receberam placebo (Quadro 3).

É oportuno destacar que o Brasil firmou parcerias, desde maio de 2020, para pesquisa e desenvolvimento de vacinas que incluem transferência de tecnologia por intermédio da Fundação Oswaldo Cruz e do Instituto Butantan. A vacina desenvolvida pela AstraZeneca e pela Universidade de Oxford já teve seus resultados preliminares publicados e encontra-se em uso na Inglaterra. Essa vacina será produzida em larga escala entre nós. Concomitantemente, a vacina denominada CoronaVac, desenvolvida pelo laboratório Sinovac, será produzida no Instituto Butantan. Esse Instituto informou nos meios de comunicação que “em estudo clínico com 12.400 voluntários, o imunizante demonstrou eficácia de 78% para

casos leves e de 100% para casos moderados e graves.”²² Portanto, há perspectivas objetivas de dispormos de vacinas.

É necessário enfatizar que o Brasil tem uma das mais avançadas legislações sanitárias do mundo. A Constituição Federal consagra o acesso à saúde como direito fundamental: “A saúde é um direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas ...”. Assim, políticas públicas de saúde seguras, eficazes, efetivas e custo-efetivas fazem parte do mínimo existencial de cada brasileiro, devendo ser ofertadas de maneira universal, integral e gratuita. Enquadram-se nesse contexto as campanhas de vacinação, verdadeiro patrimônio consolidado dos brasileiros e orgulho nacional. À vista disso, criar todas as condições para ofertar vacinas em um amplo programa de imunização contra a COVID-19 é “direito de todos e dever do Estado”, sob pena do dever constitucional converter-se em promessa inconsequente, frustrando as justas expectativas depositadas no Estado brasileiro.

Por que vacinar?

Resumimos as dez razões para indicar a vacina ao seu paciente na Figura 2. É nosso ponto de vista, baseado na melhor

Quadro 3 – Características demográficas e clínicas dos voluntários vacinados contra COVID-19 nos ensaios clínicos

Características	BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) ¹⁹	mRNA-1273 (Moderna / NIAID / NIH) ²⁰	ChAdOx1 COV 003 (Oxford/ AstraZeneca) ²¹
Número de voluntários (n)	44.820	30.420	23.848 (4.088 Brasil)
Faixa etária (anos)	16 a 91	18 a 95	≥18
Mediana idade (anos)	52 (42,2% ≥55)	51 (24,8% ≥65)	-
Afrodescendentes (%)	9	10,2	10,4**
Latinos ou Hispânicos (%)	28	24,8	-
Efeitos adversos	Dor local foi mais comum em vacinados Mais frequente nos mais jovens	Dor local após injeção mais frequente no grupo vacinado que placebo Os efeitos adversos são mais comuns após a segunda dose Mais comuns nos mais jovens	Indisponível
Efeitos cardiovasculares	Indisponível	Bradicardia, síncope, taquicardia, síndrome coronariana aguda, fibrilação atrial, hipertensão, hipotensão, todos <0,1% e semelhante frequência entre placebo e vacinados	Indisponível
Eficácia (%)	95,0 [IC 90,3 – 97,6]	94,1 [IC 89,3 – 96,8]	64,2 [IC 30,7 – 81,5]
Eficácia em subgrupos	Semelhante nos subgrupos, incluindo hipertensos, idosos, obesos e brasileiros	Semelhante em subgrupo de risco para COVID-19 grave	Indisponível
Obesos (IMC>30 kg/m ²) (%)	35,1	6,7	20,4
Diabéticos (%)	38,4*	9,5	3,0**
Doença cardiovascular (%)	2,7*	4,5	12,0**

IMC: índice de massa corpórea. (*) Cálculo aproximado a partir de dados publicados em apêndices do trabalho. (**) Dados referem-se à casuística do trabalho realizado no Brasil (COV 003). Nota: dados obtidos e analisados com critérios diferentes, portanto, com limitação quanto à comparação.

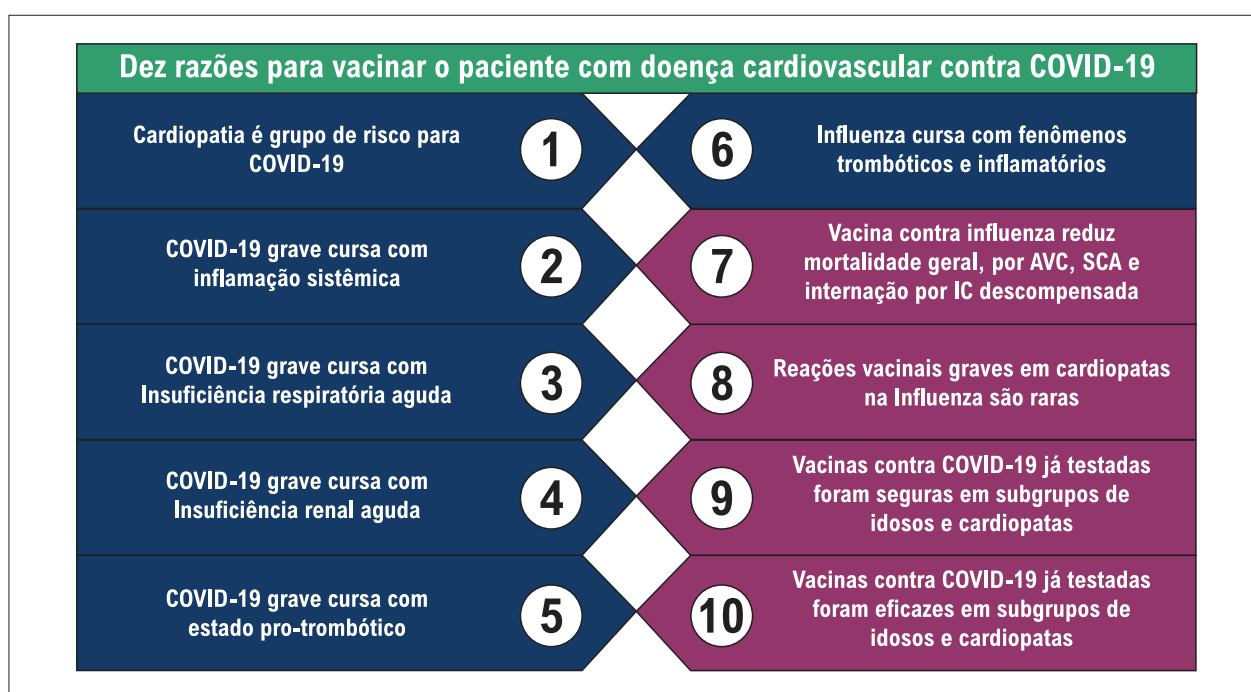


Figura 2 – Dez razões para vacinar o paciente com doença cardiovascular contra COVID-19. AVC: acidente vascular cerebral; SCA: síndrome coronariana aguda; IC: insuficiência cardíaca.

evidência existente, que devemos nos engajar na difusão desse conhecimento e motivar nossos pacientes. No entanto, impõe-se a manutenção das eficazes e comprovadas medidas de prevenção ao contágio pela COVID-19: higienização das mãos, uso de máscaras e distanciamento social. Em que pese que o programa de vacinação poderá contribuir para a minimização do contágio, certamente as medidas clássicas de prevenção deverão ser mantidas até que se prove definitivamente o benefício do programa de vacinação.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia e seu compromisso com a ciência

A SBC não fugirá ao legado histórico, edificado no exemplo de Carlos Chagas, Dante Pazzanese e nossos pioneiros, transmitido por mais de sete décadas aos mais de 14.000 associados, confirmado em seu propósito social. É objetivo da SBC “Expandir, divulgar e incentivar, em todos os níveis, o conhecimento, o diagnóstico, a prevenção e o tratamento das DCV, desenvolvendo campanhas educativas em conjunto com o poder público e com outras entidades e associações, e divulgar, junto à sociedade civil, os aspectos epidemiológicos das DCV, esclarecendo-a quanto às possibilidades de prevenção e tratamento”.²³

Apesar do elevado custo em vidas perdidas, a busca por solução eficiente para a pandemia, trouxe-nos rápido avanço nas pesquisas, alicerçado em ciência de boa qualidade, deixando um notável legado e conquistas. No curso de um ano, descreveram-se o quadro clínico, o perfil epidemiológico e o agente etiológico em nível molecular, aprimoraram-se cuidados, refutaram-se tratamentos empíricos e fúteis e produziram-se vacinas testadas em ensaios clínicos. É a ciência em sua fascinante evolução por eficácia em prol da qualidade e quantidade de vida. Mas, a grande lição tem sido a necessidade do fortalecimento do sistema de saúde, o nosso SUS. A defesa intransigente do SUS, em síntese, é a defesa da dignidade da pessoa humana, compromisso fundamental do Estado brasileiro. A SBC e as demais sociedades científicas devem se aliar na luta pelo progresso e difusão da ciência e pela consecução de políticas públicas capazes de melhorar a vida de cada um dos mais de 220 milhões de brasileiros. Os princípios que nortearam a criação da SBC em 1943, no meio da Segunda Guerra Mundial, são os mesmos que nos motivam nesta crise sanitária sem precedentes.

Referências

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponível em <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em 09/01/2021.
2. New IHME Projection Sees COVID-19 Deaths in Brazil at More than 125,000. Disponível em <http://www.healthdata.org/news-release/new-ihme-projection-sees-covid-19-deaths-brazil-more-125000>. Acesso em 06/01/2021.
3. Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes MACQ, Malta DC, Oliveira GMM, et al. Excess of cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in Brazilian capital cities. *Heart*. 2020;106:1898-905. doi:10.1136/heartjnl-2020-317663.
4. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Rev Immunol*. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>. Acesso em 2020 em 05/01/2021.
5. Martins WA. Vacinação no cardiopata. In: Manual de Prevenção Cardiovascular/ [Editores Ricardo Mourilhe Rocha, Wolney Andrade Martins] Rio de Janeiro: SOCERJ, 2017. cap.8, p:87-93.
6. Martins WA, Ribeiro MD, Oliveira LB, Barros LS, Jorge AC, Santos CM, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in heart failure: a little applied recommendation. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):240-5.
7. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1322-32.
8. Yap FHY, Ho PL, Lam KF, Chan PKS, Cheng YH, Peiris JSM. Excess hospital admissions for pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure during influenza seasons in Hong Kong. *J Med Virol*. 2004;73(4):617-23.
9. Sandoval C, Walter SD, Krueger P, Loeb MB. Comparing estimates of influenza-associated hospitalization and death among adults with congestive heart failure based on how influenza season is defined. *BMJ Public Health*. 2008;59(8). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-59>
10. Jorge JEL, Cagyli M, Mesquita ET, Costa TLM, Moscovitch SD, Rosa MLG. Seasonal variation in hospitalizations due to heart failure in Niterói city, Southeastern Brazil. *Rev Saúde Pública* 2009;43(3):555-7.
11. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Intern J Cardiol*. 2013;167(6):2397-403.
12. Wu WC, Jiang L, Friedmann PD, Trivedi A. Association between process quality measures for heart failure and mortality among US veterans. *Am Heart J* 2014;168(5):713-20.
13. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. Vacina contra influenza para prevenção de doença cardiovascular. *Acta Med Port*. 2015;28(4):424-6.
14. Blaya-Nováková V, Prado-Galbarro FJ, Sarria-Santamera A. Effects of annual influenza vaccination on mortality in patients with heart failure. *Eur J Public Health*. 2016;26(5):890-2.
15. Fang YA, Chen CI, Liu JC, Sung LC. Influenza vaccination reduces hospitalization for heart failure in elderly patients with chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(3):290-8.
16. Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF, Mentz RJ. Can vaccinations improve heart failure outcomes? *JACC Heart Fail*. 2017;5(3):194-203.
17. 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.
18. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Insuficiência Cardíaca. A IC e a vacina no contexto da síndrome coronavírus 2020-21. Disponível em <http://departamentos.cardiol.br/sbc-deic/profissional/noticias/20201228-a-ic-e-a-vacina-no-contexto-da-sindemia-coronavirus-2020-21.asp>. Acesso em 09/01/2021.
19. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020.383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
20. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
21. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2020. Jan 09;397(10269):99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
22. Barifouse R. BBC News Brasil. CoronaVac: Butantan afirma que vacina evitou 78% de casos leves e 100% de graves em testes. Disponível em <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-55262727>. Acesso em 08/01/2021.
23. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Estatuto Social. Disponível em http://socios.cardiol.br/estatuto/EstatutoSBC_set2019.pdf. Acesso em 02/01/2021.



Resultados Clínicos e Hemodinâmicos de Longo Prazo após o Transplante de Coração em Pacientes Pré-Tratados com Sildenafil

Long-Term Clinical and Hemodynamic Outcomes after Heart Transplantation in Patients Pre-Treated with Sildenafil

Sofia Lázaro Mendes,¹ Nadia Moreira,¹ Manuel Batista,¹ Ana Rita Ferreira,¹ Ana Vera Marinho,¹ David Prieto,¹ Rui Baptista,¹ Susana Costa,¹ Fatima Franco,¹ Mariano Pego,¹ Manuel de Jesus Antunes¹

Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra EPE,¹ Coimbra - Portugal

Resumo

Fundamento: A resistência vascular pulmonar elevada ainda é um grande problema na seleção de candidatos ao transplante cardíaco.

Objetivo: Nosso objetivo foi avaliar o efeito da administração de sildenafil pré-transplante cardíaco em pacientes com hipertensão pulmonar fixa.

Métodos: O estudo retrospectivo, de centro único, incluiu 300 candidatos a transplante cardíaco consecutivos tratados entre 2003 e 2013. Destes, 95 pacientes tinham hipertensão pulmonar fixa e, dentre eles, 30 pacientes foram tratados com sildenafil e acabaram passando pelo transplante, formando o Grupo A. O Grupo B incluiu 205 pacientes sem hipertensão pulmonar que passaram pelo transplante cardíaco. A hemodinâmica pulmonar foi avaliada antes do transplante, 1 semana e 1 ano após o transplante. A taxa de sobrevivência foi comparada entre os grupos. Neste estudo, um P valor < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Após o tratamento com sildenafil, mas antes do TxC, a RVP (-39%) e a PAPs (-10%) diminuíram significativamente. A PAPs diminuiu após o TxC em ambos os grupos, mas permaneceu significativamente alta no grupo A em relação ao grupo B ($40,3 \pm 8,0$ mmHg versus $36,5 \pm 11,5$ mmHg, $P=0,022$). Um ano após o TxC, a PAPs era $32,4 \pm 6,3$ mmHg no Grupo A versus $30,5 \pm 8,2$ mmHg no Grupo B ($P=0,274$). O índice de sobrevivência após o TxC 30 dias (97% no grupo A versus 96% no grupo B), 6 meses (87% versus 93%) e um ano (80% versus 91%) após o TxC não foi estatisticamente significativo (Log-rank $P=0,063$). Depois do primeiro ano, o índice de mortalidade era similar entre os dois grupos (sobrevivência condicional após 1 ano, Log-rank $p=0,321$).

Conclusão: Nos pacientes com HP pré-tratados com sildenafil, a hemodinâmica pós-operatória inicial e o prognóstico são numericamente piores em pacientes sem HP, mas depois de 1 ano, a mortalidade em médio e longo prazo são semelhantes. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):219-226)

Palavras-chave: Resistência Vascular; Transplante de Coração; Hipertensão Pulmonar; Citrato de Sildenafil; Inibidores da Fosfodiesterase 5; Disfunção Ventricular Direita.

Abstract

Background: Elevated pulmonary vascular resistance remains a major problem for heart transplant (HT) candidate selection.

Objective: This study sought to assess the effect of pre-HT sildenafil administration in patients with fixed pulmonary hypertension.

Methods: This retrospective, single-center study included 300 consecutive, HT candidates treated between 2003 and 2013, in which 95 patients had fixed PH, and of these, 30 patients were treated with sildenafil and eventually received a transplant, forming Group A. Group B included 205 patients without PH who underwent HT. Pulmonary hemodynamics were evaluated before HT, as well as 1 week after and 1 year after HT. Survival was compared between the groups. In this study, a p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: After treatment with sildenafil but before HT, PVR (-39%) and sPAP (-10%) decreased significantly. sPAP decreased after HT in both groups, but it remained significantly higher in group A vs. group B (40.3 ± 8.0 mmHg vs 36.5 ± 11.5 mmHg, $P=0.022$). One year after HT, sPAP was 32.4 ± 6.3 mmHg in group A vs 30.5 ± 8.2 mmHg in group B ($P=0.274$). The survival rate after HT at

Correspondência: Sofia Lázaro Mendes •

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Praceta, R. Prof. Mota Pinto Coimbra 3075, Coimbra – Portugal

E-mail: sofialazaromendes@gmail.com

Artigo recebido em 20/01/2019, revisado em 26/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190047>

30 days (97% in group A versus 96% in group B), at 6 months (87% versus 93%) and at one year (80% vs 91%) were not statistically significant (Log-rank $P=0.063$). After this first year, the attrition rate was similar among both groups (conditional survival after 1 year, Log-rank $P=0.321$).

Conclusion: In patients with severe PH pre-treated with sildenafil, early post-operative hemodynamics and prognosis are numerically worse than in patients without PH, but after 1 year, the medium to long-term mortality proved to be similar. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):219-226)

Keywords: Vascular Resistance; Heart Transplantation; Hypertension Pulmonary; Sildenafil Citrate; Phosphodiesterase 5 Inhibitors; Ventricular Dysfunction, Right.

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

Introdução

O transplante cardíaco (TxC) é o padrão ouro do cuidado da insuficiência cardíaca terminal.¹ Estudos epidemiológicos mostraram que 60-70% dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) desenvolvem hipertensão pulmonar (HP).^{2,3} Em um estudo da Mayo Clinic,⁴ detectou-se uma forte associação graduada entre pressão arterial pulmonar sistólica (PAPs) e mortalidade e, por isso, a presença de HP grave é uma das maiores contraindicações ao TxC, devido à disfunção do coração direito pós-operatória.⁵

Pressões elevadas no lado direito em IC geralmente resultam de pressões de enchimento elevadas no ventrículo esquerdo (VE). Portanto, a pressão arterial pulmonar diastólica (PAPd) está firmemente correlacionada com a pressão capilar pulmonar (PCP).^{6,7} Por outro lado, o componente vasorreativo da HP se desenvolve com a HP duradoura. Ele é caracterizado por vasoespasmos, vasoconstricção e alterações morfológicas dos vasos.^{8,9} Nesse caso, a HP persiste, independentemente da diminuição da PCP após o TxC. Refletindo os componentes “fixos” da HP, a resistência vascular pulmonar (RVP) e o gradiente transpulmonar (GTP) são elevados.⁶

A princípio, a HP é reversível por vasodilatadores sistêmicos, mas, posteriormente ela se torna relativamente estática ou “fixa”.^{6,9,10} A RVP elevada aumenta a mortalidade no período inicial pós-TxC e continua sendo um grande problema para a seleção dos candidatos.^{11,12} A impossibilidade do coração transplantado de se adaptar a HP significativa pré-existente geralmente resulta em insuficiência do ventrículo direito (VD), que representa aproximadamente 50% de todas as complicações cardíacas e até 19% de todas as mortes precoces no pós-operatório.^{12,13} Por isso, a avaliação correta que a reatividade do sistema vascular pulmonar exerce para a terapia vasodilatadora tem um papel crucial na seleção do candidato. As diretrizes da American Heart Association definem HP fixa como média da pressão arterial pulmonar (mPAP) ≥ 25 mmHg e RVP $\geq 2,5$ unidades Wood (UW) e/ou GTP ≥ 12 mmHg, mesmo depois da testagem com vasodilatador farmacológico.¹⁴

A sildenafil é um inibidor de fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) seletivo e potente que, especificamente, degrada a guanosina monofosfato cíclico, o segundo mensageiro do óxido nítrico nas células musculares lisas vasculares.^{8,15} A sildenafil tem um perfil favorável sem desnaturação do oxigênio ou alterações significativas da frequência cardíaca ou da pressão sanguínea.¹⁶ Vários estudos de centro único demonstraram efeito hemodinâmico favorável da administração da sildenafil pré-TxC em candidatos ao TxC com HP.^{12,17} Entretanto, há

uma escassez de dados sobre os resultados iniciais e de longo prazo sobre esses pacientes de alto risco.

O objetivo deste estudo é comparar o efeito na hemodinâmica inicial do VD e mortalidade após o TxC da administração da sildenafil pré-TxC em pacientes com HP fixa que se qualificaram para o TxC e em pacientes sem HP. Nossa hipótese é de que os pacientes com HP que foram transplantados com o uso de sildenafil têm prognósticos comparáveis aos dos pacientes sem HP.

Métodos

População do Estudo

Este estudo de observação, de centro único e retrospectivo incluiu 300 pacientes consecutivos, candidatos a TxC, observados entre novembro de 2003 e dezembro de 2013. A população incluiu 95 pacientes com hipertensão pulmonar fixa. Dentre eles, 30 pacientes foram tratados com sildenafil e acabaram passando pelo transplante, formando o Grupo A. O Grupo B incluiu 205 pacientes sem HP fixa que passaram pelo TxC.

No grupo A, a sildenafil foi administrada via oral a 20 mg t.i.d., durante um período médio de 65 dias (faixa 4 - 81) antes do TxC. A sildenafil foi bem tolerada em todos os pacientes envolvidos, sem que eventos adversos sérios tivessem sido observados.

Coleta de Dados

Dados clínicos, laboratoriais e hemodinâmicos foram extraídos usando um software dedicado. Todos os pacientes passaram por um cateterismo do coração direito (CCD) com um cateter Swan-Ganz, pela veia femoral, antes do começarem a usar a sildenafil. O grupo de pacientes que foram expostos à sildenafil passaram por um segundo CCD para avaliar o efeito hemodinâmico da droga. Depois do TxC, as pressões sistólica do ventrículo direito e diastólica final foram registradas durante a primeira biópsia endomiocárdica, que foi realizada 1 semana após o TxC. Um acompanhamento hemodinâmico tardio foi coletado durante o CCD pré-definido 1 ano após o TxC em ambos os grupos.

O débito cardíaco (DC) foi medido pelo método de Fick, e o índice cardíaco (IC) foi calculado dividindo-se o DC pela área da superfície do corpo. A PCP, a PAPs, a PAPd e a mPAP foram medidas automaticamente. RVP e GTP foram calculados utilizando-se as seguintes fórmulas:

GTP (mmHg) = mPAP - PCP; RVP (UW) = GTP/DC.¹⁸ Um acompanhamento foi realizado por um período médio de 6,9 anos (faixa 4,2 - 6,9 anos) por entrevista pessoal na clínica, análise de registros hospitalares e contato telefônico, e foi realizado para todos os pacientes incluídos. A confidencialidade foi sempre respeitada.

Endpoints

As medidas de resultados coprimários foram (1) Pressão sistólica de VD e pressão diastólica final (a última usada como substituta da função VD) 7 dias após o TxC e (2) a PAPs e RVP, 1 ano após o TxC. O resultado secundário foi a mortalidade global após o TxC. Os endpoints foram comparados entre grupos pré-definidos.

Análise Estatística

Variáveis contínuas foram distribuídas normalmente e avaliadas usando-se o teste de Shapiro-Wilk, e expressas como média $\pm$ desvio padrão, e as com distribuição não normal foram expressas como média (faixa interquartil). Variáveis dicotômicas foram expressas como frequências (porcentagens). Para comparar dados entre os grupos, utilizamos o teste T de Student (teste T não pareado) para variáveis contínuas, teste Mann-Whitney para dados não contínuos, e teste qui-quadrado (Fisher, conforme apropriado) para dados dicotômicos. O teste de McNemar foi usado para análise de dados categóricos pareados. As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram construídas e comparadas usando o teste Log-rank. A sobrevivência condicional foi avaliada limitando-se o grupo de pacientes analisado aos que sobreviveram pelo menos 1 ano. A análise total foi realizada utilizando-se o software STATA 12.0 (College Station, Texas, EUA). Os gráficos foram construídos com o software GraphPad 5.0 (La Jolla, California, EUA). Neste estudo, um P valor $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Todos os 235 pacientes passaram por TxC com sucesso. As características da linha de base são apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, e a média de idade do grupo A foi de $53,6 \pm 10,9$ anos, e do grupo B $52,9 \pm 13,4$ anos ($p = 0,545$). A hemodinâmica pré-TxC é apresentada na Tabela 2 e foi significativamente diferente entre os grupos. Os pacientes do grupo A apresentaram hemodinâmica pulmonar mais grave do que os pacientes do grupo B. Após o tratamento com sildenafil, mas antes do TxC, o RVP (-39%) e a PAPs (-10%) diminuíram significativamente (Tabela 3).

Dados Peri-TxC e Resultados Pós-TxC

As medidas de endpoints coprimários, avaliadas 1 semana após o TxC, são apresentadas na Tabela 3. A evolução da PAPs durante o período de acompanhamento em ambos os grupos é apresentada na Figura 1. A PAPs diminuiu após o TxC em ambos os grupos, mas permaneceu significativamente alta no grupo A em relação ao grupo B ($40,3 \pm 8,0$ mmHg versus $36,5 \pm 11,5$ mmHg, $p=0,022$). Não foram encontradas diferenças

em relação à pressão diastólica final do VD uma semana após o TxC, usado como substituto da disfunção de VD inicial (Tabela 3). Um ano após o TxC, a PAPs era $32,4 \pm 6,3$ mmHg no Grupo A versus $30,5 \pm 8,2$ mmHg no Grupo B ($P=0,274$) (Tabela 3). A RVP também foi semelhante entre os dois grupos ($1,8 \pm 0,8$ mmHg versus $1,8 \pm 1,0$ UW, $p = 0,789$).

Análise dos Índices de Sobrevivência

A mortalidade global pós TxC é apresentada na Figura 2 (Log-rank $p = 0,055$). O índice de sobrevivência após o TxC do grupo A foi 97% após 30 dias, 87% após 6 meses, e 80% após um ano. No grupo B, a sobrevivência após os mesmos períodos foi de 96%, 93% e 91%, respectivamente. A diferença no ponto temporal de um ano não foi estatisticamente significativa (Log-rank $p = 0,063$). Depois do primeiro ano, o índice de mortalidade era similar entre os dois grupos, conforme mostrado na Figura 3 (sobrevivência condicional após 1 ano, Log-rank $p = 0,321$).

Discussão

O tratamento de candidatos a TxC com HP fixa com sildenafil garantiu um período pós-operatório bem-sucedido para a maioria dos pacientes para os quais o TxC havia sido contraindicado inicialmente. Embora apresentassem hemodinâmica pior logo após o TxC, e mortalidade numericamente mais alta durante o primeiro ano, o prognóstico durante o acompanhamento de médio a longo prazo foi semelhante ao dos pacientes de TxC sem HP.

O limite entre HP fixa e reversível não é claro e não há concordância sobre o tempo necessário para se atingir o nível de irreversibilidade teórica ou sobre os melhores parâmetros para definir esse status.¹² Em nosso centro, o CCD é utilizado rotineiramente com um teste vasodilatador, pois pode ser útil para estabelecer o risco de morte após o TxC.⁵ Uma das variáveis mais úteis para avaliar o risco é a RVP.¹³ Conforme demonstrado por Taylor et al.¹⁹ a RVP é um indicador independente de morte precoce após o TxC. Esse grupo relatou que o índice de sobrevivência em pacientes de TxC foi significativamente melhor quando o RVP ficava entre 1 e 3 UW, em comparação com pacientes com RVP entre 3 a 5 UW. Pacientes com RVP > 5 UW apresentaram os piores resultados. Em nosso estudo, utilizamos a sildenafil para diminuir a RVP ($3,3 \pm 2,3$ UW), qualificando, dessa forma, os pacientes para o TxC. Na verdade, entre nossos pacientes que foram tratados com sildenafil, a RVP média era significativamente elevada e excluiria a possibilidade de TxC ($5,4 \pm 2,3$ UW), se não fosse feita nenhuma intervenção. Se esses pacientes não fossem transplantados, seu prognóstico com tratamento médico teria sido ruim, a menos que um dispositivo de assistência ventricular (LVAD, do inglês *left ventricular assist device*) fosse implantado.

Curiosamente, dois estudos recentes sugeriram que o suporte do LVAD e a descarga mecânica não pulsante contínua do VE pode reverter uma hipertensão pulmonar que anteriormente não respondia a medicação, e tornar os pacientes aptos ao TxC.^{20,21} É interessante notar que a RVP pré-LVAD nesses estudos ($4,3 \pm 1,7$ UW e $4,8 \pm 1,8$ UW) foi semelhante à do nosso estudo coorte ($5,4 \pm 2,3$ UW). De

Tabela 1 – Características de pacientes com (Grupo A) e sem (Grupo B) pré-tratamento com sildenafil antes do transplante cardíaco

Característica ^a	Grupo A (n=30)	Grupo B (n = 205)	Valor de p ^b
Média de idade, anos	53,6 ± 10,9	52,9 ± 13,4	0,545
Sexo masculino, %	86,7	76,2	0,247
Etiologia			
Isquêmica, %	50,0	34,0	0,346
Idiopática, %	36,7	56,3	
Hipertrofica, %	3,3	4,4	
Restritiva, %	10,0	2,9	
Congênita, %	0,0	2,4	
Classe NYHA			
III, %	33,3	36,4	0,968
IV, %	66,7	63,6	
Parâmetros laboratoriais			
Hemoglobina, g/dl	12,3 ± 1,8	12,7 ± 1,7	0,815
Creatinina, mg/dl	1,4 ± 1,0	1,3 ± 0,5	0,060
BNP, pg/ml	524 [396 - 912]	625 [306 - 1039]	0,906
Parâmetros cardíacos			
FEVE, %	19,6 ± 4,5	21,2 ± 8,4	0,021
Regurgitação mitral			
Leve, %	16,0	12,5	0,703
Moderada, %	32,0	34,0	
Moderada a Grave, %	24,0	14,6	
Grave, %	24,0	31,2	
Dispositivos cardíacos			
CDI, %	40,0	21,8	0,128
CRT, %	10,0	22,4	
Sildenafil, pré-TxC			
Duração, dias	65 [4 - 181]		

BNP: peptídeo natriurético do tipo B; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TxC: transplante cardíaco; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association. ^aOs dados são expressos como porcentagens, média ± desvio padrão ou média (faixa interquartil). ^bTeste T de Student para variáveis contínuas com distribuição normal, teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas sem distribuição normal, e Teste qui-quadrado para variáveis categóricas.

acordo com Perez-Villa et al.²² uma estratégia de redução da RVP elevada usando terapia via oral (sildenafil ou bosentana) em pacientes considerados não aptos ao TxC devido à RVP elevada é viável e pode reduzir o risco de disfunção de VD pós-operatória, como também demonstramos em nosso estudo.

Os inibidores de PDE5 têm despertado o interesse no campo da doença do coração esquerdo.^{6,12} Além da terapia padrão de IC, a intervenção com sildenafil pode melhorar os parâmetros hemodinâmicos pulmonares.^{6,12} Esses efeitos favoráveis surgem de sua inibição seletiva de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) nos vasos pulmonares, que promove a vasodilatação e menos remodelagem, além de um efeito semelhante ao da milrinona no VD, devido a um processo de diafonia molecular que pode inibir o PDE3 e aumentar a contratilidade do VD.^{15,18} Em uma meta-análise

recente,² identificou-se que o tratamento com sildenafil reduz a RVP em comparação com o uso de placebo (diferença de média ponderada -1,0 UW; $p < 0,01$).² Nosso estudo também demonstrou que a administração de sildenafil pré-TxC em candidatos ao TxC com HP teve um efeito hemodinâmico positivo ao reduzir a RVP em aproximadamente 2 UW.

A insuficiência circulatória do lado direito é a morbidade a ela associada ainda são uma fonte importante de morte no perioperatório para pacientes de TxC. Pons et al.¹² também avaliaram os efeitos do uso continuado de sildenafil nos resultados clínicos de TxC (acompanhamento médio, 3,4 ± 2,1 anos). Neste estudo, o índice de sobrevivência após o TxC no grupo de pacientes pré-tratados com sildenafil (incluindo apenas 15 pacientes) foi de 87% após 30 dias. É importante observar que nenhum outro paciente morreu

Tabela 2 – Variáveis hemodinâmicas antes do transplante cardíaco em pacientes com (Grupo A) e sem (Grupo B) hipertensão grave

Variável	Grupo A Média ± DP	Grupo B Média ± DP	Valor de p a
RVP, UW	5,4 ± 2,3	2,7 ± 1,8	<0,001
PAPs (mmHg)			
Sistólica	58,9 ± 16,4	44,5 ± 15,2	<0,001
Diastólica	23,1 ± 8,2	19,4 ± 8,0	0,025
Média	36,4 ± 10,7	29,0 ± 10,3	0,001
DC, litros/min	3,7 ± 1,2	3,6 ± 1,0	0,645
PS, mmHg			
Sistólica	75,0 ± 12,2	74,9 ± 10,8	0,980
FC, ppm	76 ± 18	76 ± 16	0,873

PS: pressão sanguínea; FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco; PAP: pressão arterial pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; DP: desvio padrão. aFoi usado o teste T de Student.

Tabela 3 – Variáveis hemodinâmicas antes e depois do Transplante cardíaco em pacientes com (Grupo A) e sem (Grupo B) pré-tratamento com sildenafil

	Qualificação para CCD		CCD 3-meses após sildenafil		BEM 7 dias após o TxC		CCD de 1 ano	
	PAPs (mmHg)	RVP (UW)	PAPs (mmHg)	RVP (UW)	VD sistólica pressão (mmHg)	VD diastólica final pressão (mmHg)	PAPs (mmHg)	RVP (UW)
Sem sildenafil	44,5 (15,2)	2,7 (1,8)	--	--	36,5 (11,5)	7,0 (7,1)	30,48 (8,23)	1,8 (1,0)
Sildenafil	58,9 (16,4)	5,4 (2,3)	52,8 (17,1) ^c	3,3 (2,3) ^d	40,3 (8,0)	7,9 (5,8)	32,43 (6,39)	1,8 (0,8)
Valor de p ^a	< 0,001	< 0,001	--	--	0,022 ^b	0,374 ^b	0,274	0,789

BEM: biópsia endomiocárdica; RVP: resistência vascular pulmonar; CCD: cateterismo do coração direito; UW: unidades Wood. ^aTeste t de Student comparando pacientes sem sildenafil a pacientes tratados com sildenafil. ^bTeste de McNemar. ^cp = 0,845 versus pacientes sem sildenafil. ^dp = 0,806 versus pacientes sem sildenafil.

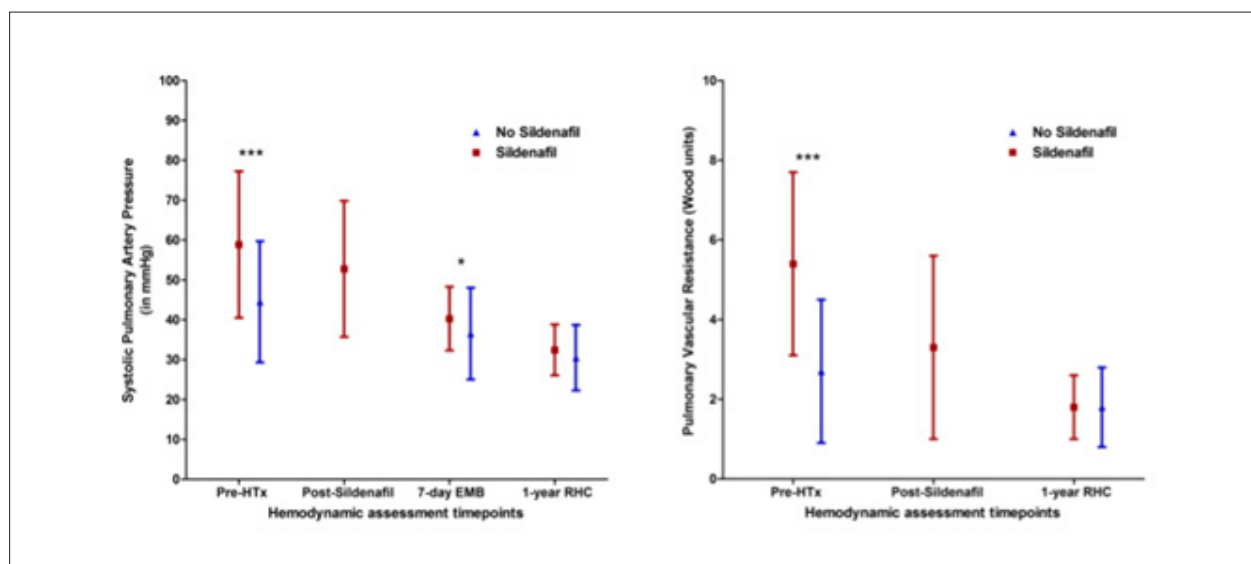


Figura 1 – (Painel esquerdo) Pressão arterial pulmonar sistólica (PAPs, em mmHg) em quatro momentos diferentes: linha de base antes do transplante cardíaco (TxC) sem tratamento com sildenafil, antes do TxC com tratamento com sildenafil, logo após o TxC (7 dias) e muito tempo após o TxC (um ano). ***p < 0,001, *p = 0,022. (Painel direito) Resistência vascular pulmonar (RVP, em unidades Wood) em três pontos no tempo diferentes: linha de base antes do (TxC) sem tratamento com sildenafil, antes do TxC com tratamento com sildenafil, e mais tarde após o TxC (um ano). ***p < 0,001, *p = 0,789. BEM: biópsia endomiocárdica; TxC: transplante cardíaco; CCD: cateterismo do coração direito.

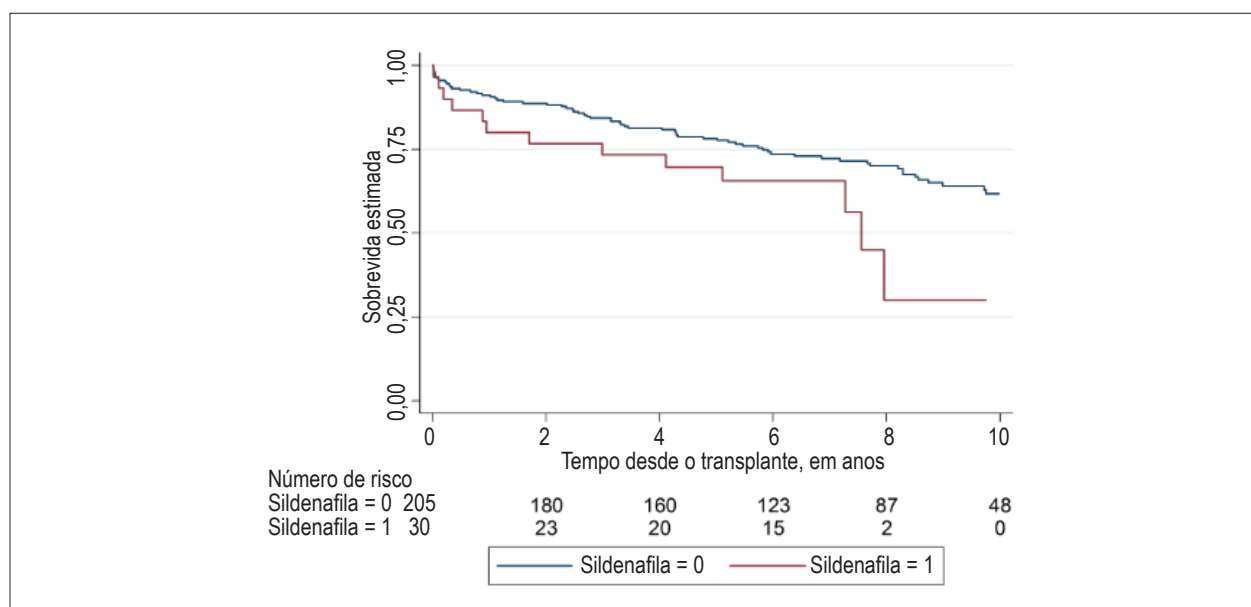


Figura 2 – Análise de Kaplan-Meier da mortalidade global após o transplante de acordo com o grupo de tratamento com sildenafil. Log-rank $p = 0,063$.

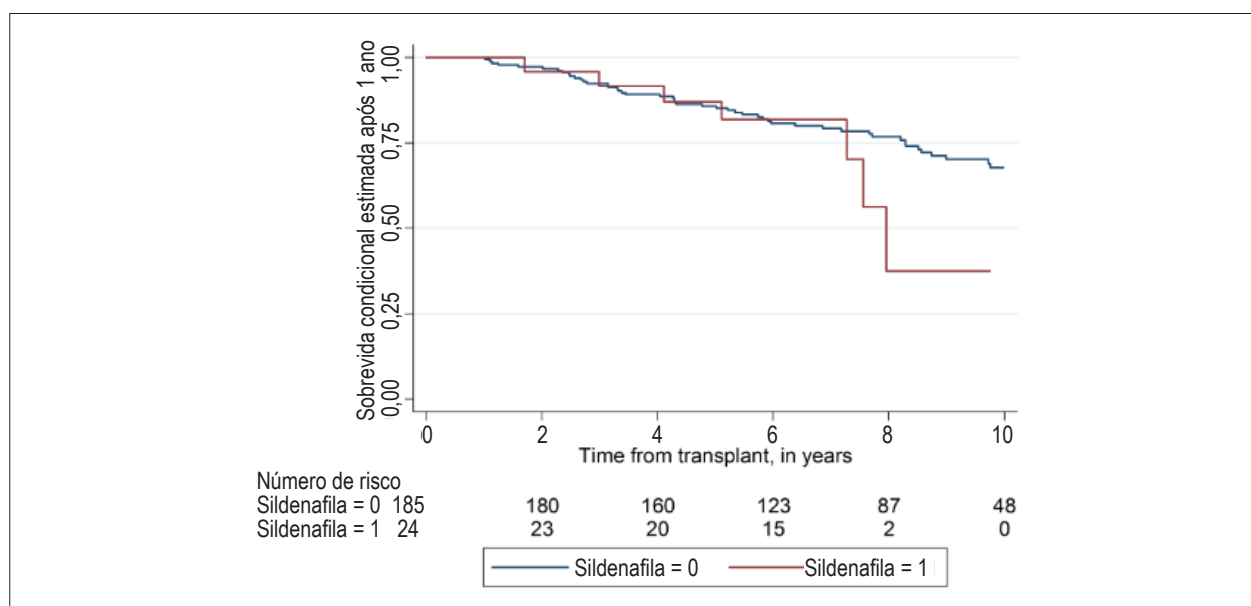


Figura 3 – Análise de Kaplan-Meier, análise de sobrevivência condicional após 1 ano. Log-rank $p = 0,321$.

durante o período de acompanhamento de 5 anos após o TxC. Comparativamente, o índice de sobrevivência do grupo A foi 97% após 30 dias e 70% após cinco anos. Em conformidade com isso, no ISHLT - *International Registry for Heart Transplantation*, o índice de sobrevivência após 5 anos era de 72%, semelhante a nosso grupo de pacientes com HP fixa pré-tratada com sildenafil.²³

Por todos esses motivos, uma estratégia usando a sildenafil para reduzir a RVP pode ser considerada uma “terapia de resgate” valiosa em um grupo de pacientes com IC terminal,

que não estariam aptos ao TxC de outra forma. Nossos dados mostram que ela está associada a índices de mortalidade no perioperatório e em longo prazo semelhantes aos observados em pacientes sem HP.

Limitações

As limitações deste estudo incluem sua natureza retrospectiva e não controlada, o que pode condicionar uma seleção tendenciosa. Entretanto, incluímos todos os pacientes que foram transplantados consecutivamente em nosso

centro, e nenhum paciente foi perdido durante o período de acompanhamento. Além disso, o tamanho de nossa amostra é relativamente pequeno, o que limita o poder estatístico. No entanto, relatamos o que acreditamos ser a maior série existentes de pacientes de TxC pré-tratados com sildenafil. Outra limitação é a ausência de medições diretas da função do VD imediatamente após o TxC. Tentamos compensar esse fato utilizando uma medição hemodinâmica da função do VD coletada 7 dias após o procedimento. Apesar de todas essas limitações, acreditamos que os resultados podem ter validade externa para outras populações com IC avançada, já que os dados demográficos, clínicos e hemodinâmicos estão alinhados com os relatados em outros estudos.

Conclusão

O uso de sildenafil em candidatos a TxC com HP fixa melhorou a hemodinâmica pulmonar, levando-a a um limiar em que o transplante seria possível. Nesse grupo de pacientes de alto risco, a hemodinâmica pós-operatória inicial e os resultados foram ligeiramente comprometidos, em comparação com pacientes sem HP. Entretanto, após 1 ano, os resultados de médio a longo prazo foram semelhantes entre os grupos. Nossos achados corroboram o conceito de que a sildenafil pode resgatar pacientes previamente inaptos para o TxC.

Referências

1. Ferreira AR, Mendes S, Leite L, Monteiro S, Pego M. Pulse pressure can predict mortality in advanced heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2016;35(4):225-8.
2. Wu X, Yang T, Zhou Q, Li S, Huang L. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(4):444-53.
3. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(13):1119-26.
4. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CSP, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):222-31.
5. Reichenbach A, Al-Hiti H, Malek I, Pirk J, Goncalvesova E, Kautzner J, et al. The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):60-5.
6. Guglin M, Rajagopalan N, Anaya P, Charnigo R. Sildenafil in heart failure with reactive pulmonary hypertension (Sildenafil HF) clinical trial (rationale and design). *Pulm Circ.* 2016;6(2):161-7.
7. Moreira N, Baptista R, Costa S, Franco F, Pêgo M, Antunes M. Lowering pulmonary wedge pressure after heart transplant: pulmonary compliance and resistance effect. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(3):292-300.
8. Guglin M, Khan H. Pulmonary hypertension in heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(6):461-74.
9. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. *Circ Heart Fail.* 2014;7(2):367-77.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mendes SL, Moreira N; Obtenção de dados: Mendes SL, Moreira N, Batista M, Ferreira AR, Marinho AV, Prieto D; Análise e interpretação dos dados: Mendes SL, Moreira N, Batista M, Ferreira AR, Marinho AV, Prieto D, Baptista R, Costa S; Análise estatística: Mendes SL, Baptista R; Redação do manuscrito: Mendes SL, Ferreira AR, Baptista R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa S, Franco F, Pego M, Antunes MJ.

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.

10. Hefke T, Zittermann A, Fuchs U, Schulte-Eistrup S, Gummert JF, Schulz U. Bosentan effects on hemodynamics and clinical outcome in heart failure patients with pulmonary hypertension awaiting cardiac transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60(1):26-34.
11. Costard-Jäckle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(1):48-54.
12. Pons J, Leblanc MH, Bernier M, Cantin B, Bourgault C, Bergeron S, et al. Effects of chronic sildenafil use on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(12):1281-7.
13. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the International Society for Heart and lung transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(10):1007-22.
14. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92(12):3593-612.
15. Schwartz BG, Levine LA, Comstock G, Stecher VJ, Kloner RA. Cardiac uses of phosphodiesterase-5 inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):9-15.
16. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation.* 2007;115(1):59-66.
17. Groote P, El Asri C, Fertin M, Goéminne C, Vincentelli A, Robin E, et al. Sildenafil in heart transplant candidates with pulmonary hypertension. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(6-7):375-84.

18. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2015;37(1):67-119.
19. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report--2004. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(7):804-15.
20. Alba AC, Rao V, Ross HJ, Jensen AS, Sander K, Gustafsson F, et al. Impact of fixed pulmonary hypertension on post-heart transplant outcomes in bridge-to-transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(11):1253-8.
21. Etz CD, Welp HA, Tjan TDT, Hoffmeier A, Weigang E, Scheld HH, et al. Medically refractory pulmonary hypertension: treatment with nonpulsatile left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5):1697-705.
22. Perez-Villa F, Farrero M, Sionis A, Castel A, Roig E. Therapy with sildenafil or bosentan decreases pulmonary vascular resistance in patients ineligible for heart transplantation because of severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(7):817-8.
23. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1170-84.



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

Sildenafil como Terapia Adequada de Transplante Cardíaco para Insuficiência Cardíaca Avançada Associada à Hipertensão Pulmonar Fixa

Sildenafil as an Eligible Heart Transplantation Therapy for Advanced Heart Failure Associated with Fixed Pulmonary Hypertension

Pedro Schwartzmann^{1,2} 

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

Centro de Pesquisa (CAPED) - Centro Médico RBS,² Ribeirão Preto, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Resultados Clínicos e Hemodinâmicos de Longo Prazo após o Transplante de Coração em Pacientes Pré-Tratados com Sildenafil

O transplante cardíaco (TC) tem sido associado a melhora significativa na sobrevida e na qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada. Apesar de um aumento considerável na indicação de dispositivos de assistência ventricular esquerda, o TC ainda permanece a abordagem padrão-ouro neste contexto clínico.¹ Embora seja considerado o tratamento padrão-para IC avançada, vários motivos têm prejudicado o uso disseminado do TC. A disponibilidade de doadores é limitada em comparação com o número crescente de receptores potenciais. Além disso, a maior expectativa de vida dos pacientes devido à melhor farmacoterapia da IC tem desafiado a contra-indicação relacionada à idade para o procedimento, bem como a presença de mais comorbidades ligadas ao envelhecimento.²

Outro ponto a ser observado relacionado à candidatura ao TC é a hipertensão pulmonar (HP), que está presente em mais de 60% dos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) e em mais de 54% dos pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) e também pode ser responsável por até 50% das complicações pós-TC.¹ Uma resistência vascular pulmonar elevada (RVP) > 2,5 unidades Wood está associada a um aumento de quase 30% na mortalidade no primeiro mês após o transplante.² Essa HP associada à IC é considerada o resultado do efeito passivo do aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, juntamente com a vasorreatividade secundária à vasoconstrição e remodelamento pulmonar arterial.^{3,4} Quando não é reversível com o teste de reatividade (*challenge test*) ao vasodilatador, a HP tem sido fortemente associada à disfunção ventricular direita, hospitalizações por IC, piora na qualidade de vida e redução da sobrevida.⁵ As diretrizes da *International Society for Heart and Lung Transplantation* consideram a presença de HP grave pré-transplante como uma contra-indicação relativa ao transplante cardíaco.⁶ Da mesma forma, a desproporcionalidade entre a necessidade de transplante cardíaco e a reduzida disponibilidade de doadores

deve levar a uma seleção ainda mais criteriosa dos potenciais candidatos ao TC e novas tentativas de redução da hipertensão pulmonar pré-TC são necessárias.

Uma das abordagens possíveis para reduzir a HP fixa em pacientes com ICFEr, os inibidores da fosfodiesterase-5, principalmente a sildenafil, são terapias bem estabelecidas e eficazes para pacientes com HP do grupo 1, isoladamente ou em combinação com outras terapias vasodilatadoras.⁵ Para a HP associada a ICFEr (grupo 2), estudos menores mostraram que a terapia com sildenafil melhorou a capacidade de exercício e a hemodinâmica pulmonar, mas estudos maiores sobre os resultados na ICFEr são escassos.^{7,8} Um desses pequenos estudos randomizou 19 pacientes com ICFEr para uso de sildenafil 50 mg/3x/d versus placebo e também mostrou benefícios hemodinâmicos (diminuição dos níveis da pressão sistólica da artéria pulmonar em 4 semanas) no grupo tratado com sildenafil.⁹ A redução da RVP também foi demonstrada em um estudo unicêntrico de Pons et al.¹⁰ Quinze pacientes com uma RVP > 2,5 unidades Wood foram tratados com sildenafil pré-TC com uma alta dose-alvo (109 ± 42 mg/dia) por 163 ± 116 dias. Benefícios importantes nas pressões pulmonares e na mortalidade pós-TC foram comparáveis entre o grupo com HP tratado e o grupo não grave, não tratado.¹⁰ Em contraste, um ensaio multicêntrico de sildenafil em pacientes com ICFEp não conseguiu determinar os benefícios em relação ao estado clínico ou capacidade de exercício.¹¹ Com base nesses achados preliminares positivos em pacientes com ICFEr, alguns centros de TC já adotaram o uso *off-label* de sildenafil como terapia de resgate em candidatos a transplante cardíaco selecionados, com HP fixa grave, com o objetivo de atingir um estado favorável ao transplante.⁷

O estudo¹² agrega conhecimentos importantes a esse campo. Mendes et al.,¹² compararam o efeito do tratamento com sildenafil pré-TC em 30 pacientes em relação a 205 pacientes com ICFEr não tratados com sildenafil. Esse foi um estudo observacional retrospectivo, unicêntrico, que comparou a hemodinâmica pulmonar e os desfechos clínicos em 1 semana e 1 ano após o TC em pacientes com HP fixa tratados por terapia com sildenafil 20 mg 3x/d a um grupo sem HP que não recebeu nenhum tratamento direcionado à HP. Apesar do desenho não randomizado, as características basais dos pacientes eram semelhantes, exceto pela gravidade da disfunção sistólica e a hemodinâmica da hipertensão pulmonar no grupo tratado com sildenafil. O estudo mostrou uma diminuição importante na pressão sistólica da artéria pulmonar e na resistência vascular pulmonar após uma prescrição de uso de sildenafil por 3 meses ($58,9$ a $52,8$ mmHg e $5,4$ a $3,3$ unidades

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Hipertensão Pulmonar; Sildenafil/uso terapêutico; Citrato de Sildenafil/uso terapêutico; Transplante Cardíaco.

Correspondência: Pedro Schwartzmann •

Universidade de São Paulo Campus de Ribeirão Preto - Faculdade de Medicina - Av. dos Bandeirantes, 3900. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP - Brasil
E-mail: pedrovs.usp@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200631>

de Woods, respectivamente, com $p < 0,001$ para ambas as análises). A melhora da hemodinâmica pulmonar levou a um benefício clínico significativo, o que possibilitou a elegibilidade da candidatura ao TC para aqueles 30 pacientes que foram, a princípio, considerados inelegíveis.

Apesar de haver pequenas diferenças na pressão sistólica da artéria pulmonar logo após o TC (7 dias), não houve diferenças significativas nas pressões pulmonares entre os grupos após 1 ano do transplante cardíaco, o que pode ter um impacto prático em relação a avaliações adicionais para outros pacientes com HP associada à IC na avaliação inicial para terapias avançadas. Resultados semelhantes foram demonstrados em uma pequena coorte de 18 pacientes que foram tratados com sildenafil para reduzir a HP associada à IC em uma tentativa de se tornarem elegíveis para o TC. Groote et al.¹³ relataram melhora significativa na classe funcional, fração de ejeção ventricular esquerda e parâmetros de teste de exercício cardiopulmonar, bem como uma redução considerável na resistência vascular pulmonar (de $5,3 \pm 1,9$ para $3,3 \pm 1,8$ unidades Woods, $p = 0,01$).¹³ Outros estudos também demonstraram uma diminuição da pressão pulmonar em pacientes com HP persistente e dispositivos de assistência ventricular esquerda.¹⁴ Além disso, a sildenafil parece ser útil na insuficiência ventricular direita aguda e HP nas primeiras 72 horas após o TC em uma pequena série de casos de 13 pacientes.¹⁵

Embora tenha havido benefícios substanciais em relação aos parâmetros hemodinâmicos pulmonares, a mortalidade numericamente maior evidenciada no primeiro ano estava ligada à gravidade inicial da HP e deve ser levada em consideração no processo de tomada de decisão em relação à candidatura ao transplante cardíaco durante a avaliação inicial.

As limitações deste estudo estão relacionadas ao desenho metodológico observacional, retrospectivo, unicêntrico e ao número limitado de pacientes com HP incluídos. Além disso, a função ventricular direita não foi medida durante o estudo, o que pode ter prejudicado a interpretação hemodinâmica antes e após o tratamento com sildenafil. Embora este estudo provavelmente não tenha poder suficiente para tirar conclusões definitivas e validade externa, ele representa a maior coorte de pacientes com ICFe grave tratados com sildenafil para iniciar um processo de TC.

Em conclusão, o tratamento com sildenafil em pacientes com ICFe com HP grave possibilitou um período pós-operatório bem-sucedido em pacientes inicialmente considerados inelegíveis para TC, com melhora na resistência vascular pulmonar, mas sobrevida ligeiramente inferior 1 ano após o TC. Este é um achado importante para a prática clínica, pois pode indicar terapias avançadas inicialmente contraindicadas para candidatos a TC com HP grave associada à ICFe, além de promover benefícios durante o período pré-TC.

Referências

1. Gerges M, Gerges C, Pistrutto A, Lang MB, Trip P, Jakowitsch, et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. *Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1234-46.
2. Vakil K, Duval S, Sharma A, Adabag S, Abidi KS, Taimeh, et al. Impact of pre-transplant pulmonary hypertension on survival after heart transplantation: a UNOS registry analysis. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):595-9.
3. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1119-26.
4. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17;59(3):222-31.
5. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):e578-e622.
6. 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. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Sep;25(9):1024-42.
7. Reichenbach A, Al-Hiti H, Malek I, Pirk J, Goncalvesova E, Kautzner J, et al. The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):60-5.
8. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jan;14(1):82-90.
9. Behling A, Rohde LE, Colombo FC, Goldraich LA, Stein R, Clausell N, et al. Effects of 5'-phosphodiesterase four-week long inhibition with sildenafil in patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Card Fail*. 2008 Apr;14(3):189-97.
10. Pons J, Leblanc MH, Bernier M, Cantin B, Bourgault C, Bergeron S, et al. Effects of chronic sildenafil use on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Dec;31(12):1281-7.
11. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1268-77.
12. Mendes SL, Moreira N, Batista M, Ferreira AR, Marinho AV, Prieto D, Baptista R, Costa S, et al. Resultados Clínicos e Hemodinâmicos de Longo Prazo após o Transplante de Coração em Pacientes Pré-Tratados com Sildenafil. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):219-226.
13. Groote P, Asri CE, Fertin M, Goéminne C, Vincentelli A, Robin E, et al. Sildenafil in heart transplant candidates with pulmonary hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*. Jun-Jul 2015;108(6-7):375-84.
14. Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, Wittstein IS, Mahmud M, Zaiman AL, et al. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail*. 2008 Nov;1(4):213-9.
15. Santo LS, Mastroianni C, Romano G, Amarelli C, Marra C, Maiello C, et al. Role of sildenafil in acute posttransplant right ventricular dysfunction: successful experience in 13 consecutive patients. *Transplant Proc*. Jul-Aug 2008;40(6):2015-8.



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

Efeitos Terapêuticos da Tripla Antiagregação Plaquetária em Pacientes Femininas Idosas com Diabetes e Infarto Agudo do Miocárdio

Therapeutic Effects of Triple Antiplatelet Therapy in Elderly Female Patients with Diabetes and Acute Myocardial Infarction

Yang Liu,¹ Yanyan Gao,² Hengliang Liu,¹ Qi Chen,¹ Jinrui Ji,¹ Kailong Jia¹

Affiliated People's Hospital of Zhengzhou, The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University,¹ Zhengzhou - China
Shenqiu County Hospital of Traditional Chinese Medicine,² Shenqiu - China

Resumo

Fundamento: A dupla antiagregação plaquetária (DAP) é o tratamento fundamental do infarto agudo do miocárdio (IAM).

Objetivo: O presente estudo visou investigar a eficácia e a segurança da tripla antiagregação plaquetária (TAP) em pacientes femininas idosas com diabetes e infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), que foram submetidas à intervenção coronária percutânea ICP.

Métodos: Trata-se de um estudo randomizado e mono-cego. O grupo controle A (97 pacientes idosos do sexo masculino com diabetes e STEMI, cujos escores CRUSADE foram < 30) recebeu aspirina, ticagrelor e tirofiban. Um total de 162 pacientes femininas idosas com diabetes e IAMCSST foram divididas aleatoriamente em dois grupos de acordo com o escore CRUSADE. O grupo B (69 pacientes com escore CRUSADE > 31) recebeu aspirina e ticagrelor. O grupo C (93 pacientes com escore CRUSADE < 30) recebeu aspirina, ticagrelor e tirofiban. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Após a PCI, o fluxo sanguíneo grau 3 *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) e a perfusão miocárdica TIMI grau 3 foram significativamente menos prevalentes no grupo B, em comparação com o grupo A ($p < 0,05$). Quando comparada aos grupos A e C, a incidência de complicações adversas maiores foi significativamente maior no grupo B ($p < 0,05$).

Conclusão: A TAP pode efetivamente reduzir a incidência de complicações maiores em pacientes idosas com diabetes e IAMCSST. No entanto, atenção cuidadosa deve ser dada à hemorragia em pacientes que recebem TAP. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):229-235)

Palavras-chave: Agregação Plaquetária; Acidente Vascular Cerebral; Mulher; Idoso; Diabetes Mellitus; Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea/métodos.

Abstract

Background: Dual antiplatelet therapy (DAPT) is the cornerstone treatment of acute myocardial infarction (AMI).

Objective: The present study aimed to investigate the efficacy and safety of triple antiplatelet therapy (TAPT) in elderly female patients with diabetes and ST segment elevation myocardial infarction (STEMI), who had undergone percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: We designed a randomized, single-blind study. Control group A (97 elderly male patients with diabetes and STEMI, whose CRUSADE scores were < 30) received aspirin, ticagrelor, and tirofiban. A total of 162 elderly female patients with diabetes and STEMI were randomly divided into two groups according to CRUSADE score. Group B (69 patients with CRUSADE score > 31) received aspirin and ticagrelor. Group C (93 patients with CRUSADE score < 30) received aspirin, ticagrelor and tirofiban. P values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: Compared to the findings in group A, post-PCI Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) grade 3 blood flow and TIMI myocardial perfusion grade 3 were significantly less prevalent in group B ($p < 0.05$). When compared to groups A and C, the incidence of major adverse complications was significantly higher in group B ($p < 0.05$).

Correspondência: Hengliang Liu •

Zhengzhou People's Hospital, Southern Medical University - No.33, Huanghe road, Jinshui district Zhengzhou 450003 - China
E-mail: lhlidoc@163.com

Artigo recebido em 03/07/2019, revisado em 09/12/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190442>

Conclusion: TAPT could effectively reduce the incidence of major complications in elderly female patients with diabetes and STEMI. However, close attention should be paid to hemorrhage in patients receiving TAPT. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):229-235)

Keywords: Platelet Aggregation; Stroke; Woman; Aging; Diabetes Mellitus; Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention/methods.

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

Introdução

A dupla antiagregação plaquetária (DAP) é um tratamento fundamental do infarto agudo do miocárdio (IAM). Em comparação com o clopidogrel, o efeito inibitório do ticagrelor nas plaquetas no DAPT é rápido e potente, com inibição dupla e combinação reversível. Além disso, pode dilatar as artérias coronárias e é recomendado pelas diretrizes.¹ No entanto, estudos têm demonstrado que o ticagrelor e o clopidogrel podem aumentar significativamente o risco de hemorragia, em comparação com o uso isolado do clopidogrel.²

A incidência de fluxo sanguíneo lento, não-refluxo e complicações trombóticas em pacientes do sexo feminino com diabetes e IAM é maior do que em pacientes sem diabetes ou em pacientes do sexo masculino com diabetes e IAM que estão recebendo DAP.³⁻⁵ Os inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa, em adição à DAP, podem efetivamente reduzir o aparecimento de complicações, tais como fluxo sanguíneo lento, não-refluxo, trombose aguda e subaguda e eventos cardíacos adversos maiores (ECAM).⁶⁻⁹ Porém, ainda não se sabe se a combinação de medicamentos da tripla antiagregação plaquetária (TAP), especialmente o ticagrelor, aumentaria o risco de hemorragia. A questão urgente no tratamento de IAM é como equilibrar o risco de eventos isquêmicos e de complicações hemorrágicas. Em relação à DAP (aspirina e ticagrelor), o presente estudo teve como objetivo investigar a eficácia e segurança a curto prazo da TAP (aspirina, ticagrelor e tirofiban), em mulheres idosas com diabetes e IAM.

Materiais e Métodos

Participantes e Agrupamento

Este estudo foi realizado em dois centros, no Hospital Popular de Zhengzhou da Universidade Médica do Sul e no Hospital de Medicina Tradicional Chinesa do Condado de Shenqiu, ambos na província de Henan. Foram incluídas pacientes femininas idosas com diabetes e infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), internadas na unidade coronariana e que receberam intervenção coronária percutânea (ICP) de janeiro de 2013 a dezembro de 2018. O estudo foi randomizado e mono-cego. O sangue foi coletado imediatamente após a admissão. Foi calculado o escore *Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines* (CRUSADE)¹⁰ dos pacientes de acordo com hematócrito, taxa de depuração da creatinina, frequência cardíaca, pressão arterial, existência de insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e doenças vasculares anteriores. Trata-se de um estudo prospectivo. De acordo com o escore CRUSADE, as pacientes foram divididas aleatoriamente em dois grupos: grupo B (pontuação maior que

30) e grupo C (pontuação menor que 30). A DAP (aspirina e ticagrelor) foi administrada às pacientes do grupo B e a TAP (aspirina, ticagrelor e tirofiban) foi administrada às pacientes do grupo C. Pacientes idosos do sexo masculino com diabetes e IAMCSST, que receberam ICP de emergência durante o mesmo período de hospitalização, foram alocados ao grupo A (grupo controle) e receberam a mesma terapia medicamentosa que os pacientes do grupo C. O diagnóstico de IAMCSST foi de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia¹¹ e o diagnóstico de diabetes mellitus foi de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde.¹² Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: (1) pacientes com início de IAMCSST em ≤ 12 hours, (2) pacientes com diagnóstico conhecido de diabetes mellitus, (3) pacientes que concordaram em receber ICP de emergência e DAP ou TAP e (4) pacientes com idade entre 60 e 79 anos. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) pacientes com início de IAMCSST > 12 horas, (2) pacientes com pressão arterial $\geq 180/110$ mmHg, (3) pacientes com dissecação aórtica suspeita, (4) pacientes com ICP recuperada após trombólise para IAMCSST, (5) pacientes com histórico de hemorragia cerebral e acidente vascular cerebral isquêmico em um ano, (6) pacientes com insuficiência hepática e/ou renal grave e (7) pacientes com histórico de doenças hemorrágicas.⁹ O presente estudo está de acordo com as normas de ética médica. Com a aprovação do Comitê de Ética do Hospital Popular de Zhengzhou, todos os tratamentos foram realizados com o consentimento esclarecido dos pacientes ou de seus familiares.⁹

Intervenção Coronária Percutânea de Emergência

Foi registrado eletrocardiograma de dezoito derivações imediatamente após a admissão e os sinais vitais foram verificados. Imediatamente após a admissão, foi coletado o sangue para análise de enzimas cardíacas, troponina e outros itens bioquímicos e de rotina relacionados. Além disso, foram administrados 100 mg de aspirina (Bayer, Alemanha; 100 mg/comprimido) e 180 mg de ticagrelor (Belinda Tabelats, Astra Zeneca; 90 mg/comprimido) por via oral aos pacientes nos três grupos. Foram realizadas angiografia coronária e ICP de emergência. Quando trombos foram encontrados, foi utilizado um cateter de aspiração de trombo para aspirá-los (10 pacientes, 6 pacientes e 9 pacientes nos grupos A, B e C, respectivamente). Foi injetado cloridrato de tirofiban (10 μ g/kg) na artéria coronária nos pacientes dos grupos A e C. Após a ICP, 0,075 μ g/kg.min de cloridrato de tirofiban foi bombeado continuamente na veia durante 24 horas⁷. Foram usados stents farmacológicos em todos os pacientes. Apenas o vaso culpado foi tratado durante a emergência. Quando um vaso não culpado precisava de tratamento, foi realizada ICP seletiva 10 a 14 dias depois. Adicionalmente, 100 mg/d de aspirina e 90 mg/d de ticagrelor foram administrados duas vezes por via oral continuamente em pacientes nos três grupos.

Posteriormente, a DAP foi aplicada durante pelo menos 12 meses. Além disso, bloqueadores do receptor, estatinas, agentes hipoglicêmicos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram administrados continuamente.⁹

Critérios de Observação

Foram coletados e contados os dados para tempo primeiro contato médico-balão, tempo porta-balão, idade, sexo, frequência cardíaca, pressão sistólica, creatinina sérica, classificação Killip da função cardíaca, enzimas miocárdicas, troponina, hematócrito, histórico de doença vascular ou diabetes mellitus e a existência de parada cardíaca. Os escores GRACE¹³ e CRUSADE integral¹⁰ foram calculados com base nesses dados. Foi calculado o SYNTAX integral¹⁴ de acordo com as características patológicas da angiografia coronária. Subsequentemente, foram determinadas as características do vaso culpado e foram registrados os dados do diâmetro e do comprimento dos stents. Por exemplo, se mais de dois stents eram necessários para mais de dois vasos culpados, o comprimento dos stents separados era somado para obter o comprimento. Se a lesão-alvo foi mais comprida e mais de dois stents foram colocados em série, 4 mm eram subtraídos do comprimento total. O diâmetro e o comprimento dos stents para cirurgia secundária seletiva de vasos não culpados não foram incluídos. Foram registrados os dados de tempo de internação hospitalar e eventos adversos, incluindo ICP seletiva durante a hospitalização, angina pectoris pós-infarto, re-infarto durante a hospitalização, trombose aguda e subaguda do stent, arritmia grave (taquicardia ventricular persistente, fibrilação ventricular, fibrilação atrial ou flutter atrial hemodinamicamente instável recém-emergido e bloqueio atrioventricular de alto grau, excluindo arritmia de reperfusão durante a ICP), função cardíaca acima de Killip grau III, choque cardiogênico e mortalidade em 30 dias⁷⁻⁹ dos pacientes dos três grupos. A classificação de sangramento *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) foi registrada da maneira seguinte: (1) hemorragia grave: hemorragia intracraniana ou sangramento clinicamente visível (incluindo diagnóstico por imagem), diminuição da hemoglobina ≥ 5 g/dl e diminuição do hematócrito $\geq 15\%$; (2) hemorragia moderada: sangramento clinicamente visível (incluindo diagnóstico por imagem), diminuição da hemoglobina entre 3 e 5 g/dl, sangramento leve; (3) hemorragia leve: sangramento clinicamente visível (incluindo diagnóstico por imagem), com diminuição da hemoglobina < 3 g/dl.^{7-9,15} Também foram registrados o grau de fluxo sanguíneo TIMI e o grau de perfusão miocárdica TIMI (TMPG) dos vasos relacionados ao infarto após a ICP.^{7-9,15}

Métodos Estatísticos

Foi usado o software SPSS 17.0 para análise estatística de todos os dados. Os dados de medição, expressos como média $\pm$ desvio padrão, apresentaram distribuição normal de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre os dois grupos foi realizada pelo teste t de Student não pareado. Os dados de contagem foram expressos em números de casos (razão de constituintes), e a comparação entre os dois grupos foi realizada pelo teste do qui-quadrado. ANOVA de uma via foi utilizada para comparar os três grupos e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.⁹

Resultados

Características Clínicas

O grupo A (97 pacientes diabéticos do sexo masculino com IAMCSST; idade média: $65,9 \pm 9,2$ anos), que foi o grupo controle, apresentou escore CRUSADE de baixo risco (inferior a 30). O grupo B (69 pacientes do sexo feminino; idade média: $65,27 \pm 9,8$ anos) apresentou escore CRUSADE de risco moderado e acima de moderado (superior a 31). O grupo C (93 pacientes do sexo feminino; idade média: $64,8 \pm 7,2$ anos) apresentou escores CRUSADE de baixo risco (escore inferior a 30). Não houve diferenças estatisticamente significativas em relação a idade, tempo primeiro contato médico-balão, tempo porta-balão, hipertensão, hiperlipidemia, índice de massa corporal, história prévia de ICP, histórico familiar de doença cardíaca coronária e pontuação GRACE entre os três grupos ($p > 0,05$, Tabela 1).

Características das Lesões da Artéria Coronária

Não foram observadas diferenças significativas ao comparar o número de lesões em três artérias coronárias entre os três grupos. No entanto, em comparação com o grupo A, o diâmetro de stent implantado nos grupos B e C foi significativamente menor ($p < 0,05$). Além disso, o fluxo sanguíneo TIMI grau 3 e o TMPG grau 3 após a ICP foram significativamente menos prevalentes no grupo B do que nos grupos A e C ($p < 0,05$, Tabela 2).

Tempo de Internação Hospitalar, Características da ICP e Incidência de Complicações

O tempo médio de internação hospitalar foi significativamente mais alto no grupo B que nos grupos A e C ($p < 0,05$). Além disso, o grupo B teve 14 casos de angina pectoris pós-infarto, enquanto os outros dois grupos tiveram 5 casos cada. Ocorreram 9 casos de arritmia grave no grupo B, o que foi maior do que nos outros dois grupos (2 casos no grupo A e 3 casos no grupo C). Houve 14 casos de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e mortalidade em 30 dias no grupo B, o que foi maior do que nos grupos A e C (5 e 4 casos, respectivamente). Além disso, a incidência de ICP seletiva, re-infarto e trombose de stent durante a internação hospitalar foi significativamente mais alta no grupo B, em comparação com o grupo A ($p < 0,05$). No grupo B, ocorreram 14 casos de angina pectoris pós-infarto, 7 casos de re-infarto e 3 casos de trombose de stent. Em adição a isso, a incidência total de hemorragia e a incidência de hemorragia moderada foram significativamente maiores no grupo C, quando comparados aos grupos A e B ($p < 0,05$, Tabela 3). Houve 8 casos de hemorragia moderada no grupo C, enquanto os grupos A e B tiveram 1 caso cada.

Discussão

Mais de 50% das mortes cardiovasculares ocorrem em mulheres. Independentemente dos resultados positivos da fisiopatologia, queixas, sintomas, sinais e resultados dos exames auxiliares, ou dos efeitos terapêuticos de curto e longo prazo, as pacientes do sexo feminino apresentam

Tabela 1 – Comparação das características clínicas gerais entre os três grupos

Grupo	Masculino (aspirina + ticagrelor + tirofiban) (Grupo A, 97 casos)	Feminino (aspirina + ticagrelor) (Grupo B, 69 casos)	Feminino (aspirina + ticagrelor + tirofiban) (Grupo C, 93 casos)	p
Idade (anos)	65,9±9,2	65,27±9,8	64,8±7,2	0,824
Sexo (masculino/feminino)	97/0	0/69	0/93	0,000
Histórico de doença do trato digestivo [n(%)]	5(5,15)	3(4,35)	4(4,3)	0,953
Tabagismo [n(%)]	22(22,68)	2(2,9) ^a	3(3,23) ^a	0,000
Etilismo [n(%)]	37(38,14)	7(10,14)	13(13,98)	0,000
FEVE < 40%[n(%)]	9(9,28)	6(8,7)	8(8,6)	0,985
Uso de varfarina [n(%)]	2(2,06)	1(1,45)	2(2,15)	0,943
IBP combinados [n(%)]	6(6,19)	3(4,35)	7(7,53)	0,257
Tempo PCM-B	124,3±67,2	132,5±71,3	128,5±82,6	0,797
Tempo P-B	65,6±21,4	71,3±26,9	62,6±27,2	0,892
Hipertensão [n(%)]	57(58,77)	37(53,62)	55(59,14)	0,745
Hiperlipidemia [n(%)]	49(50,52)	36(52,17)	48(51,62)	0,976
IMC (kg/m ²)	32,46±4,65	30,13±5,26	29,99±6,31	0,823
Creatinina sérica (mmol/L)	83,29±9,7	96,32±10,07 ^a	83,46±12,35 ^b	0,012
Histórico de ICP [n(%)]	4(4,12)	2(2,90)	6(6,46)	0,543
Angina pré-infarto [n(%)]	19(19,59)	2(2,90) ^a	4(4,30) ^a	0,000
Histórico familiar de doença cardíaca coronária [n(%)]	5(5,15)	3(4,35)	5(5,38)	0,954
Escore GRACE				
Risco baixo (< 85)[n(%)]	9(9,28)	8(11,59)	9(9,68)	0,526
Risco médio (85 to 133)[n(%)]	17(17,53)	12(17,39)	15(16,13)	0,963
Risco alto (>133)[n(%)]	71(73,20)	49(71,01)	69(74,19)	0,902
Escore CRUSADE				
Risco extremamente baixo (1-20)[n(%)]	37(38,14)	0(0) ^a	42(45,16) ^b	0,000
Risco baixo (21-30)[n(%)]	60(61,86)	0(0) ^a	51(54,84) ^b	0,000
Risco médio (31-40)[n(%)]	0(0)	32(46,38) ^a	0(0) ^b	0,000
Risco alto (41-50)[n(%)]	0(0)	24(34,78) ^a	0(0) ^b	0,016
Risco extremamente alto (>51)[n(%)]	0(0)	13(18,84) ^a	0(0) ^b	0,000

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IBP: inibidores da bomba de prótons; ICP: intervenção coronária percutânea; IMC: índice de massa corporal; P-B: porta-balão; PCM-B: primeiro contato médico-balão. Nota: ^a: p < 0,05 em comparação com o grupo A; ^b: p < 0,05 em comparação com o grupo B.

as suas particularidades.^{16,17} A ICP oportuna em pacientes do sexo feminino com síndrome coronariana aguda pode efetivamente reduzir a incidência de ECAM.^{9,15,17,18} No entanto, as mulheres, especialmente as idosas, geralmente não apresentam dor torácica típica durante um ataque isquêmico, o que pode atrasar o diagnóstico e o tratamento. No presente estudo, a incidência de angina pectoris antes do infarto foi significativamente menor nas mulheres em comparação com os homens. Além disso, sintomas não específicos, bem como desconforto pós-esternal, aperto no peito, falta de ar, náusea, vômito e fadiga, foram mais comuns em mulheres com IAM. Em adição a isso, a sensibilidade e a especificidade do eletrocardiograma e do eletrocardiograma de exercício no diagnóstico de doença cardíaca coronária são menores em mulheres. A falta de sintomas específicos e as alterações eletrocardiográficas correspondentes no quadro

fisiopatológico de isquemia e a falta de medicamentos e intervenções no estilo de vida oportunas e necessárias, mesmo em condições críticas, como oclusão vascular completa ou subtotal, frequentemente levam a consulta tardia, perdendo a fase mais tratável e resultando em falta de intervenção precoce, como a ICP de emergência; isto é uma das principais causas da maior incidência de complicações e mortalidade em pacientes do sexo feminino com IAM.^{17,18}

A diabetes mellitus é uma condição isócrita de doença cardíaca coronária. Os efeitos terapêuticos dos medicamentos antiplaquetários em pacientes com diabetes são piores do que em pacientes sem diabetes. Além disso, a incidência de fluxo sanguíneo lento e não-refluxo após a ICP de emergência e as ECAM são significativamente maiores do que em pacientes sem diabetes.^{7-9,15} Isto sugere que uma terapia de antiagregação

Tabela 2 – Comparação das características das lesões da artéria coronária entre os três grupos (número de casos, %)

Características das lesões	Masculino (aspirina + ticagrelor + tirofiban) (Grupo A, 97 casos)	Feminino (aspirina + ticagrelor) (Grupo B, 69 casos)	Feminino (aspirina + ticagrelor + tirofiban) (Grupo C, 93 casos)	p
Lesão de ramo único	9(9,28)	6(8,70)	8(8,60)	0,992
Lesão de ramo duplo	11(11,34)	7(10,14)	9(9,68)	0,946
Lesão de ramo triplo	77(79,38)	56(81,16)	75(80,65)	0,956
Complicado com lesão principal esquerda	6(6,19)	3(4,35)	6(6,45)	0,867
Escore SYNTAX	22,21±6,18	21,75±8,57	22,31±7,27	0,863
ICP vaso-alvo				
Ramo descendente anterior esquerdo	51(52,58)	36(52,17)	49(52,69)	0,998
Ramo circunflexo direito	14(14,43)	11(15,94)	8(8,60)	0,314
Artéria coronária direita	32(32,99)	22(31,88)	36(38,71)	0,564
Diâmetro dos stents (mm, x±s)	3,01±0,33	2,69±0,27 ^a	2,70±0,39 ^a	0,046
Comprimento dos stents (mm, x±s)	28,29±3,74	27,36±5,13	28,12±5,07	0,783
Classificação TIMI pré-operativa				
Grau 0	95(97,94)	68(98,55)	92(98,92)	0,857
Grau 1 ou 2	2(2,06)	1(1,45)	1(1,08)	0,957
Grau 3	0	0	0	
Classificação TIMI pós-operativa				
Graus 0 a 2	2(2,06) ^c	10(14,49) ^{bc}	4(4,30) ^{bc}	0,003
Grau 3	95(97,94) ^c	59(85,51) ^{bc}	89(95,70) ^{bc}	0,003
Classificação TMPG pré-operativa				
Graus 0 a 2	97(100)	69(100)	93(100)	
Grau 3	0	0	0	
Classificação TMPG pós-operativa				
Graus 0 a 2	6(6,19)	20(28,99) ^{ad}	14(15,05) ^{abd}	0,0003
Grau 3	91(93,81) ^d	49(71,01) ^{ad}	79(84,95) ^{abd}	0,0001

ICP: intervenção coronária percutânea. Nota: ^a: p < 0,05 em comparação com o grupo A; ^b: p < 0,05 em comparação com o grupo B; ^c: comparações com TIMI pré-operatório intra-grupo do mesmo grau, p < 0,05; ^d: comparações com TMPG pré-operatório intra-grupo do mesmo grau, p < 0,05.

plaquetária intensificada é necessária para pacientes com diabetes. Diabetes mellitus é um dos fatores de risco mais importantes para pacientes com síndrome coronariana aguda, independentemente de o escore GRACE ser usado para avaliar eventos isquêmicos ou o escore CRUSADE ser usado para prever o risco de sangramento. A DAP é o tratamento fundamental para a prevenção de isquemia e trombose após a ICP.¹⁹ Após receber a DAP, alguns pacientes ainda apresentam complicações graves de trombose, especialmente pacientes do sexo feminino com diabetes e pacientes idosos com diabetes. Os inibidores do receptor IIb/IIIa, em adição à DAP, podem efetivamente reduzir a ocorrência de fluxo sanguíneo lento e não-refluxo, a incidência de trombose aguda e subaguda e a ocorrência de ECAM.⁷⁻⁹⁻¹⁵ No entanto, não houve diferenças significativas em relação às características gerais, às características da lesão coronariana e aos escores GRACE entre os três grupos do presente estudo. Esses resultados revelaram que a TAP foi significativamente superior à DAP na redução de eventos relacionados à isquemia, como a incidência de angina pectoris pós-infarto, arritmia grave, insuficiência

cardíaca, choque cardiogênico e mortalidade em 30 dias, em pacientes idosos de ambos os sexos com diabetes e IAMCSST, quando comparados a mulheres com diabetes e IAMCSST que receberam DAP. Além disso, em comparação com as pacientes que receberam DAP, a permanência hospitalar média foi menor naqueles que receberam a TAP. Em adição a isso, a incidência de ICP seletiva, re-infarto e trombose de stent em pacientes idosos masculinos com diabetes e IAMCSST que receberam TAP foi significativamente menor, quando comparada com as pacientes femininas idosas com diabetes e IAMCSST que receberam a DAP. Isso sugere que a TAP poderia efetivamente reduzir o início de eventos isquêmicos em pacientes idosos com diabetes e IAMCSST. Além disso, os pacientes do sexo masculino se beneficiam mais do que os do sexo feminino.

O escore CRUSADE é um índice importante para avaliar o risco de hemorragia¹⁰. A idade avançada, a presença de diabetes mellitus e o sexo feminino são todos fatores de risco importantes para a hemorragia. Devido ao forte efeito

Tabela 3 – Comparação de tempo de internação hospitalar, características da ICP e incidência de complicações nos três grupos

Item	Masculino (aspirina + ticagrelor + tirofibrina) (Grupo A, 97 casos)	Feminino (aspirina + ticagrelor) (Grupo B, 69 casos)	Feminino (aspirina + ticagrelor + tirofibrina) (Grupo C, 93 casos)	p
Tempo médio de internação hospitalar (dias)	7,8±1,5	11,2±3,3 ^a	8,3±1,9 ^{ab}	0,042
Cirurgia secundária seletiva [n(%)]	12(12,37)	19(27,54) ^a	9(20,93)	0,047
Angina pectoris pós-infarto [n(%)]	5(5,05)	14(19,72) ^a	5(5,38) ^b	0,001
Re-infarto [n(%)]	0(0)	7(10,14) ^a	6(6,45)	0,009
Trombose de stent [n(%)]	0(0)	3(4,35) ^a	1(1,08)	0,073
Arritmia grave [n(%)]	2(2,06)	9(13,04) ^a	3(3,23) ^b	0,004
Função cardíaca acima de Killip grau III [n(%)]	2(2,60)	14(20,29) ^a	8(8,60) ^{ab}	0,0001
Choque cardiogênico pós-operatório [n(%)]	0(0)	5(7,25) ^a	1(1,08) ^b	0,006
Mortalidade em 30 dias [n(%)]	0(0)	4(5,80) ^a	1(1,08)	0,004
Hemorragia total [n(%)]	7(7,22)	6(8,70)	20(21,98) ^{ab}	0,005
Hemorragia grave	0(0)	0(0)	1(1,08)	0,408
Hemorragia moderada	1(1,03)	1(1,45)	8(8,60) ^{ab}	0,012
Hemorragia leve	6(6,19)	5(7,25)	11(11,83)	0,344

a: $p < 0,05$ em comparação com o grupo A; b: $p < 0,05$ em comparação com o grupo B.

antiplaquetário da tirofibrina e à aplicação combinada de ticagrelor, as complicações hemorrágicas sempre foram motivo de preocupação por parte dos médicos cardiovasculares.^{3,7-9,15} Atenção especial deve ser dada à aplicação de DAP e TAP para minimizar a ocorrência de complicações hemorrágicas. A DAP tem sido aplicada apenas para pacientes femininas idosas com IAMCSST, cujo escore CRUSADE estava acima do risco médio, enquanto a TAP foi aplicada para pacientes com escores CRUSADE de baixo risco. Esses resultados revelaram que a incidência total de hemorragia e a incidência de hemorragia moderada em pacientes idosas com diabetes após a TAP foi significativamente maior, quando comparada àquela de pacientes do sexo feminino com risco relativamente alto de hemorragia e pacientes idosos do sexo masculino com diabetes recebendo TAP. Isto indicou que o risco de hemorragia é maior para pacientes femininas idosas com diabetes e IAMCSST. Vale ressaltar que existem condições fisiopatológicas especiais na terapia antiplaquetária para pacientes idosas com diabetes e IAMCSST, que são diferentes das do sexo masculino. Ao prevenir eventos causados por isquemia, atenção especial deve ser dada ao aumento do risco de hemorragia.

Limitações do Estudo

O estudo comparou apenas pacientes femininas idosas com diabetes que receberam DAP e TAP e não incluiu pacientes do sexo masculino recebendo DAP como controle. Além disso, o tamanho da amostra era pequeno e houve falta de acompanhamento a longo prazo. A equipe de autores está conduzindo pesquisas adicionais para resolver essas limitações.

Conclusão

O presente estudo mostrou que a incidência de complicações em mulheres idosas com diabetes e IAMCSST que receberam TAP após ICP foi significativamente menor do que em pacientes que receberam DAP. No entanto, a incidência de hemorragia nas pacientes femininas que receberam TAP foi significativamente maior, quando comparada aos pacientes masculinos que receberam TAP e às pacientes femininas que receberam DAP.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Liu Y, Chen Q, Ji J, Jia K; Obtenção de dados: Liu Y, Gao Y, Liu H, Chen Q, Ji J, Jia K; Análise e interpretação dos dados: Liu H, Ji J, Jia K; Análise estatística: Liu Y, Gao Y, Chen Q; Obtenção de financiamento: Gao Y, Liu H; Redação do manuscrito: Liu Y, Liu H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Liu H.

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. Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, Natsuaki M, Kondo H, Tamura T, et al. Application of DAPT score to predict ischaemic and bleeding events in patients who underwent drug-eluting stent implantation: a landmark analysis of large pooled cohort. *EHJ*. 2017;38(suppl_1):611-2.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
3. Brener SJ, Mehran R, Dressler O, Cristea E, Stone GW. Diabetes mellitus, myocardial reperfusion, and outcome in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty (from HORIZONS AMI). *Am J Cardiol*. 2012;109(8):1111-6.
4. Farhan S, Höcht T, Kautzky-Willer A, Wojta J, Huber K. Antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and with type 2 diabetes mellitus. *Wien Med chenschr*. 2010;160(1-2):30-8.
5. Liu HL, Liu Y, Hao ZX, Geng CY, Zhang ZF, Jing SB, et al. Comparison of primary coronary percutaneous coronary intervention between Diabetic Men and Women with acute myocardial infarction. *Pak J Med Sci*. 2015;31(2):420-5.
6. Park KH, Jeong MH, Ahn Y, Ahn TH, Seung KB, Oh DJ, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute myocardial infarction undergoing successful revascularization; from Korea acute myocardial infarction Registry-National Institute of Health. *Int J Cardiol*. 2016;215:193-200.
7. Liu Y, Liu H, Hao Z, Geng G, Chen Q, Han W, et al. Efficacy and safety of different doses of tirofiban combined with ticagrelor on diabetic patients with AMI receiving in emergency percutaneous coronary intervention (PCI). *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11360-9.
8. Liu Y, Liu HL, Hao Y, Hao Z, Geng G, Han W, et al. Short-term efficacy and safety of three different antiplatelet regimens in diabetic patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomised study. *Kardiol Pol*. 2017;75(9):850-8.
9. Liu Y, Liu HL, Geng YG, Ba N, Jing SB, Guo W, et al. Effect of intracoronary injection of tirofiban on acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes mellitus. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*. 2013;15:799-802.
10. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
11. Wessler JD, Stant J, Duru S, Rabbani L, Kirtane AJ. Updates to the ACCF/AHA and ESC STEMI and NSTEMI Guidelines: Putting Guidelines Into Clinical Practice. *Am J Cardiol*. 2015;115(5 Suppl):23A-8A.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:204-9.
13. Bekler A, Altun B, Gazi E, Temiz A, Barutçu A, Güngör Ö, et al. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2014;15(10):801-6.
14. Schwietz T, Spyridopoulos I, Pfeiffer S, Laskowski R, Palm S, DE Rosa S, et al. Risk stratification following complex PCI: clinical versus anatomical risk stratification including 'post PCI residual SYNTAX-score' as quantification of incomplete revascularization. *J Interv Cardiol*. 2013;26(1):29-37.
15. Chen Q, Liu Y, Liu HL. Effects of intracoronary tirofiban administration on diabetes mellitus complicated by acute myocardial infarction in female patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:11966-73.
16. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220.
17. D'Ascenzo F, Gonella A, Quadri G, Longo G, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. Comparison of mortality rates in women versus men presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;107(5):651-4.
18. Fath-Ordoubadi F, Barac Y, Danzi GB, Kerner A, Nikolsky E, Halabi M, et al. Gender impact on prognosis of acute coronary syndrome patients treated with drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):636-42.
19. Sathiyamurthy I, Jayanthi K. Dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and coronary artery interventions. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(7):596-601.



Há um Fôlego Extra para o Uso de Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa em Mulheres Diabéticas Idosas com Infarto do Miocárdio com Elevação de ST ou Estamos em uma Situação de Risco?

Is There a Second Wind for Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Elderly Diabetic Females with ST-Elevation Myocardial Infarction, or are We on Thin Ice?

Ana Teresa Timóteo^{1,2}

Santa Marta Hospital, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central,¹ Lisboa - Portugal

Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa,² Lisboa - Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos Terapêuticos da Tripla Antiagregação Plaquetária em Pacientes Femininas Idosas com Diabetes e Infarto Agudo do Miocárdio

O padrão de tratamento de pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) primária é a terapia antiplaquetária dupla (TAPD), com uma combinação de aspirina e um inibidor P2Y12.¹ Prasugrel e ticagrelor são os inibidores P2Y12 preferidos porque têm início de ação mais rápido, maior potência e são superiores ao clopidogrel em relação aos desfechos clínicos.¹ Eles devem ser mantidos por 12 meses, a menos que haja contraindicações, como risco excessivo de sangramento.¹ A escolha do tratamento deve ser uma decisão equilibrada, considerando os riscos de isquemia e sangramento. A maioria dos estudos que avaliam os inibidores da glicoproteína (Gp) IIb/IIIa em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) tratados com ICP primária são anteriores à era do pré-tratamento oral de rotina com TAPD, particularmente no contexto de uso de inibidores de plaquetas orais potentes. Naquela época, eles demonstraram uma redução na incidência de eventos isquêmicos, mas à custa de um aumento consistente de sangramentos maiores.² Atualmente, não há evidências convincentes de um benefício adicional do uso rotineiro de uma estratégia de uso de Gp IIb/IIIa em pacientes com ICP primária que recebem tratamento com TAPD, particularmente com ticagrelor.² O uso de inibidores de Gp IIb/IIIa deve ser considerado como terapia de resgate em caso de evidência angiográfica de um grande trombo, fenômenos de *slow* ou *no-reflow*, e outras complicações trombóticas, embora essa estratégia não tenha sido abordada em ensaios clínicos randomizados.² Além disso, a administração intracoronária não é superior ao seu uso intravenoso.³

Pacientes idosos apresentam alto risco de sangramento e outras complicações decorrentes de terapias agudas, não apenas por causa da idade, mas por apresentarem com maior frequência

disfunção renal e mais comorbidades.² Diabetes também é uma comorbidade frequente em pacientes com IAMCSST. Pacientes diabéticos apresentam doença aterosclerótica mais difusa e maior risco de morte e complicações, incluindo revascularização repetida após ICP.² De fato, pacientes diabéticos que sofreram infarto do miocárdio têm um pior prognóstico, e a presença de diabetes aumenta o risco de qualquer evento cardiovascular, como demonstrado em diversos estudos anteriores de tratamento da síndrome coronariana aguda.^{1,2,4} Entretanto, no contexto atual de uso de inibidores P2Y12 orais, não há indicação de que a farmacoterapia antitrombótica deva ser diferente entre pacientes diabéticos e aqueles sem diabetes submetidos à revascularização.^{1,2}

Na presente edição desta revista, um grupo chinês investigou o possível benefício da terapia antiplaquetária tripla (TAPT) com aspirina, ticagrelor e tirofiban, em pacientes diabéticas idosas, em comparação com TAPD.⁵ Eles estudaram 162 mulheres idosas e diabéticas separadamente em dois grupos de acordo com o escore CRUSADE. O grupo com menor escore CRUSADE (<30) recebeu TAPT, assim como um grupo controle de 97 pacientes idosos e diabéticos do sexo masculino, também com baixo escore CRUSADE. O grupo de pacientes do sexo feminino com pontuação CRUSADE alta recebeu apenas TAPD. Em geral, as mulheres apresentaram mais complicações isquêmicas e hemorrágicas. Ao comparar homens e mulheres com escore CRUSADE baixo e que receberam TAPT, apesar do tratamento semelhante, as mulheres apresentaram mais reinfarto, trombose de stent, choque cardiogênico e mortalidade em 30 dias, mas também apresentaram mais sangramento moderado e grave. Comparando apenas os grupos femininos, o grupo que recebeu TAPT teve menor recuperação em termos de escore TIMI e classificação de perfusão miocárdica pelo escore TIMI após a ICP, mais trombose de stent, choque cardiogênico e mortalidade em 30 dias, mas menos sangramento moderado / grave. Os autores concluíram que a estratégia de TAPT em mulheres idosas diabéticas com IAMCSST apresentou menos eventos cardiovasculares no seguimento de 30 dias, mas apresentou mais complicações hemorrágicas.

No entanto, algumas observações e limitações devem ser destacadas. Em primeiro lugar, a média de idade dos pacientes em cada grupo não é de fato equivalente à “idoso” como poderíamos defini-la. A média de idade está em torno de 65

Palavras-chave

Agregação Plaquetária; Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa; Idoso; Mulheres; Diabetes Mellitus; Infarto do Miocárdio; Hemorragia.

Correspondência: Ana Teresa Timóteo •

Serviço Cardiologia, Hospital Santa Marta, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central - Rua Santa Marta, 50. 1169-024, Lisboa - Portugal
E-mail: ana_timoteo@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200494>

anos em todos os grupos e “idoso” foi definido como acima de 60 anos. Por esse motivo, a TAPT foi testada em pacientes relativamente jovens. Assim, as conclusões não podem ser tiradas para pacientes verdadeiramente idosos, os quais podem ser considerados como aqueles com mais de 75 anos de idade. Em segundo lugar, a inclusão foi realizada durante seis anos e uma média de 43 pacientes/ano foram incluídos. Podemos suspeitar que o centro tem um volume moderado, ou a inclusão não foi consecutiva e um número significativo de pacientes não foi incluído. Por essa razão, a amostra é relativamente pequena e o poder estatístico não é adequado. Em terceiro lugar, em estudos com terapias antitrombóticas, é importante fornecer resultados adicionais, particularmente na forma de desfechos compostos abrangendo eventos isquêmicos e hemorrágicos, como o Benefício Clínico Líquido ou Eventos Clínicos Adversos Líquidos.

Esta é a melhor maneira de definir claramente se os benefícios superam os riscos e problemas de segurança. Em quarto lugar, o índice de massa corporal (IMC) médio é alto, com um IMC médio de cerca de 30 em todos os grupos.

Podemos supor que pacientes com peso corporal normal ou baixo, um importante fator de risco para sangramento, não foram incluídos. Finalmente, a análise multivariável deveria ter sido realizada para confirmar o benefício da TAPT sobre a TAPD em pacientes idosas e diabéticas. Há algumas diferenças nas características da linha de base que podem ter um impacto significativo no desfecho que deveriam ter sido ajustadas. Apesar de todas as limitações apontadas, existem, no entanto, dois pontos importantes que podemos observar com base nos resultados apresentados. Ao contrário do que se pensa, não observamos diferença nos intervalos de tempo em mulheres idosas diabéticas, quando comparadas aos homens, e a anatomia coronariana também foi semelhante.

Em conclusão, o presente estudo não fornece evidências suficientes para alterar a prática clínica usual em pacientes idosas diabéticas com IAMCSST. Muitas perguntas não foram respondidas adequadamente e o benefício adicional do uso rotineiro de Gp IIb/IIIa juntamente com TAPD potente em ICP primária neste subgrupo de pacientes não foi incontestavelmente demonstrado.

Referências

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Allonso F, Banning A, Benedetto U, et al. 2018 ESC /EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87-165.
2. Ibanez B, James S, Agewal S, Antunes M, Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
3. Friedlands S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary interventions for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1244-51.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema A, Pyorala K, Laakso M, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
5. Liu Y, Gao Y, Liu H, Chen Qi, Ji J, Jia K, et al. Efeitos terapêuticos da tripla antiagregação plaquetária em pacientes femininas idosas com diabetes e infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):229-235.



Desfechos em Pacientes com Fenômeno de No-Reflow Coronário e a Relação entre a Molécula-1 de Lesão Renal e o Fenômeno de No-Reflow Coronário

Outcomes in Coronary No-Reflow Phenomenon Patients and the Relationship between Kidney Injury Molecule-1 and Coronary No-Reflow Phenomenon

Mustafa Ahmet Huyut¹ e Aylin Hatice Yamac²

Yeni Yuzüil University – Cardiology,¹ Istanbul - Turquia

Bezmialem Vakif University – Cardiology,² Istanbul - Turquia

Resumo

Fundamento: O fenômeno de *no-reflow* coronário (CNP, do inglês *Coronary no-reflow phenomenon*) está associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM).

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre os níveis séricos da Molécula-1 de lesão renal (KIM-1) e o CNP em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST).

Métodos: Este estudo incluiu um total de 160 pacientes (113 homens e 47 mulheres; média de idade: 61,65 ± 12,14 anos) com diagnóstico de IAMCSST. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o grupo *reflow* (GR) (n = 140) e o grupo *no-reflow* (GNR) (n = 20). Os pacientes foram acompanhados durante um ano. Um valor de p<0,05 foi considerado significativo.

Resultados: O CNP foi observado em 12,50% dos pacientes. O nível de KIM-1 sérico foi significativamente maior no GNR do que no GR (20,26 ± 7,32 vs. 13,45 ± 6,40, p<0,001). O índice de massa corporal (IMC) foi significativamente maior no GNR do que no GR (29,41 (28,48-31,23) vs. 27,56 (25,44-31,03), p=0,047). A frequência cardíaca (FC) foi significativamente menor no GNR do que no GR (61,6 ± 8,04 vs. 80,37 ± 14,61, p<0,001). O escore do *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II* (EuroSCORE II) foi significativamente maior no GNR do que no GR (3,06 ± 2,22 vs. 2,36 ± 2,85, p=0,016). A incidência de AVC foi significativamente maior no GNR do que no GR (15% vs. 2,90%, p=0,013). O nível basal de KIM-1 (OR = 1,19, IC 95%: 1,07-1,34, p=0,002) e HR (OR = 0,784, IC 95%: 0,69-0,88, p<0,001) foram os preditores independentes de CNP.

Conclusão: Em conclusão, os níveis séricos basais de KIM-1 e a FC mais baixa estão independentemente associados com CNP em pacientes com IAMCSST, e o acidente vascular cerebral foi significativamente maior no GNR em um ano de seguimento. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):238-247)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Infarto do Miocárdio; Acidente Vascular Cerebral; Intervenção Coronária Percutânea; Trombose Coronária; Frequência Cardíaca.

Abstract

Background: Coronary no-reflow phenomenon (CNP) is associated with an increased risk of major cardiovascular adverse events (MACE).

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between serum Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) levels and CNP in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: This study included a total of 160 patients (113 males and 47 females; mean age: 61.65±12.14 years) who were diagnosed with STEMI. The patients were divided into two groups, the reflow group (RG) (n=140) and the no-reflow group (NRG) (n=20). Patients were followed during one year. A p-value of <0.05 was considered significant.

Results: CNP was observed in 12.50% of the patients. Serum KIM-1 was significantly higher in the NRG than in the RG (20.26±7.32 vs. 13.45±6.40, p<0.001). Body mass index (BMI) was significantly higher in the NRG than in the RG (29.41 (28.48-31.23) vs. 27.56 (25.44-31.03), p=0.047). Heart rate (HR) was significantly lower in the NRG than in the RG (61.6±8.04 vs. 80.37±14.61, p<0.001). The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) was significantly higher in the NRG than in the RG (3.06±2.22 vs. 2.36±2.85,

Correspondência: Mustafa Ahmet Huyut •

Yeni Yuzüil University – Cardiology - Merkez Mahallesi, Çukurçeşme Caddesi, No:51 34245 Gaziosmanpaşa / Istanbul Istanbul 34245 – Turquia

E-mail: ahuyut@yahoo.com

Artigo recebido em 27/09/2019, revisado em 08/12/2019, aceito em 22/01/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190656>

$p=0.016$). The incidence of stroke was significantly higher in the NRG than in the RG (15% vs. 2.90%, $p=0.013$). The baseline KIM-1 level (OR=1.19, 95% CI:1.07 to 1.34, $p=0.002$) and HR (OR=0.784, 95% CI:0.69 to 0.88, $p<0.001$) were the independent predictors of CNP.

Conclusion: In conclusion, baseline serum KIM-1 concentrations and lower HR are independently associated with CNP in STEMI patients and the incidence of stroke was significantly higher in the NRG in the one-year follow-up. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):238-247)

Keywords: Cardiovascular Disease; Myocardial Infarction Stroke; Percutaneous Coronary Intervention; Coronary Thrombosis; Heart Rate.

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

Introdução

O fenômeno de no-reflow coronário (CNP, do inglês *coronary no-reflow phenomenon*) foi definido como falta de perfusão miocárdica apesar da abertura do vaso coronariano no contexto da intervenção coronária percutânea primária (ICP).¹ Geralmente, o CNP angiográfico é definido como a presença de *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) 0-I, que se refere à perda súbita de fluxo epicárdico após dilatação com balão ou colocação de um *stent* sem a presença de dissecação, obstrução mecânica, estenose residual significativa, espasmo ou trombo do vaso coronário.² Os mecanismos subjacentes do CNP são inflamação, microembolização aterotrombótica, ativação de neutrófilos e plaquetas, que causam a liberação de radicais livres de oxigênio, enzimas proteolíticas e mediadores pró-inflamatórios que podem causar dano tecidual e endotelial, particularmente em miócitos gravemente danificados.³ Biomarcadores de lesão tubular renal, como KIM-1, têm sido associados à incidência e progressão de lesão renal aguda (LRA) e doença renal crônica (DRC).⁴ A KIM-1 é uma proteína transmembrana do tipo 1 e é expressa na membrana apical do túbulo proximal de acordo com a lesão.⁵ A LRA e a DRC estão fortemente associadas à doença cardiovascular (DCV), e a LRA foi relatada como associada com eventos cardiovasculares.⁶ A KIM-1 atua como uma molécula pró-inflamatória e tem funções quimioatrativa e de adesão celular.⁴ A estrutura da KIM-1 sugere que ela pode estar envolvida nas interações de adesão de superfície.⁴⁻⁶ As citocinas pró-inflamatórias contribuem para a inflamação ao aumentar e estimular as células inflamatórias e a resposta inflamatória.⁴ A KIM-1 também tem relação espacial com células T inflamatórias.⁴ A KIM-1 demonstrou interagir com a proliferação de células T, além de interagir com outras proteínas pró-inflamatórias.⁴ Além disso, as células T têm sido implicadas na fisiopatologia da lesão pós-isquêmica do endotélio.⁴ É possível que a KIM-1 desempenhe um papel importante nas células epiteliais sobreviventes para sofrer diferenciação, migração, proliferação e restauração da integridade morfológica e funcional do epitélio. No entanto, a KIM-1 está associada à fibrose e inflamação.⁴ Nossa hipótese é que a expressão de KIM-1 é induzida no IAMCSST e está relacionada ao CNP e ao dano endotelial devido à resposta pró-inflamatória. A associação entre os níveis da proteína KIM-1 e o CNP ainda não foi abordada na literatura. Compreender quais vias biológicas e marcadores estão associados ao CNP pode permitir o desenho de estudos futuros para explorar a ligação mecanicista entre essas vias e avaliar a eficácia das intervenções destinadas a reduzir a carga de DCV nesses pacientes. Além disso, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre os níveis séricos da proteína KIM-1 e o CNP em pacientes com IAMCSST agudo.

Métodos

Este estudo foi conduzido prospectivamente entre maio de 2016 e maio de 2018 no Bezmialem Vakif University Hospital. Para este estudo de centro único, incluímos 346 pacientes entre 18 e 90 anos que foram diagnosticados com IAMCSST e submetidos a ICP primária no período de 6 horas após o início dos sintomas. Todos os pacientes com IAMCSST foram encaminhados ao laboratório de cateterismo para ICP primária ($n = 346$). Foram excluídos deste estudo pacientes com cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), choque cardiogênico, edema pulmonar com classe Killip ≥ 2 , trombose de *stent*, aqueles submetidos a aspiração de trombo no evento índice, pacientes com doença infecciosa ou neoplásica aguda ou crônica, doença renal crônica moderada a grave e doença hepática crônica ($n=186$). De acordo com os resultados finais das características angiográficas do fluxo TIMI da artéria tratada, um total de 20 pacientes com CNP angiograficamente comprovado foram incluídos no GNR, sendo incluídos 140 pacientes no GR. Todos os pacientes receberam tratamento com 300 mg de ácido acetilsalicílico e uma dose de ataque de clopidogrel (600 mg) e heparina NF (100 mg/kg) antes da ICP. Todos os participantes deram consentimento informado por escrito antes da participação e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética local. Além disso, o estudo foi conduzido de acordo com as disposições da Declaração de Helsinque.

Análises bioquímicas

Amostras de sangue venoso foram coletadas da veia antecubital imediatamente após a admissão hospitalar antes da ICP. Eletrocardiogramas de 12 derivações foram obtidos no início do estudo e a frequência cardíaca (FC) foi anotada. O IMC foi calculado pela fórmula: peso (kg)/altura² (m²). A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de cada paciente foi calculada utilizando a equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. Análises químicas de rotina do sangue, os parâmetros lipídicos e a troponina-I foram medidos em um autoanalisador padrão. O hemograma foi medido com um autoanalisador Sysmex K-1000 (Block Scientific, Bohemia, NY, EUA). As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 10 min, e o sobrenadante e o soro separados das amostras. Em seguida, foram congelados a -80°C até análise posterior. Os níveis séricos de KIM-1 (ng/mL) foram medidos com o kit ELISA de ensaio imunoenzimático, comercialmente disponível (Human KIM-1 ELISA kit, Elabscience Biotech Co., Ltd, Catalog no: E-EL-H0186, Wuhan, China).⁴ Os coeficientes de variação inter e intra-ensaio da análise do kit KIM-1 para o ensaio foi inferior a 10%, e a sensibilidade foi de 0,10 ng/mL.

Diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

O diagnóstico de IAMCSST foi feito na presença das seguintes características com base nas definições de diretrizes de prática clínica: dor típica no tórax com duração superior a 30 minutos, novo início ou supostamente novo supradesnivelamento do segmento ST em duas ou mais derivações contíguas com elevação do segmento ST $\geq 2,5$ mm em homens <40 anos, ≥ 2 mm em homens ≥ 40 anos, ou $\geq 1,5$ mm em mulheres nas derivações V2-V3 e/ou ≥ 1 mm nas outras derivações (na ausência de hipertrofia ventricular esquerda ou bloqueio de ramo esquerdo). Em pacientes com IM inferior registrado nas derivações precordiais direitas (elevação do segmento ST em V3R e V4R), foi considerado um infarto concomitante do ventrículo direito. Da mesma forma, o infradesnivelamento do segmento ST nas derivações V1-V3 e onda T positiva (elevação equivalente do segmento ST); além disso, a elevação concomitante do segmento ST $\geq 0,5$ mm registrada nas derivações V7-V9 foi considerada como um IM posterior.⁷

Fatores de risco cardiovascular

Após exames detalhados, o histórico médico de cada paciente foi coletado pelo mesmo investigador. Fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), incluindo idade, sexo, hipertensão (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemia (HL) e tabagismo, foram registrados. Pacientes que estavam anteriormente sob terapia anti-hipertensiva ou cuja pressão arterial, medida pelo menos duas vezes, era $\geq 140/90$ mmHg, foram considerados hipertensos.⁸ Pacientes que estavam anteriormente em uso de antidiabético oral e/ou em terapia com insulina ou cuja glicemia de jejum, medida pelo menos duas vezes, era ≥ 125 mg/dL, foram considerados diabéticos.⁹ A presença de HL foi considerada quando uma medida de colesterol total >200 mg/dL ou colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) >100 mg/dL foi obtida ou quando o paciente fazia uso prévio de medicação hipolipemiante de acordo com a diretriz do "Adult Treatment Panel III".¹⁰ Pacientes que ainda faziam uso de produtos de tabaco na admissão no serviço de emergência e que haviam parado de fumar no último mês foram considerados tabagistas.

Angiografia coronária

Os procedimentos de angiografia coronária foram realizados com equipamento de angiografia Philips (Optimus 200 DCA e Integris Allura 9, Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda) por via femoral. A angiografia coronária e a ICP foram realizadas de acordo com a prática clínica padrão com meio de contraste iso-osmolar não iônico (iodixanol, Visipaque 320mg/100mL; GE Healthcare, Cork, Irlanda). Foi realizada a ICP primária da artéria relacionada ao infarto. As imagens angiográficas foram registradas a uma taxa de pelo menos 80 quadros de imagem e com gravação a uma taxa de 25 quadros por segundo. Pelo menos dois cardiologistas examinaram os registros de exames anatômicos coronários *offline*. A velocidade do fluxo sanguíneo coronário foi determinada pelo número quantitativo de contagem de quadros, conforme descrito por Gibson et al.¹¹ O CNP foi

definido angiograficamente como grau de fluxo TIMI pós-ICP ≤ 1 , sem a presença de dissecação, obstrução mecânica, ou estenose significativa.¹ Os pacientes com CNP receberam inibidores da glicoproteína IIb/IIIa intracoronários (IC) (Gp-IIb/IIIa inh.) ou adenosina IC ou epinefrina IC para o tratamento de CNP, respectivamente. Após o procedimento, todos os pacientes foram submetidos a hidratação intravenosa (IV) com solução salina isotônica por pelo menos 12 horas.

Ecocardiografia transtorácica

Cada paciente foi submetido a um exame ecocardiográfico transtorácico com um transdutor de 3,5 MHz (Vivid 7 GE Medical System, Horten, Noruega) pelos mesmos investigadores antes da alta hospitalar. Os exames e medidas foram realizados de acordo com as recomendações da *American Echocardiography Unit*. O método de Simpson foi utilizado para calcular a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Seguimento

As informações de seguimento foram obtidas por registros hospitalares e dados de visitas dos pacientes ao hospital, 1, 3, 6 e 12 meses pelos mesmos investigadores. Os desfechos deste estudo, ECAM incluindo mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, reinfarto do miocárdio, foram obtidos de registros hospitalares e certificados de óbito, ou contato telefônico com parentes dos pacientes.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada com o pacote de *software* estatístico SPSS versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para controlar as distribuições das variáveis. O teste *t* de Student para duas amostras independentes foi usado para dados normalmente distribuídos e relatados como média e desvio padrão, e o teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar dados não-normalmente distribuídos e relatados como mediana e percentis 25 e 75. Os dados categóricos foram comparados pelo teste Qui-quadrado. As correlações entre as variáveis foram realizadas através da análise de correlação de postos de Spearman. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar as taxas de sobrevida livre de eventos. A análise da curva de característica de operação do receptor (ROC) foi realizada para determinar o valor preditivo de KIM-1 para CNP. A análise de regressão logística foi realizada para avaliar os preditores do CNP. Foi realizada análise de regressão logística univariada, e as variáveis que se mostraram estatisticamente significativas ($p < 0,1$) foram avaliadas com a análise de regressão logística multivariada. Um valor de *P* bicaudal $< 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Este estudo incluiu um total de 160 pacientes (113 homens e 47 mulheres; média de idade: $61,65 \pm 12,14$ anos) com diagnóstico de CNP. O CNP foi observado em 12,50% da população estudada. Os achados demográficos e

medicamentos entre os grupos são descritos na Tabela 1. Em relação aos fatores de risco cardiovascular, o IMC (kg/m^2) foi significativamente maior no GNR do que no GR (29,41 (28,48-31,23) vs. 27,56 (25,44-31,03), $p=0,047$). As características laboratoriais basais dos pacientes são descritas na Tabela 2. O nível de KIM-1 foi significativamente maior no GNR do que no GR ($20,26 \pm 7,32$ vs. $13,45 \pm 6,40$, $p<0,001$), a FC foi significativamente menor no GNR do que no GR ($61,60 \pm 8,04$ vs. $80,37 \pm 14,61$, $p<0,001$) e o EuroSCORE II foi significativamente maior no GNR do que no GR ($3,06 \pm 2,22$ vs. $2,36 \pm 2,85$, $p=0,016$). Em 4 pacientes, o CNP foi resolvido com inibidores Gp-IIb/IIIa IC, em 8 pacientes, o CNP foi resolvido com inibidores Gp-IIb/IIIa IC mais adenosina IC e em 5 pacientes o CNP foi resolvido com inibidores Gp-IIb/IIIa IC mais adenosina IC e epinefrina IC (Tabela 1). Em 17 pacientes o CNP foi resolvido e eles foram incluídos no GR. O CNP persistiu em 20 pacientes e eles foram incluídos no GNR.

Os achados do seguimento clínico, incluindo mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e ECAM foram descritos na Tabela 3. O acidente vascular cerebral foi significativamente

maior no GNR do que no GR (15% vs. 2,9%, $p=0,013$). Não houve diferença entre os dois grupos em relação a outros achados demográficos ou clínicos. As curvas de Kaplan-Meier para as taxas de AVC e ECAM são descritas nas Figuras 1 e 2. Idade, TFGe, escore de Mehran, FEVE e hs-PCR foram significativamente associados ao EuroSCORE II ($p<0,05$) (Tabela 4). A análise de regressão logística condicional *forward* demonstrou que KIM-1 (OR = 1,199, IC 95%: 1,07-1,343, $p=0,002$) e HR (OR = 0,784, IC 95%: 0,696-0,883, $p<0,001$) foram os preditores independentes de CNP em pacientes com IAMCSST (Tabela 5). Na análise ROC, os valores de KIM-1 sérico acima de 21,53 ng/mL previram a presença de CNP com 85% de sensibilidade e 93,6% de especificidade. A área sob a curva foi de 0,80 (IC 95%: 0,653-0,946, $p<0,001$) (Figura 3).

Discussão

O principal achado deste estudo foi que o aumento dos níveis de KIM-1 e a redução da FC foram os dois determinantes do CNP. Mostramos que os valores de KIM-1 sérica acima de 21,53 ng/mL sugerem a presença de CNP; portanto, níveis elevados de KIM-1 sérica podem ser utilizados como

Tabela 1 – Características basais e medicamentos dos pacientes

Variável, n(%)	GNR n=20 (12,5)	GR n=140 (87,5)	Valor de p
Idade, a	64,35±14,03	61±11,86	0,291
Sexo masculino, n (%)	11 (55,00)	102 (72,90)	0,101
IMC (kg/m^2)	29,41 (28,48-31,23)	27,56 (25,44-31,03)	0,047
HT, n (%)	15 (75)	79 (56,40)	0,115
DM, n (%)	7 (35)	50 (35,70)	0,950
HL, n (%)	6 (30)	62 (44,30)	0,227
Fumante, n (%)	11 (55)	90 (64,30)	0,421
Histórico familiar, n (%)	6 (30)	54 (38,60)	0,459
DAP, n (%)	3 (15)	11 (7,90)	0,290
DPOC, n (%)	3 (15)	26 (18,60)	0,698
FEVE (%)	51,25±6,72	52,01±7,49	0,561
Medicamentos n (%)			
Inib. ECA	14 (70)	75 (53,60)	0,167
BRA	5 (25)	44 (31,40)	0,560
B Bloqueador	19 (95)	133 (95)	1
BCC	6 (30)	34 (24,30)	0,581
Estatina	20 (100)	124 (88,60)	0,111
Nitrato	9 (45)	49 (35)	0,384
ADO	7 (35)	48 (34,30)	0,950
Inib. Gp-IIb/IIIa IC	20 (100)	17 (12,10)	<0,001
Adenosina IC	20 (100)	13 (9,3)	<0,001
Epinefrina IC	20 (100)	5 (3,6)	<0,001

Os dados foram relatados como n (%) para variáveis categóricas; mediana e percentil 25-75 para medidas não paramétricas; média e desvio padrão para medidas paramétricas. a: ano; IMC: Índice de Massa Corporal; HT: hipertensão; DM: diabetes mellitus tipo II; HL: hiperlipidemia; DAP: doença arterial periférica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; inib ECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; B Bloqueador: betabloqueador; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; ADO: fármacos antidiabéticos orais; IC: intracoronário; Inib. Gp-IIb / IIIa: inibidores da glicoproteína-IIb / IIIa.

Tabela 2 – Características laboratoriais basais dos pacientes

Variável, n(%)	GNR n=20 (12,5)	GR n=140 (87,5)	Valor de p
KIM-1 ng/mL	20,26±7,32	13,45±6,40	<0,001
Glicose, mg/dl	134,25±65,06	136,73±61,27	0,689
Ácido úrico, mg/dl	5,63±1,51	5,73±1,73	0,883
TFGe (mL/min por 1,73 m ²)	75,54±22,63	82,3±21,47	0,154
Escore de Mehran	5 (2-8)	3,5 (2-6,75)	0,145
Desenvolvimento NIC, n (%)	1(5)	14(10)	0,473
HC, 10 ³ /uL	9,86±4,32	9,45±3,30	0,796
HTC,%	40,07±3,44	40,36±4,66	0,678
Plaquetas, 10 ³ /uL	231,60±62,13	238,83±73,29	0,520
Internação hospitalar, dias	3,15±0,48	3±1,12	0,408
Triglicérides, (mg/dL)	160,50±37,62	155,37±57,52	0,323
HDL, (mg/dL)	39,70±5,01	41,05±7,83	0,938
LDL, (mg/dL)	138,15±31,86	123,77±33,91	0,076
Colesterol total, (mg/dL)	214,15±33,47	200,75±38,1	0,188
hs-PCR, (mg/dL)	0,10 (0,01-0,43)	0,20 (0,05-0,50)	0,532
Pico da troponina-I (pg/mL)	2293 (432,75-13501,25)	808,50 (68,25-3770,50)	0,220
Frequência cardíaca, (bpm)	61,6±8,04	80,37±14,61	<0,001
TSH, uIU/mL	1,05 (0,70-1,30)	1,10 (0,90-1,40)	0,245
Classe NYHA	2,45±0,51	2,30±0,53	0,278
EuroSCORE II, (%)	3,06±2,22	2,36±2,85	0,016

Os dados foram relatados como n (%) para variáveis categóricas; mediana e percentil 25-75 para medidas não paramétricas; média e desvio padrão para medidas paramétricas. KIM-1: Molécula-1 de lesão renal; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; NIC: Nefropatia induzida por contraste; HC: hemograma completo; HTC: hematócrito; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; hs-CRP: proteína C reativa de alta sensibilidade; TSH: hormônio estimulador da tireoide; NYHA: Classificação Funcional da New York Heart Association; EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II.

Tabela 3 – Achados do seguimento clínico

Variável, n(%)	GNR n=20 (12,5)	GR n=140 (87,5)	Valor de p
Mortalidade por todas as causas	2 (10)	21 (15)	0,551
Morte Cardiovascular	2 (10)	16 (11,4)	0,850
Derrame	3 (15)	4 (2,9)	0,013
Infarto do miocárdio	2 (10)	17 (12,1)	0,782
ECAM	6 (30)	35 (25)	0,682

Os dados foram relatados como n (%). ECAM: Eventos cardiovasculares adversos maiores.

um biomarcador promissor de CNP. Em nosso estudo, descobrimos que o CNP foi independentemente associado às concentrações séricas basais de KIM-1 e menor FC em pacientes com IAMCSST. Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro relato na literatura que demonstra a relação entre as concentrações de KIM-1 e FC mais baixa com CNP. Além disso, em pacientes com IAMCSST, o CNP foi significativamente associado a resultados ruins. No seguimento clínico de um ano, os achados demonstraram que a ocorrência de AVC foi significativamente maior no grupo GNR.

Embora o mecanismo exato do CNP não seja determinado de forma consistente na literatura, existem vários mecanismos

sugeridos. Esses mecanismos são relatados como disfunção microvascular pré-existente, espasmo arteriolar microvascular, tromboembolização distal devido à alta atividade plaquetária e carga trombótica, lesão de reperfusão isquêmica, edema das células do miocárdio comprimindo os vasos microvasculares.¹⁻³ Portanto, a patogênese e mecanismos do CNP permanecem controversos.

O CNP é um marcador prognóstico significativo relacionado a desfechos cardíacos ruins em curto prazo no IAMCSST. Em relação aos dados publicados, a frequência das estimativas do CNP foi de 5% a 60%.¹² Em nosso estudo, o CNP foi observado em 12,50% da população estudada. Consistente com os dados

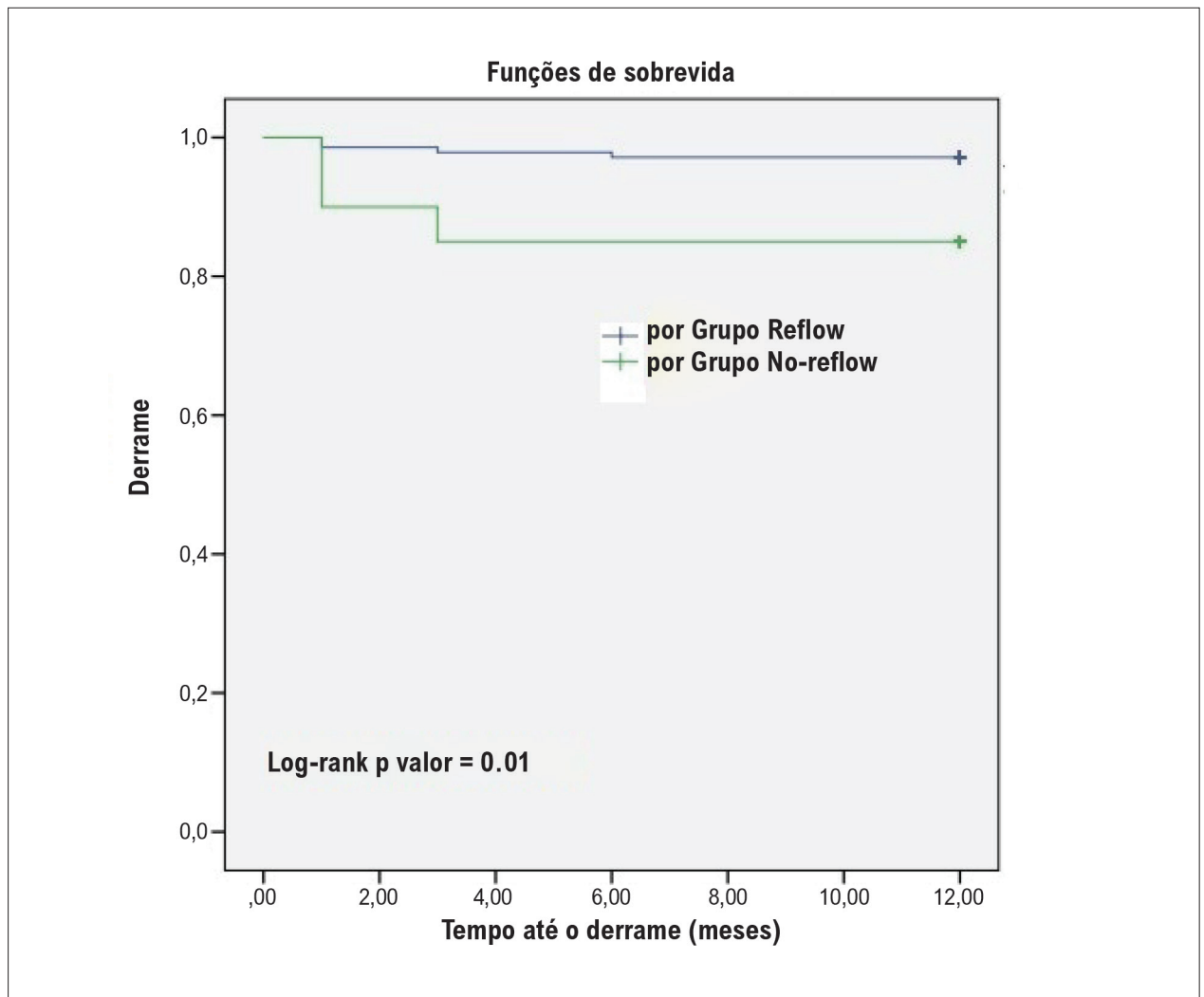


Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier para AVC.

publicados, os pacientes com CNP apresentaram desfechos piores.¹³ Em nosso estudo, os achados de seguimento clínico de um ano demonstraram que a ocorrência de AVC foi significativamente maior no GNR e o AVC foi associado à carga trombótica. De acordo com nosso estudo, o mecanismo associado subjacente a esse evento adverso é a ativação contínua do trombo, ainda em curso após o evento índice, e esta talvez seja a principal razão para o AVC. Embora todos os pacientes com IAMCSST tomassem medicamentos antitrombóticos regularmente, a incidência de AVC foi significativamente maior no GNR. Portanto, tais pacientes devem ser monitorados e acompanhados cuidadosamente. O IMC é a ferramenta mais amplamente utilizada para a avaliação da obesidade.¹⁴ Bakirci et al.,¹⁵ descobriram que o aumento da gordura epicárdica em pacientes obesos estava associado ao fluxo coronário prejudicado em pacientes com IMCSST.¹⁵ Estudos recentes sugeriram que o CNP é mais frequentemente visto em associação com hiperglicemia e hipercolesterolemia e insuficiência renal leve a moderada.¹⁶ No entanto, a compreensão desses fatores de risco na

patogênese do CNP é limitada e controversa. Em nosso estudo, descobrimos que o IMC foi significativamente maior no GNR. Pode-se comprovar que isso também está associado ao risco de acidente vascular cerebral. Assim, o cálculo do IMC pode ser um método útil para estimar os desfechos cardíacos no CNP. Além disso, diminuir o IMC pode proteger os pacientes contra o AVC. Estudos randomizados utilizaram aspiração manual de trombo e mostraram melhor perfusão microvascular e desfechos em longo prazo em comparação com pacientes controle submetidos a ICP durante o IAMCSST.¹⁷ Entretanto, o uso de aspiração de trombo pode causar acidente vascular cerebral devido à complicações com o dispositivo, e por esse motivo em nosso estudo excluímos os pacientes (n = 12) do estudo nos quais utilizamos cateter de aspiração de trombo. O uso rotineiro de inibidores de plaquetas (inibidores Gp-IIb/IIIa, Abciximab, tirofiban), nicorandil, nitroprussiato e adenosina, demonstraram efeitos benéficos na perfusão miocárdica em IAMCSST.¹⁸⁻²⁰ Aksu et al.,²¹ descobriram que a epinefrina também tem um efeito benéfico sobre o CNP.²¹ A epinefrina causa um potente efeito vasodilatador coronário

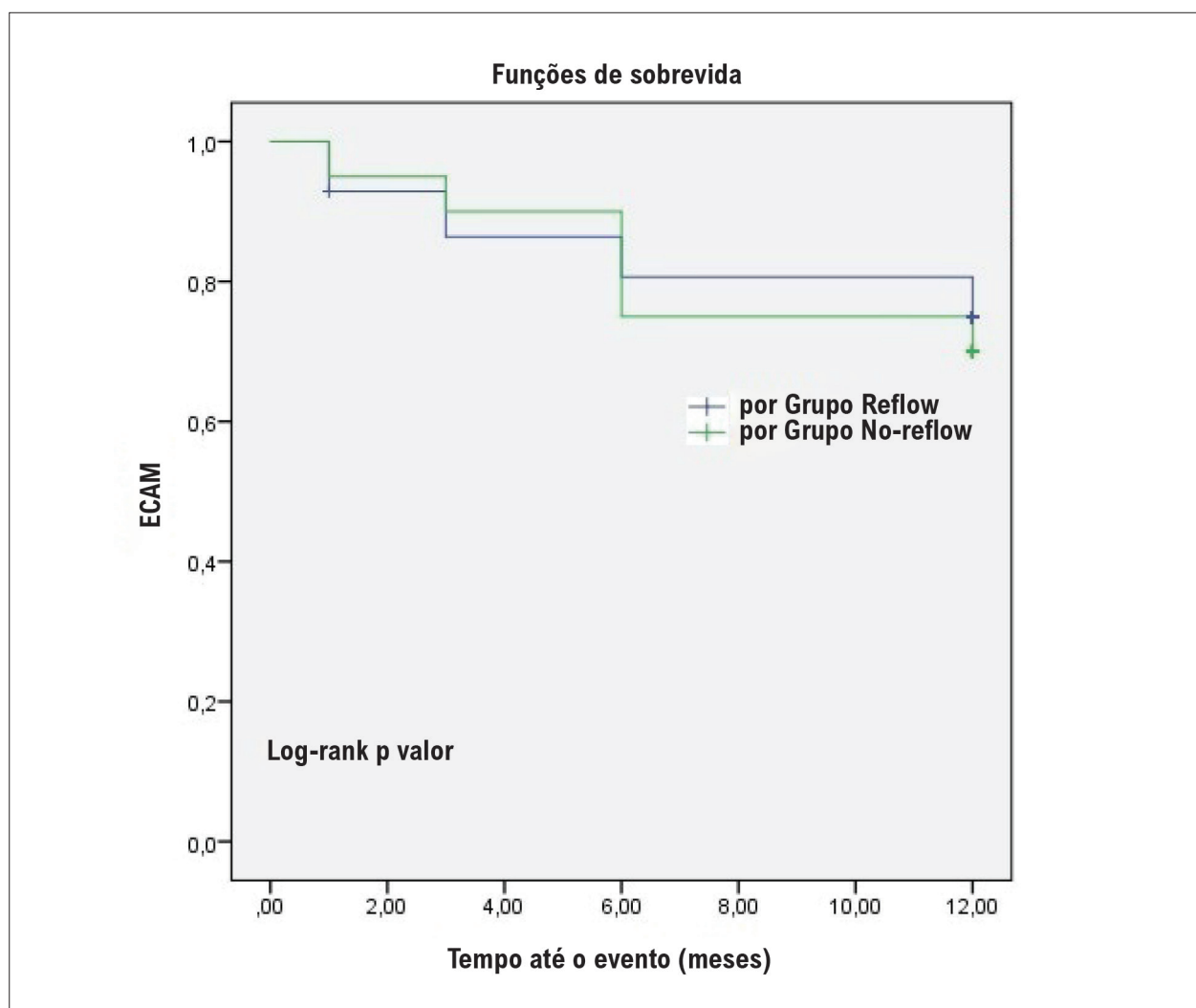


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para ECAM.

Tabela 4 – Correlações entre EuroSCORE II com parâmetros clínicos

Variável	r-valor	p-valor
Idade	0,64	<0,001
TFGe	-0,64	<0,001
Escore de Mehran	0,77	<0,001
FEVE, (%)	-0,70	<0,001
hs-PCR (mg/dL)	0,24	0,002

r: coeficiente de correlação de postos de Spearman; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; hs-PCR: proteína C reativa de alta sensibilidade.

através da ativação do receptor beta-2, que faz a mediação da vasodilatação da circulação arteriolar. Além disso, tem efeitos cronotrópicos e inotrópicos no coração.²² A epinefrina IC pode restaurar a pressão arterial normotensa nesses pacientes, uma vez que este agente estimula os receptores vasoconstritores

Tabela 5 – Preditores independentes de CNP em IAMCSST

Variável	OR	IC95%	Valor de p
KIM-1	1,199	1,07-1,343	0,002
FC	0,784	0,696-0,883	<0,001

KIM-1: molécula-1 de lesão renal; FC: frequência cardíaca; bpm: batimento por minuto; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança.

alfa.²¹ Skelding et al.,²⁴ descobriram que o aumento do fluxo coronariano devido à correção da hipotensão pode ser o outro efeito benéfico potencial da epinefrina.²² Em nosso estudo, descobrimos que a FC mais baixa estava independentemente associada ao CNP. Se a microcirculação for lenta, o CNP ocorrerá, e sugerimos que a FC mais baixa pode ser utilizada como um indicador de CNP. Além disso, os operadores devem estar cientes da FC do paciente, e um paciente com FC menor deve ser considerado um candidato ao CNP antes de iniciar a ICP. Apesar dos resultados encorajadores de nosso estudo, os

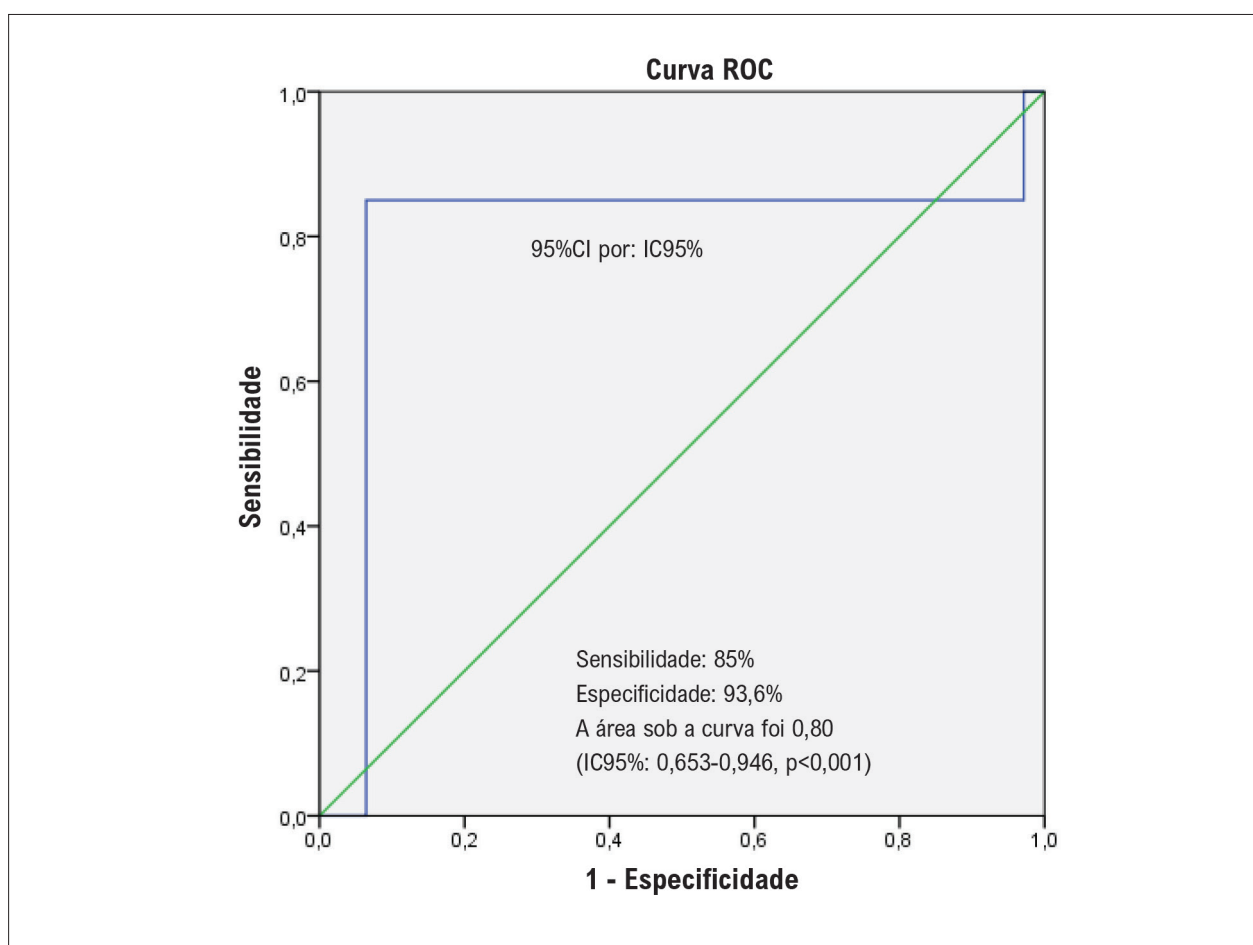


Figura 3 – Curva de análise ROC para a especificidade e sensibilidade da KIM-1 sérica.

achados de FC mais baixos devem ser explicados por grandes estudos randomizados.

O EuroSCORE II nos mostra a fragilidade e enfermidade do paciente.²³ Gül et al.,²⁴ descobriram que pacientes com IAMCSST com EuroSCORE II maior apresentavam CNP significativamente maior.²⁴ Neste estudo, no GNR, calculamos um EuroSCORE II significativamente maior, o que é consistente com a literatura. Além disso, descobrimos que idade, TFG_e, escore de Mehran, FEVE e hs-PCR foram significativamente associados ao EuroSCORE II.

A KIM-1 é eliminada no sangue e na urina e serve como um indicador de diagnóstico precoce e sensível de lesão tubular proximal em humanos quando comparada a qualquer um dos marcadores de diagnóstico convencionais, por exemplo, creatinina sérica e cistatina C ou proteinúria.⁴ Em condições normais, níveis muito baixos de KIM-1 são expressos nos túbulos renais proximais. Entretanto, no rim isquêmico, a expressão de KIM-1 está significativamente aumentada.²⁵ A KIM-1 mostrou interação com a proliferação de células T. Estudos publicados sugeriram que a KIM-1 também interage com outras proteínas pró-inflamatórias.⁴⁻²⁵ Além disso, as células T têm sido implicadas na fisiopatologia da lesão pós-isquêmica do endotélio.⁴ A estrutura proteica da KIM-1 atua

como um molécula de adesão para a superfície celular.²⁵ Portanto, especulamos que a KIM-1 pode alterar a adesão celular e modular as interações entre a célula epitelial lesada e o conteúdo luminal, que inclui cilindros, detritos e células epiteliais viáveis que foram desalojadas do endotélio intimal e podem causar o CNP. A KIM-1 pode aumentar a mobilidade e a proliferação das células epiteliais sobreviventes.²⁵ Macrófagos e linfócitos T são a principal fonte de várias citocinas e moléculas que interagem com as células endoteliais, o que leva a um agravamento das vias inflamatórias. Disfunção endotelial, inflamação e expressão aumentada desconhecida de agentes vasoativos, como moléculas de endotelina-1 e angiotensina, são os principais responsáveis pelos mecanismos fisiopatológicos.⁴⁻²⁵ A inflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão do CNP. Portanto, parece lógico combinar essas vias pró-inflamatórias para explicar os mecanismos subjacentes do CNP. A KIM-1 não somente leva à agregação de macrófagos e linfócitos T, mas também aumenta a secreção de citocinas oxidativas. O aumento de KIM-1 foi associado à inflamação sistêmica e disfunção endotelial, e foi definido como um novo marcador prognóstico baseado em inflamação na DCV.⁶ As principais ligações fisiopatológicas entre a KIM-1 e o CNP podem ser a adesão celular, disfunção endotelial e pró -inflamação.

Artigo Original

Os resultados deste estudo mostram que as concentrações séricas de KIM-1 estão positivamente associadas ao CNP. Propomos que inflamação, microembolização aterotrombótica, ativação de neutrófilos e plaquetas, que causam a liberação de radicais livres de oxigênio, enzimas proteolíticas e mediadores pró-inflamatórios que podem causar dano tecidual e endotelial, particularmente em miócitos gravemente danificados durante o IAMCSST, são os mecanismos iniciais de CNP. Esses mecanismos comuns também atuam em todos os órgãos sensíveis à isquemia, especialmente nos rins e no coração. Podemos usar a KIM-1 como um marcador prognóstico precoce do CNP. No entanto, não se determinou o mecanismo exato do KIM-1 na patogênese desse fenômeno. Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro relato na literatura que demonstra a relação entre a KIM-1 e o CNP.

Limitações

Primeiro: embora tenhamos realizado um modelo de Cox multivariado para ajustar os fatores de confusão, um viés foi inevitável, porque este foi um estudo de centro único que incluiu um tamanho de amostra relativamente pequeno. Um estudo multicêntrico envolvendo mais pacientes poderia ter resultados e dados mais significativos. Segundo: Utilizamos apenas parâmetros angiográficos na determinação do CNP, a microcirculação não foi avaliada diretamente, seja por ecocardiografia contrastada ou por ressonância magnética, para confirmar a reperfusão adequada em nível microvascular. Esses fatores são limitações de nosso estudo.

Conclusão

Em conclusão, a inflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão do CNP.

Referências

1. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002 Feb 5;105(5):656-62.
2. Tasar O, Karabay AK, Oduncu V, Kirma C. Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2019 Jun;30(4):270-6.
3. Yarlioglu M, Yalcinkaya D, Celik IE, Duran M. CHA2DS2VASc Score and Coronary No-Reflow Phenomenon. *Angiology*. 2019 May 23;3319719851698. doi: 10.1177/0003319719851698.
4. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol*. 2007 Jun;212(2):209-17.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;18(4):4.
6. Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, Tønnesen E, Jespersen B, Sørensen HT. Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: A population-based cohort study. *Crit Care*. 2014 Oct 14;18(5):492.

Portanto, altas concentrações de KIM-1, que é definida como um marcador pró-inflamatório, podem refletir e conduzir os mecanismos subjacentes ao CNP. Além disso, as concentrações séricas basais de KIM-1 e a FC mais baixa são preditores independentes de CNP em pacientes com IAMCSST, e a incidência de AVC foi significativamente maior nesses pacientes no seguimento de um ano.

Agradecimento

Agradecemos Betul Cetintulum Huyut por suas contribuições para análises estatísticas, Hifa Gulru Caglar por suas contribuições para análises bioquímicas e todos os operadores que trabalharam no laboratório de cateterismo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Obtenção de financiamento: Huyut MA; Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Huyut MA, Yamac AH.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Bezmialem Vakif University, com número de financiamento 5.2016 / 17.

Vinculação acadêmica

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

7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
8. Armstrong C, Joint National Committee. JNC8 Guidelines for the Management of Hypertension in Adults. *Am Fam Physician* 2014 Oct 1;90(7):503-4.
9. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl 1): S5-20.
10. 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;106:3143-421.
11. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):879-88.

12. Durante A, Camici PG. Novel insights into an "old" phenomenon: the no reflow. *Int J Cardiol*. 2015;187:273-80.
13. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55(21):2383-9.
14. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Feb;14(suppl 1):16-19.
15. Bakirci EM, Degirmenci H, Duman H, Inci S, Hamur H, Buyuklu M, et al. Increased epicardial adipose tissue thickness is associated with angiographic thrombus burden in the patients with non-st-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Oct;21(7):612-8.
16. Ipek G, Onuk T, Karatas MB, Gungor B, Osken A, Keskin M, et al. CHA2DS2-VASc score is a predictor of no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous intervention. *Angiology*. 2016 Oct;67(9):840-5.
17. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IWC, Diercks GFH, Fokkema ML, de Smet BJGL, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008 Jun 7;371(9628):1915-20.
18. Danzi G, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Centurini PB, Baglini R. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2004 Jul 1;94(1):35-9.
19. Hillegass WB, Dean NA, Liao L, Rhinehart RG, Myers PR. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1335-43.
20. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, Fuchs S, Paltiel O, Abu-Ful A, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J*. 2006 Nov;152(5):887. e9-14.
21. Aksu T, Guler TE, Colak A, Baysal E, Durukan M, Sen T, et al. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Feb 19;15:10.
22. Skelding KA, Goldstein JA, Mehta L, Pica MC, O'Neill WW. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Nov;57(3):305-9.
23. Capodanno D, Distasia F, Marcantoni C, Ministeri M, Zanolini L, Rastelli S, et al. EuroSCORE II versus additive and logistic EuroSCORE in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013 Aug 1;112(3):323-9.
24. Gul I, Zungur M, Aykan A, Islamlı A, Yildiz B, Bilgin M. Importance of EuroSCORE-II in the Development of Acute Ischemic Heart Failure After Acute Anterior ST Elevation Myocardial Infarction. *Koşuyolu Heart Journal*. 2016; 19(2): 71-65.
25. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Mar;286(3):F552-63.



Galectina-3 Associada a Formas Graves e Mortalidade em Longo Prazo em Pacientes com Doença de Chagas

Galectin-3 Associated with Severe Forms and Long-term Mortality in Patients with Chagas Disease

Fábio Fernandes,^{*1} Carlos Henrique Valente Moreira,^{*2} Lea Campos Oliveira,³ Marcela Souza-Basqueira,³ Barbara Maria Ianni,¹ Claudia di Lorenzo,³ Felix José Alvarez Ramires,¹ Luciano Nastari,¹ Edecio Cunha-Neto,¹ Antonio L. Ribeiro,⁴ Renato Delascio Lopes,⁵ Sheila M. Keating,⁶ Ester Cerdeira Sabino,³ Charles Mady¹

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

Instituto de Infectologia Emilio Ribas,² São Paulo, SP - Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina,³ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais - Centro de Telessaúde - Hospital das Clínicas,⁴ Belo Horizonte, MG - Brasil

Duke University Hospital,⁵ Durham, North Carolina - EUA

Blood Systems Research Institute,⁶ San Francisco, Califórnia - EUA

* Ambos os autores contribuíram igualmente como primeiro autor.

Resumo

Fundamento: As características histopatológicas da doença de Chagas (DCC) são: presença de miocardite, destruição das fibras cardíacas e fibrose miocárdica. A Galectina-3 (Gal-3) é um biomarcador envolvido no mecanismo de fibrose e inflamação que pode ser útil para a estratificação de indivíduos com DCC por risco.

Objetivos: Nosso objetivo foi avaliar se níveis elevados de Gal-3 estão associados a formas graves de cardiomiopatia chagásica (CC) e são preditivos de mortalidade.

Métodos: Estudamos doadores de sangue (DS) positivos para anti-*T. cruzi*: não-CC-DS (187 DS sem CC com eletrocardiograma [ECG] e fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE] normais); CC-Não-Dis-DS (46 DS com CC e apresentando ECG anormal, mas FEVE normal); e 153 controles negativos correspondentes. Esta amostra foi composta por 97 pacientes com CC grave (CC-Dis). Usamos as correlações de Kruskal-Wallis e Spearman para testar a hipótese de associações, assumindo um p bicaudal <0,05 como significativo.

Resultados: O nível de Gal-3 foi de 12,3 ng/mL para não-CC-DS, 12,0 ng/mL para CC-Não-Dis-DS, 13,8 ng/mL para controles e 15,4 ng/mL para CC-Dis. FEVE <50 foi associada a níveis mais elevados de Gal-3 (p=0,0001). Em nosso modelo de regressão linear ajustado, encontramos associação entre os níveis de Gal-3 e os parâmetros do ecocardiograma em indivíduos positivos para *T. cruzi*. Nos pacientes CC-Dis, encontramos uma associação significativa de níveis mais elevados de Gal-3 (≥15,3 ng/mL) e morte ou transplante cardíaco em acompanhamento de cinco anos (Hazard ratio – HR 3,11; IC95% 1,21– 8,04; p=0,019).

Conclusões: Em pacientes com CC, níveis mais elevados de Gal-3 estiveram significativamente associados a formas graves da doença e maior taxa de mortalidade em longo prazo, o que significa que pode ser um meio efetivo para identificar pacientes de alto risco. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):248-256)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Mortalidade; Galectina 3; Biomarcadores; Eletrocardiografia/métodos; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

Background: The histopathological characteristics of Chagas disease (ChD) are: presence of myocarditis, destruction of heart fibers, and myocardial fibrosis. Galectin-3 (Gal-3) is a biomarker involved in the mechanism of fibrosis and inflammation that may be useful for risk stratification of individuals with ChD.

Objectives: We sought to evaluate whether high Gal-3 levels are associated with severe forms of Chagas cardiomyopathy (CC) and whether they are predictive of mortality.

Correspondência: Fábio Fernandes •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração - Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 02/07/2019, revisado em 29/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190403>

Methods: We studied anti-*T. cruzi* positive blood donors (BD): Non-CC-BD (187 BD without CC with normal electrocardiogram [ECG] and left ventricular ejection fraction [LVEF]); CC-Non-Dys-BD (46 BD with CC with abnormal ECG but normal LVEF); and 153 matched serum-negative controls. This cohort was composed of 97 patients with severe CC (CC-Dys). We used Kruskal-Wallis and Spearman's correlation to test hypothesis of associations, assuming a two-tailed $p < 0.05$ as significant.

Results: The Gal-3 level was 12.3 ng/mL for Non-CC-BD, 12.0 ng/mL for CC-Non-Dys-BD, 13.8 ng/mL for controls, and 15.4 ng/mL for CC-Dys. LVEF < 50 was associated with higher Gal-3 levels ($p = 0.0001$). In our linear regression adjusted model, we found association between Gal-3 levels and echocardiogram parameters in *T. cruzi*-seropositive subjects. In CC-Dys patients, we found a significant association of higher Gal-3 levels (≥ 15.3 ng/mL) and subsequent death or heart transplantation in a 5-year follow-up (Hazard ratio – HR 3.11; 95%CI 1.21–8.04; $p = 0.019$).

Conclusions: In ChD patients, higher Gal-3 levels were significantly associated with severe forms of the disease and more long-term mortality, which means it may be a useful means to identify high-risk patients. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):248-256)

Keywords: Chagas Disease; Chagas, Cardiomyopathy; Mortality; Galectin-3; Biomarkers; Electrocardiography/methods; Heart Failure.

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

Introdução

A cardiomiopatia chagásica (CC), uma das principais causas de cardiopatia e morte na América Latina, tem um prognóstico ruim em comparação às cardiomiopatias não inflamatórias.¹

O curso natural da doença de Chagas (DCC) envolve uma fase aguda, seguida da fase crônica. Ainda não se sabe, entretanto, quais pacientes têm maior probabilidade de progredir para as formas graves. Lesão direta pelo parasita, inflamação desencadeada pelo sistema imunológico e disfunção autonômica são fatores importantes na patogênese da CC. Quando o tecido cardíaco sofre lesão, a fibrose de substituição parece ser uma causa de desorganização estrutural e geométrica, e prejuízo funcional do coração.²

A galectina-3 (Gal-3) é secretada por macrófagos ativados e está envolvida na fibrogênese da insuficiência cardíaca (IC). Tal biomarcador foi recentemente associado ao desenvolvimento de IC e mortalidade. Em um modelo experimental de DCC, a Gal-3 promoveu infiltração celular no coração e fibrose.^{3,4}

A falta de um bom marcador de infecção ativa ou CC incipiente torna o desenvolvimento de novos tratamentos nessa população um desafio. O uso de biomarcadores que podem prever com precisão os resultados clínicos na CC teria o potencial de orientar a terapia, identificando pacientes com maior risco e que necessitariam de intervenção mais precoce, intensiva e personalizada.⁵

O objetivo do nosso estudo foi avaliar se níveis elevados de Gal-3 estão associados a formas graves da CC e se trata-se de um fator preditivo de mortalidade ou necessidade de transplante cardíaco.

Métodos

Desenho do Estudo

As amostras foram coletadas durante o *Retrovirus Epidemiology Donor Study-II* (REDS-II),⁶ um estudo retrospectivo em que doadores de sangue (DS) soropositivos para *T. cruzi* foram identificados por triagem em bancos de sangue em 1996-2002 (233 da cidade de São Paulo), além de 153 doadores-controle soronegativo (pareados por ano de doação, idade e sexo). A amostra foi composta por 97

casos de CC previamente diagnosticados pelo Instituto do Coração (INCOR) da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. De julho de 2008 a outubro de 2010, indivíduos recrutados (pacientes DS e com CC) preencheram questionários de saúde e passaram por avaliações médicas, incluindo eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma (ECO) e flebotomia com processamento e criopreservação de amostras para subseqüentes análises cegas em lote de marcadores cardíacos, reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de *T. cruzi* e outros biomarcadores (ver abaixo).

Primeiro, realizamos um estudo transversal em que participantes positivos para *T. cruzi* preencheram um questionário e passaram por uma avaliação médica (parâmetros laboratoriais, ECG e ECO), resultando em grupos estratificados pelo status da CC. Em seguida, foi realizado um estudo de coorte longitudinal, no qual 97 pacientes soropositivos para *T. cruzi*, portadores de formas crônicas e mais graves de CC, foram acompanhados em um serviço ambulatorial do INCOR, onde havia dados sobre “tempo até o evento”.

Todas as amostras de sangue foram coletadas em tubos de EDTA e de soro, processadas para detecção do parasita ou submetidas à centrifugação e divididas em alíquotas. Todas as amostras foram congeladas no Brasil a -20°C até o envio ao Laboratório Central REDS-II (*Blood Systems Research Institute*, San Francisco, CA) em gelo seco e mantidas a -70°C .

Foram criados quatro grupos: um grupo controle soronegativo e três grupos soropositivos para *T. cruzi*: DS sem cardiomiopatia, apresentando ECG normal e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) (Não-CC-DS); DS com CC e apresentando anormalidades no ECG, mas função sistólica normal (CC-Não-Dis-DS); e participantes com CC e disfunção ventricular esquerda (CC-Dis). A disfunção foi definida como FEVE $< 50\%$ identificada no ECO.

Os dados relativos à análise de tempo até o evento estavam disponíveis apenas para os indivíduos do grupo CC-Dis. De julho a setembro de 2015, procedemos com a análise do prontuário e ligações para os pacientes com CC-Dis para monitorar eventos e anotar as respectivas datas.

Os comitês de ética locais aprovaram o protocolo do estudo e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Artigo Original

Procedimentos PCR

Coletamos de cada participante 20 mL de sangue anticoagulado com EDTA que foram imediatamente misturados com igual volume de solução de cloridrato de guanidina 6M/EDTA -0,2 M. O teste de PCR em tempo real de captura de alvo utilizado neste estudo foi desenvolvido com base no método PCR descrito por Virreira et al.,⁷ visando o DNA do minicírculo mitocondrial do cinetoplasto *T. cruzi*. A extração do DNA foi aprimorada com uma etapa de captura do alvo usando esferas magnéticas revestidas com um oligonucleotídeo de captura 20-mer específico para *T. cruzi*.

Medidas Cardíacas

Foram registrados ECGs de repouso de 12 derivações (eletrocardiógrafo General Electric MAC 1200; GE Healthcare, Waukesha, WI).^{8,9}

Os ecocardiogramas foram realizados em aparelho de ultrassom Sequoia™ 512 (Acuson, Mountain View, CA), de acordo com as diretrizes da American Society of Echocardiography.^{10,11} Os estudos foram gravados em formato digital e todas as medidas foram feitas em loops digitais, em uma estação de análise offline Digisonics (software versão 3.2; Digisonics, Houston, TX) no laboratório de ecocardiografia do departamento cardiovascular, no *National Heart, Lung, and Blood Institute* (Bethesda, MD).¹²

Biomarcadores Solúveis

Biomarcadores associados à infecção por *T. cruzi* foram descritos anteriormente.¹² Amostras de plasma foram testadas usando kits Milliplex (Millipore) com grânulos revestidos de anticorpo para detecção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) 6 (IL-6), IL-8, IL-10 e interferon gama (IFN γ). Curvas e amostras-padrão foram testadas em duplicata. Os resultados foram adquiridos em um analisador Labscan 200 (Luminex) usando o software gerenciador Bio-Plex v6.1 (Bio-Rad). O IFN- esteve, na maioria dos casos, abaixo do limiar de detecção (57%).

As concentrações de peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e troponina foram medidas em testes aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) no Sistema VITROS (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ).

Os níveis plasmáticos de Gal-3 foram determinados por um teste de fluorescência ligada à enzima e medidos em um sistema BioMerieux Vidas 30 (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Lyon, França), seguindo as recomendações do fabricante.

Análise Estatística

A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram: idade, níveis de Gal-3, fração de ejeção e outros biomarcadores cardíacos e inflamatórios, todos expressos em mediana e intervalo interquartil. As diferenças entre os grupos quanto às variáveis foram comparadas com o teste de Kruskal-Wallis, enquanto o teste do qui-quadrado ou de Fisher e a regressão logística foram usados para avaliar

o tipo e a distribuição das variáveis. As classificações na análise de variância de um critério e análise post-hoc foram feitas por meio do teste de Dunn para avaliar as diferenças de valores medianos entre os grupos com ajuste de Bonferroni para comparações múltiplas. As correlações foram analisadas pela correlação de Spearman, reportando-se valores de p.

Curvas de características de operação do receptor (curva ROC) foram criadas para as variáveis Gal-3 e NT-proBNP para otimizar a definição do ponto de corte que melhor discriminaria o evento durante o acompanhamento, e foi identificada uma área sob a curva ROC (AUC). Ambas foram comparadas pelos testes DeLong e qui-quadrado.

Para a análise de tempo até o evento, o grupo CC-Dis foi dividido em dois perfis em relação aos valores de corte para Gal-3 e NT-proBNP: Gal-3 ou NT-proBNP baixos ($\leq$ valor de corte) e Gal-3 ou NT-proBNP altos ($\geq$ valor de corte). A incidência de eventos cumulativos nos estratos Gal-3 e NT-proBNP e o valor aditivo de Gal-3 em relação ao NT-proBNP foram analisados por um método semelhante a Kaplan-Meier, seguido do teste log-rank.

Modelos de regressão de risco proporcional de Cox bivariados e multivariados foram construídos para avaliar a associação dos valores de Gal-3 e NT-proBNP (abaixo versus acima ou igual ao valor de corte) com incidentes e eventos. Os modelos foram ajustados para sexo, idade, creatinina sérica, classificação da New York Heart Association (NYHA) e FEVE; Intervalos de confiança de 95% (IC) foram usados para representar a associação de cada marcador com os eventos no modelo final de risco proporcional de Cox ajustado. A sensibilidade foi analisada usando os valores de Gal-3 e NT-proBNP como variáveis contínuas. Valor de $p < 0,05$ bicaudal foi considerado significativo.

Todos os gráficos e análises estatísticas foram feitos no software Stata (versão 13.0, Stata Corp., College Station, TX).

Resultados

Dos 570 participantes originais do REDS-II, 483 tinham amostras disponíveis para o teste Gal-3; 153 eram negativos para *T. cruzi* e os demais foram classificados em três grupos: 187 Não-CC-DS apresentando ECG e FEVE normais; 46 CC-não-Dis; e 97 CC-Dis (Figura 1).

Características Clínicas e Biomarcadores dos Pacientes

As características demográficas e clínicas estão descritas na Tabela 1. Os níveis de Gal-3 estavam mais altos nos pacientes do grupo CC-Dis, em comparação com outros grupos clínicos. Níveis mais elevados de Gal-3 também foram observados nos controles quando comparados aos não-CC-DS. Não observamos diferenças significativas nos níveis de Gal-3 entre Não-CC-DS e CC-não-Dis-DS, ou entre CC-não-Dis-DS e controles. Marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10), bem como biomarcadores associados à disfunção ou dano cardíaco

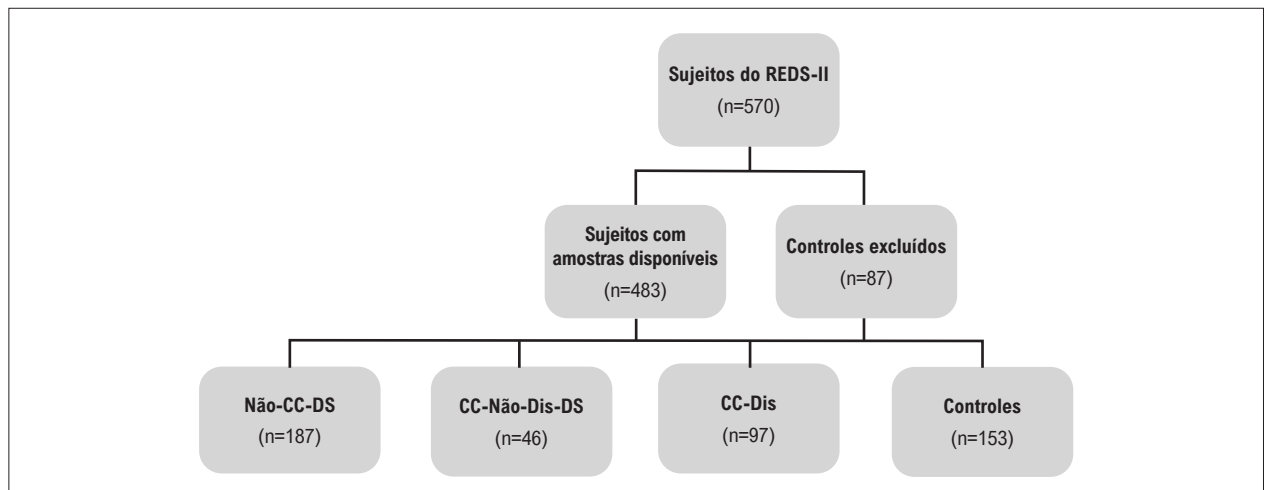


Figura 1 – Fluxograma de inclusão.

CC: cardiomiopatia chagásica; Não-CC-DS: doadores de sangue com sorologia positiva para *T. cruzi* e sem cardiomiopatia, apresentando eletrocardiograma (ECG) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normais; CC-Não-Dis-DS: doadores de sangue com sorologia positiva para *T. cruzi* apresentando anormalidades no ECG e FEVE normal em repouso; CC-Dis: pacientes com sorologia positiva para *T. cruzi* e CC, com disfunção ventricular esquerda.

Tabela 1 – Achados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos

	Não-CC-DS n=187 (38,6%)	CC-não-Dis-DS n=46 (9,5%)	CC-Dis n=97 (20,2%)	Controles n=153 (31,6%)	valor de p
Idade (anos)	49 [41-58]	50 [44-59]	48,5 [43-54]	48 [42-55]	0,20
Masculino, n (%)	110 (58,8)	29 (63)	59 (60,2)	89 (58,2)	0,39
Fração de ejeção (%)	63 [60-65]	60 [55-65]	30 [20-40]	64 [60-65]	<0,001*
Biomarcadores cardíacos					
Galectina-3 (ng/mL)	12,3 [10-15,4]	12,0 [9,5-14,9]	15,4 [11,8-19,8]	13,8 [11,2-16,2]	<0,001†
NT-proBNP (pg/mL)	40,6 [23,6-66,8]	59 [35,0-109,1]	748 [379,20-2223,41]	27,5 [19,3-48,1]	<0,001‡
Troponina	0,012 [0,01-0,012]	0,012 [0,012-0,015]	0,021 [0,12-0,03]	0,012 [0,012-0,012]	<0,001§
Marcadores inflamatórios					
TNF-α	2,94 [1,64-4,59]	3,02 [1,25-4,69]	3,65 [2,57-5,52]	2,84 [1,62-3,91]	0,002*
IL-6	0,69 [0,32-1,63]	0,77 [0,32-1,8]	1,60 [0,64-3,13]	1,14 [0,32-1,7]	<0,001**
IL-8	1,61 [0,95-2,79]	1,53 [0,99-2,5]	2,23 [1,38-3,2]	1,44 [0,95-2,54]	0,003††
IL-10	1,28 [0,32-4]	2,02 [0,32-4,11]	4,37 [1,62-8,06]	1,22 [0,32-3,35]	<0,001††
IFN-γ	0,32 [0,32-0,64]	0,32 [0,32-0,84]	0,32 [0,32-1,07]	0,32 [0,32-0,39]	0,06
Carga parasitária					
Estimativa do parasita por 20mL	0,05 [0-2,5]	0,68 [0,03-5,47]	1,77 [0,16-5]	-	<0,001§§

Valores de p foram reportados para os testes de hipótese post-hoc de Kruskal-Wallis e Dunn.

Mediana [intervalo interquartil] reportada para todos os biomarcadores testados. Não-CC-DS, doadores de sangue sem cardiomiopatia chagásica; CC-Não-Dis-DS, doadores de sangue com cardiomiopatia chagásica; CC-Dis, pacientes com cardiomiopatia chagásica e disfunção cardíaca; NT-proBNP, N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; IFN, interferon.

* Diferença estatisticamente significativa nos níveis de fração de ejeção entre Não-CC-DS/CC-Dis ($p<0,001$); CC-Não-Dis-DS/CC-Dis ($p<0,001$); CC-Não-Dis-DS/controles ($p=0,042$); CC-Dis/controles ($p<0,001$).

† Diferença estatisticamente significativa nos níveis de Gal-3 entre Não-CC-DS/CC-Dis ($p<0,001$); Não-CC-DS/controles ($p=0,010$); CC-Não-Dis-DS/CC-Dis ($p<0,001$); CC-Dis/controles ($p=0,028$).

‡ Diferença estatisticamente significativa nos níveis de NT-proBNP entre Não-CC-DS/CC-Dis ($p<0,001$); Não-CC-DS/controles ($p=0,004$); CC-Não-Dis-DS/CC-Dis ($p<0,001$); CC-Não-Dis-DS/controles ($p<0,001$); CC-Dis/controles ($p<0,001$).

§ Diferença estatisticamente significativa nos níveis de troponina entre Não-CC-DS/CC-Dis ($p=0,024$); Não-CC-DS/CC-controles ($p<0,001$); CC-Não-Dis-DS/CC-Dis ($p<0,001$); CC-Não-Dis-DS/controles ($p<0,001$); CC-Dis/controles ($p<0,001$).

Diferença estatisticamente significativa nos níveis de TNF-α entre Não-CC-DS/CC-Dis ($p=0,019$); CC-Dis/controles ($p<0,001$).

** Diferença estatisticamente significativa nos níveis de IL-6 entre Não-CC-DS/CC-Dis ($p<0,001$); CC-Não-Dis-DS/CC-Dis ($p=0,032$); CC-Dis/controles ($p=0,004$).

†† Diferença estatisticamente significativa nos níveis de IL-8 entre Não-CC-DS/CC-Dis ($p=0,016$); CC-Não-Dis-DS/CC-Dis ($p=0,039$); CC-Dis/controles ($p=0,001$).

‡‡ Diferença estatisticamente significativa nos níveis de IL-10 entre Não-CC-DS/CC-Dis ($p<0,001$); CC-Não-Dis-DS/CC-Dis ($p=0,001$); CC-Dis/controles ($p<0,001$).

§§ Diferença estatisticamente significativa na estimativa do parasita por 20mL entre Não-CC-DS/CC-Dis ($p=0,011$); Não-CC-DS/controles ($p<0,001$).

Artigo Original

(NT-proBNP e troponina) estavam elevados em pacientes com CC-Dis em comparação aos outros grupos (Tabela 1).

A PCR positiva para *T. cruzi* indicou diferença estatisticamente significativa entre os grupos Não-CC-DS e CC: CC-Não-Dis-DS ($p=0,010$) e CC-Dis. Por outro lado, não foi observada diferença na parasitemia ao comparar os grupos CC-Não-Dis-DS e CC-Dis (Tabela 1). Também não encontramos diferença significativa em pacientes com CC-Dis entre a PCR para *T. cruzi* e a ocorrência do evento. Nenhuma associação significativa entre PCR para *T. cruzi* e Gal-3 foi encontrada.

A correlação de Spearman foi aplicada entre os indivíduos infectados por *T. cruzi*, para avaliar a relação entre Gal-3 e biomarcadores cardíacos, mediadores inflamatórios e carga parasitária. Houve uma correlação fraca para TNF- α ($rs=0,25$, $p<0,001$) e IL-8 ($rs=0,22$, $p<0,001$). Nenhuma associação entre Gal-3 e troponina, NT-proBNP, IL-6, IL-10, IFN γ , ou com carga parasitária foi observada.

O ecocardiograma foi realizado, correlação de Spearman, para verificar qualquer relação entre os níveis de Gal-3 e parâmetros ecocardiográficos em pacientes infectados por *T. cruzi*. Nenhuma correlação estatisticamente significativa moderada ou forte foi encontrada entre os níveis de Gal-3 e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) ($rs=0,09$, $p=0,07$), dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo (DSFVE) ($rs=0,11$, $p=0,03$), FEVE ($rs=-0,16$, $p=0,001$), diâmetro do átrio esquerdo ($rs=0,11$, $p=0,02$), volume atrial esquerdo indexado à área de superfície corporal ($rs=0,09$, $p=0,18$), área do átrio direito ($rs=0,032$, $p=0,53$) e relação E/e' septal ($rs=0,135$, $p=0,009$).

Sobrevivência e Análise de Risco

Os dados sobre tempo até o evento estavam disponíveis para 97 pacientes, com seguimento médio de $51,2 \pm 10,8$ meses e mediana de 58 meses (variação: 8 a 60 meses). Foram observados eventos em 28 pacientes (29%): três (10,8%) transplantes cardíacos e 25 (89,2%) óbitos por todas as causas. Entre os pacientes envolvidos em eventos, as concentrações médias de Gal-3 e NT-pro-BNP foram significativamente maiores, enquanto a fração de ejeção foi significativamente menor. Idade, sexo, classe NYHA>I, fração de ejeção na ecocardiografia e dados laboratoriais de pacientes com evento relatado estão na Tabela 2.

O valor de corte da Gal-3 ($<15,3$ ng/mL) pela curva ROC foi usado para dividir os indivíduos CC-Dis em dois estratos (níveis baixo e alto), assim como o valor de corte de NT-proBNP (<1278 pg/mL). A curva ROC identificou o potencial de se alcançar um evento. Embora a AUC do NT-proBNP fosse maior do que a AUC da Gal-3, não houve diferenças ($p=0,22$).

Após o ajuste para sexo, idade, função renal, classe funcional da NYHA> I e FEVE, encontramos uma associação significativa de níveis mais elevados de Gal-3 com eventos subsequentes em acompanhamento de cinco anos (Tabela 3 e Figura 2). Além disso, o risco de eventos também aumentou à medida que os níveis de NT-proBNP aumentaram (Tabela 3). Resultados semelhantes foram observados quando Gal-3 e NT-proBNP (por aumento de 100 unidades) foram analisados como variáveis contínuas (Apêndice).

Entre os pacientes que apresentam níveis mais elevados de Gal-3, houve diferenças nos eventos quando dicotomizados com ambos os estratos de NT-proBNP: os pacientes com níveis de NT-proBNP adicionalmente elevados tiveram probabilidade maior de evento do que os pacientes com NT-proBNP baixo. Além disso, os pacientes nos estratos de Gal-3 mais baixos, quando

Tabela 2 – Informações demográficas e laboratoriais dos pacientes com CC-Dis segundo óbito ou transplante cardíaco

	Sem eventos (n=69)	Eventos (n=28)	valor de p
Idade (anos)	49 [42-54]	47,5 [44,5-52]	0,96
Masculino, n (%)	42 (61%)	16 (57%)	0,73
Creatinina (mg/dL)	1,01 [0,85-1,14]	1,14 [0,87-1,23]	0,06
Fração de ejeção (%)	35 [25-40]	20 [20-30]	0,001
NYHA >1	29	20	0,009
Galectina-3 (ng/mL)	14,4 [10,9-19,1]	18,5 [14,7-23,4]	0,005
Baixo	39	7	
Alto	30	21	
NT-proBNP (pg/mL)	542 [281-1337]	2643 [1047-4771]	
Baixo	50	7	<0,001
Alto	19	21	
Estimativa parasitária*	1,77 [0,19-4,2]	1,25 [0,16-12,61]	0,08

Mediana [25º, 75º percentil] por morte ou transplante de coração como resultado. CC-Dis: pacientes com sorologia positiva para *T. cruzi* e CC com disfunção ventricular esquerda; NT-proBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; NYHA: New York Heart Association. Galectina-3 baixa = $<15,3$ ng/mL; NT-proBNP baixo = <1278 pg/mL. *Carga parasitária por 20mL.

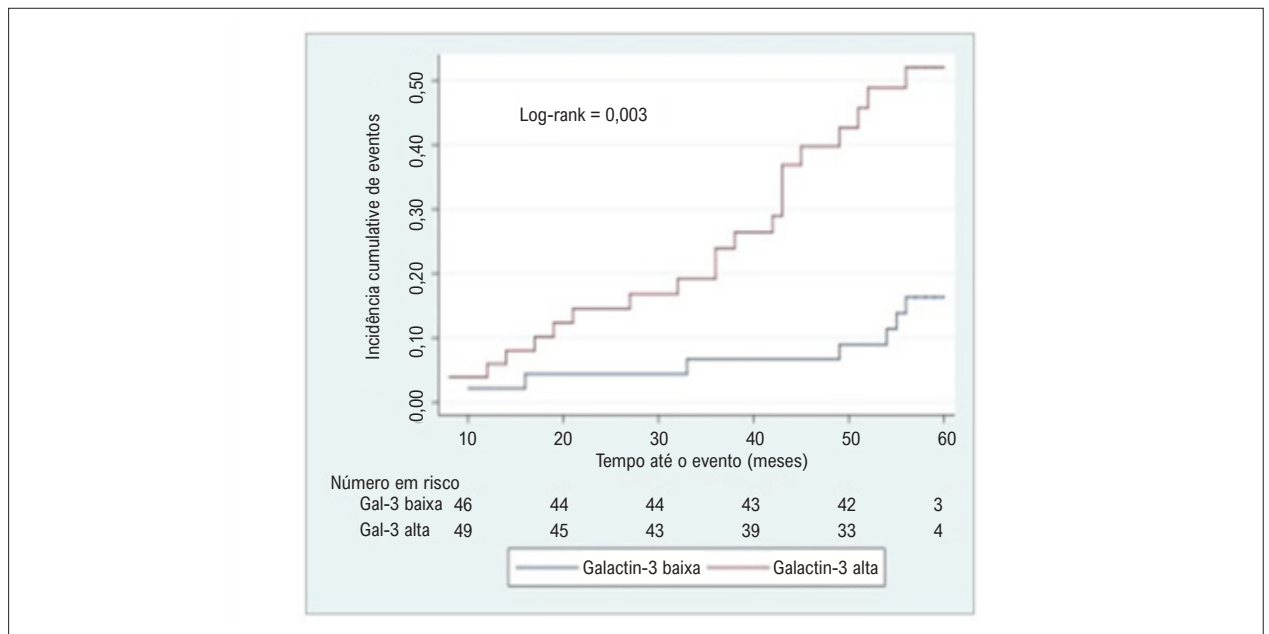


Figura 2 – Curvas de tempo até o evento entre os níveis de Gal-3. Curvas de tempo até o evento entre níveis estratificados de Gal-3 em CC-Dis. Valor de corte: Gal-3 <15,3 ng/mL.

Tabela 3 – Associação entre galectina-3 e morte ou transplante cardíaco no subgrupo CC-Dis, analisada por meio de modelos de regressão Cox e curva ROC, ambos brutos e ajustados para idade, sexo, nível de creatinina sérica, classe funcional NYHA>I e LVEF, e usando Galectina-3 e NT-proBNP como variáveis categóricas

	Modelo bruto				Modelo ajustado	
	AUC	Valor de corte	Nível de corte	p	RR (IC95%)	p
Galectina-3 (ng/mL)	0,71	15,3	Baixo	0,007	3,27 (1,39-7,71)	0,04
			Alto			
NT-proBNP (pg/mL)	0,80	1278	Baixo	<0,001	5,69 (2,41-13,42)	0,02
			Alto			

AUC: área sob a curva ROC; IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NT-proBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; NYHA: New York Heart Association; ROC: curva característica de operação do receptor.

dicotomizados pelos níveis de NT-proBNP, foram mais propensos a qualquer evento quando o NT-proBNP era mais alto (Figura 3).

Pacientes nos estratos mais altos de Gal-3 e NT-proBNP tiveram um risco 11 a 16 vezes maior de evento em comparação com pacientes com os níveis de biomarcadores mais baixos (RR não ajustado, 16,22; IC95%: 3,71-70,83; $p < 0,001$; RR ajustada, 11,39; IC95%: 1,97-65,76; $p = 0,007$). Indivíduos com Gal-3 baixa e NT-proBNP baixo tiveram as taxas de eventos mais baixas.

Discussão

Níveis aumentados de Gal-3 foi um fator significativamente associado a formas graves de DCC e preditivo de morbidade/mortalidade subsequente.

Gal-3 é um biomarcador emergente que modula vários processos fisiológicos que contribuem para a IC, inflamação e

fibrose.¹³⁻¹⁵ A inflamação é um pré-requisito para a recuperação do tecido e formação de cicatriz,¹⁶ e a Gal-3 teve um papel importante como mediador em infecções parasitárias, virais^{14,17} e bacterianas revelado.¹⁸ Na DCC, estudos experimentais mostraram que a Gal-3 tem expressão regulada positivamente após a infecção por *T. cruzi* em células dendríticas, células B^{19,20} e macrófagos CD68+. Os macrófagos CD68+ representam 50% do infiltrado de células mononucleares em corações com CC.²¹

O *T. cruzi* e vários mecanismos imunomediados têm um envolvimento direto na CC. Estudos anteriores reportaram que a Gal-3 se liga ao 45KD, aumentando sua adesão à matriz extracelular e até mesmo sua entrada nas células. Outros estudos já demonstraram a importância da Gal-3 no processo inicial de infecção pelo *T. cruzi*, pois ela permite que o parasita se acumule na matriz extracelular antes de invadir as células hospedeiras.^{22,23}

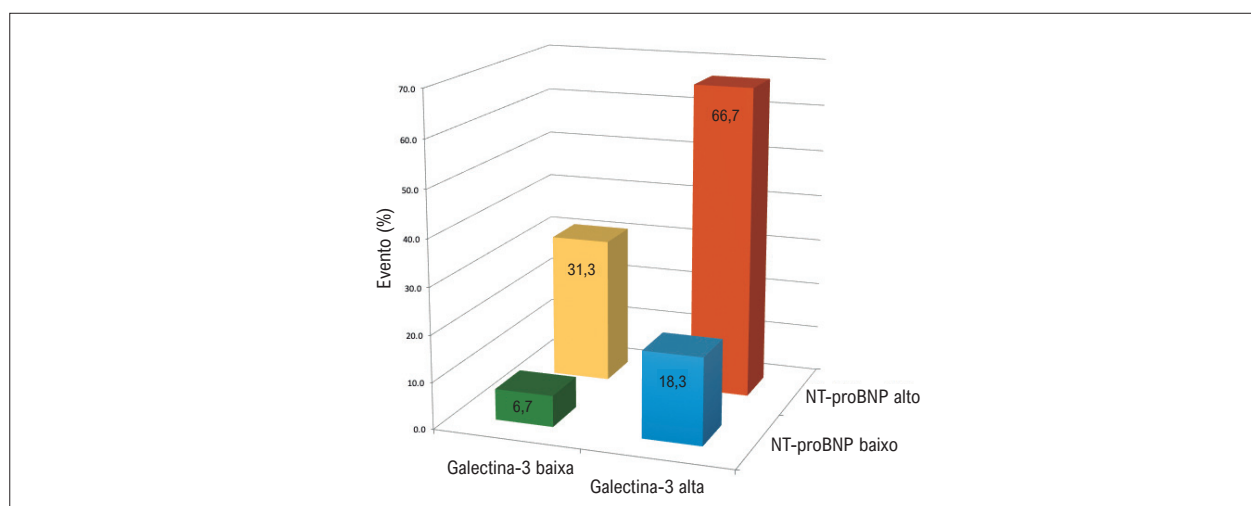


Figura 3 – Taxas de eventos em 5 anos em função das concentrações de Gal-3 e NT-proBNP entre pacientes com CC. A porcentagem de pacientes que experimentaram algum evento é mostrada para cada grupo. Gal-3 baixa: valores <15,3 ng/mL; Gal-3 alta: valores ≥15,3 ng/mL; NT-proBNP baixo: valores <1.278 pg/mL; NT-proBNP alto: valores ≥1.278 pg/mL.

Um modelo experimental de infecção aguda por *T. cruzi* mostrou que a indução de miocardite estava associada à suprarregulação de Col I, Gal-3, IFN- e IL-13.²¹ A Gal-3 foi detectada principalmente em células intersticiais e em níveis mais altos em áreas fibróticas. Nas áreas de fibrose miocárdica, a intensidade da miocardite e o remodelamento extracelular significativo da matriz foram correlacionados com a presença de Col I e Gal-3. Além disso, os miofibroblastos podem induzir a fibrose, que resulta em rigidez miocárdica e disfunção cardíaca. É importante ressaltar que os miofibroblastos também são uma fonte significativa de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- e IL-1, que têm um conhecido efeito deletério no miocárdio. No entanto, não encontramos nenhuma associação significativa entre Gal-3 e marcadores inflamatórios.

Sabino et al.,²⁴ compararam a detecção do DNA do *T. cruzi* com marcadores clínicos e laboratoriais conhecidos de gravidade da CC e observaram que a presença de parasitemia estava associada a marcadores de progressão da doença, como duração do intervalo QRS e QT, menor FEVE e elevação de níveis de troponina e NT-proBNP. Observou-se, também, que a detecção do DNA do *T. cruzi* foi significativamente maior nos pacientes com cardiomiopatia em comparação ao grupo Não-CC-DS; entretanto, a PCR para *T. cruzi* não se correlacionou com a Gal-3. Também não houve diferença significativa na detecção do DNA do *T. cruzi* entre pacientes com CC com e sem disfunção, nem entre pacientes com CC que experimentaram ou não eventos. Assim, em nosso estudo, o parasitismo foi um marcador de alterações típicas da cardiomiopatia no ECG, mas não da gravidade da doença ou do prognóstico clínico.

De Boer et al.,²⁵ sugeriram que a Gal-3 provavelmente representa um fenótipo único de alto risco para o desenvolvimento e progressão de IC ou outras doenças cardiovasculares. Elevações crônicas da Gal-3 induzem

fibrogênese ativa e podem provocar remodelação cardíaca patológica. De Boer et al.²⁵ também levantaram a hipótese de que pacientes com esse fenótipo de superexpressão de Gal-3 são mais propensos a ter uma via “fibrogênica” para a remodelação cardíaca. Em nosso estudo, níveis elevados de Gal-3 foram associados à forma mais grave de cardiomiopatia, mas sem uma forte associação com parâmetros ecocardiográficos. Assim, os níveis de Gal-3 definiram uma população com doença mais grave, caracterizada por disfunção ventricular sistólica e diastólica esquerda, maior diâmetro diastólico esquerdo e direito e níveis elevados de NT-proBNP e troponina.

Echeverria et al.,²⁶ examinaram o valor diagnóstico de um painel de biomarcadores para distinguir a gravidade da CC e não encontraram associações entre os níveis de sT2 e Gal-3. No entanto, a amostra era pequena e não incluiu pacientes com estágio A (*T. cruzi* positivo, mas ECG e ecocardiografia normais), o que poderia ter permitido uma análise do papel dos biomarcadores em pacientes assintomáticos, já que eles também não fornecem qualquer informação prognóstica de Gal-3.

Encontramos níveis de Gal-3 mais elevados no grupo controle em comparação ao grupo Não-CC-DS. No entanto, os valores foram menores em comparação ao grupo CC-Dis. Sabe-se, desde os estudos pioneiros de Carlos Chagas,²⁷ que até 60% dos pacientes infectados não apresentam evidências que sugiram envolvimento cardiovascular ou gastrointestinal. Acredita-se que esses indivíduos tenham a forma denominada “indeterminada”, definida em nosso estudo como Não-CC-DS. Como resultado, a sobrevida nesse grupo de pacientes parece ser comparável à da população geral. Nossos resultados mostraram baixos níveis de Gal-3 neste grupo, o que suporta este conceito.

O fenótipo da galectina-3 é um fator importante no início e progressão da IC. Sabe-se que pacientes com IC com baixos níveis de Gal-3 têm progressão lenta e resultados melhores do

que pacientes com IC e altos níveis de Gal-3.^{25,28} Mostrou-se que a Gal-3 pode prever o desenvolvimento de mortalidade por todas as causas e IC na população geral,²⁸ além de ser usada para definir e identificar pacientes com IC em risco muito baixo de mortalidade em 30 e 180 dias, e de reinternações por IC após um episódio agudo.²⁹ Uma metanálise feita por Chen et al.³⁰ relatou a Gal-3 sérica como fator preditor de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em pacientes com IC.³⁰

O achado mais surpreendente de nosso estudo foi a relação entre a Gal-3 e o risco de eventos entre pacientes com CC. Como Gal-3 e NT-proBNP foram preditores independentes de eventos adversos, também mostramos que o aumento de ambos os marcadores estava associado às taxas mais altas de morte ou transplante cardíaco em pacientes com CC.

Limitações do Estudo

Este foi um estudo realizado em um único centro, com uma amostra relativamente pequena. Além disso, fizemos apenas uma medida pontual de Gal-3 e NT-proBNP e, portanto, não avaliamos mudanças dinâmicas nesses biomarcadores ao longo do tempo. Outra limitação foi a utilização de testes não paramétricos para analisar associações entre variáveis contínuas, resultando em perda de eficiência.

Conclusões

Níveis elevados de Gal-3 no plasma foram significativamente associados à disfunção cardíaca e gravidade da CC. Nossos resultados sugerem que uma abordagem baseada em biomarcadores para estratificação de risco em pacientes com DCC pode ajudar os médicos a identificar pacientes com maior probabilidade resultados desfavoráveis e, potencialmente, guiá-los no desenvolvimento de estratégias de tratamento para este grupo de alto risco.

Referências

- Nadruz W, Gioli-Pereira L, Bernardez-Pereira S, Marcondes-Braga FG, Fernandes-Silva MM, Silvestre OM, et al. Temporal trends in the contribution of Chagas cardiomyopathy to mortality among patients with heart failure. *Heart*. 2018;104(18):1522-8.
- Cunha-Neto E, Coelho V, Guilherme L, Fiorelli A, Stolf N, Kalil J. Autoimmunity in Chagas' disease. Identification of cardiac myosin-B13 Trypanosoma cruzi protein crossreactive T cell clones in heart lesions of a chronic Chagas' cardiomyopathy patient. *J Clin Invest*. 1996;98(8):1709-12.
- Filipe MD, Meijers WC, Rogier van der Velde A, de Boer RA. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta*. 2015;443:48-56.
- Pineda MA, Cuervo H, Fresno M, Soto M, Bonay P. Lack of galectin-3 prevents cardiac fibrosis and effective immune responses in a murine model of Trypanosoma cruzi infection. *J Infect Dis*. 2015;212(7):1160-71.
- Pecoul B, Batista C, Stobbaerts E, Ribeiro I, Vilasjanu R, Gascon J, et al. The BENEFIT Trial: Where Do We Go from Here? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2):e0004343.
- Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation*. 2013;127:1105-15.
- Virreira M, Torrico F, Truyens C, Alonso-Vega C, Solano M, Carlier Y, et al. Comparison of polymerase chain reaction methods for reliable and easy detection of congenital Trypanosoma cruzi infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(5):574-82.
- Prineas RJ CR, Blackburn H. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Littleton, MA: John Wright-PSG; 1982.
- Ribeiro AL, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, et al. Electrocardiographic abnormalities in Trypanosoma cruzi seropositive and seronegative former blood donors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(2):e2078.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165-93.
- Keating SM, Deng X, Fernandes F, Cunha-Neto E, Ribeiro AL, Adesina B, et al. Inflammatory and cardiac biomarkers are differentially expressed in clinical stages of Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2015;199:451-9.

Agradecimentos

Agradecemos a Biomerieux pela doação dos kits de Galectina-3.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes F, Moreira CHV, Ianni BM, Ramires FJA, Nastari L, Cunha-Neto E, Ribeiro AL, Sabino EC, Mady C; Obtenção de dados: Fernandes F, Moreira CHV, Oliveira LC, Souza-Basqueira M, di Lorenzo C, Nastari L, Ribeiro AL, Keating SM, Sabino EC; Análise e interpretação dos dados: Fernandes F, Moreira CHV, Oliveira LC, Souza-Basqueira M, Ianni BM, di Lorenzo C, Ramires FJA, Lopes RD, Keating SM, Sabino EC, Mady C; Análise estatística: Moreira CHV, Ianni BM; Obtenção de financiamento: Fernandes F, Ramires FJA, Nastari L, Sabino EC, Mady C; Redação do manuscrito: Fernandes F, Moreira CHV, Ianni BM, Ramires FJA, Lopes RD, Sabino EC, Mady C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes F, Moreira CHV, di Lorenzo C, Cunha-Neto E, Lopes RD, Sabino EC, Mady C.

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.

Artigo Original

13. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1183:158-82.
14. Jaquenod De Giusti C, Ure AE, Rivadeneyra L, Schattner M, Gomez RM. Macrophages and galectin 3 play critical roles in CVB3-induced murine acute myocarditis and chronic fibrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;85:58-70.
15. Ma F, Li Y, Jia L, Han Y, Cheng J, Li H, et al. Macrophage-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 is essential for TGF/Smad activation and cardiac fibrosis induced by angiotensin II. *PLoS One.* 2012;7(5):e35144.
16. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL Jr. State of the art: Newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):559-69.
17. Sato S, Ouellet M, St-Pierre C, Tremblay MJ. Glycans, galectins, and HIV-1 infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1253:133-48.
18. Mishra BB, Li Q, Steichen AL, Binstock BJ, Metzger DW, Teale JM, et al. Galectin-3 functions as an alarmin: pathogenic role for sepsis development in murine respiratory tularemia. *PLoS One.* 2013;8(3):e59616.
19. Acosta-Rodríguez EV, Montes CL, Motrán CC, Zuniga EI, Liu FT, Rabinovich GA, et al. Galectin-3 mediates IL-4-induced survival and differentiation of B cells: functional cross-talk and implications during *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol.* 2004;172(1):493-502.
20. Vray B, Camby I, Vercruysse V, Mijatovic T, Bovin NV, Ricciardi-Castagnoli P, et al. Up-regulation of galectin-3 and its ligands by *Trypanosoma cruzi* infection with modulation of adhesion and migration of murine dendritic cells. *Glycobiology.* 2004;14(7):647-57.
21. Ferrer MF, Pascuale CA, Gomez RM, Leguizamón MS. DTU I isolates of *Trypanosoma cruzi* induce upregulation of Galectin-3 in murine myocarditis and fibrosis. *Parasitology.* 2014;141(6):849-58.
22. Nde PN, Lima MF, Johnson CA, Pratap S, Villalta F. Regulation and use of the extracellular matrix by *Trypanosoma cruzi* during early infection. *Front Immunol.* 2012;3:337.
23. Reignault LC, Barrias ES, Soares Medeiros LC, de Souza W, de Carvalho TM. Structures containing galectin-3 are recruited to the parasitophorous vacuole containing *Trypanosoma cruzi* in mouse peritoneal macrophages. *Parasitol Res.* 2014;113(6):2323-33.
24. Sabino EC, Ribeiro AL, Lee TH, Oliveira CL, Carneiro-Proietti AB, Antunes AP, et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood by PCR is associated with Chagas cardiomyopathy and disease severity. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4):416-23.
25. de Boer RA, van der Velde AR, Mueller C, van Veldhuisen DJ, Anker SD, Peacock WF, et al. Galectin-3: a modifiable risk factor in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014;28(3):237-46.
26. Echeverría LE, Rojas LZ, Calvo LS, Roa ZM, Rueda-Ochoa OL, Morillo CA, et al. Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2017;227:577-82.
27. Lewinsohn R. Carlos Chagas (1879-1934): the discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American trypanosomiasis (foot-notes to the history of Chagas's disease). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1979;73(5):513-23.
28. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012;272(1):55-64.
29. Meijers WC, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Hillege HL, Maisel AS, et al. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(12):1271-82.
30. Chen A, Hou W, Zhang Y, Chen Y, He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;182:168-70.

*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

A Galectina-3 (Biomarcador de Fibrose Miocárdica) Prediz a Progressão na Doença de Chagas?

Does Galectin-3 (Myocardial Fibrosis Biomarker) Predict Progression in Chagas Disease?

Roberto Coury Pedrosa¹ 

Departamento de Cardiologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Instituto do Coração Edson Saad – Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Galectina-3 Associada a Formas Graves e Mortalidade em Longo Prazo em Pacientes com Doença de Chagas

Nas últimas décadas, a epidemiologia da Doença de Chagas (DCh) mudou significativamente, como consequência da urbanização e da migração.¹ No Brasil, até o momento, é a doença negligenciada com a maior carga, da qual ~30% dos indivíduos evoluirá para a estágio sintomático de ruptura do tecido em 20 a 30 anos após a infecção² (cerca de 2% ao ano evoluem da forma indeterminada da doença para a forma cardíaca, de acordo com um estudo atual).³

A inflamação miocárdica persistente e a fibrose representam as principais características patológicas da DCh que estariam relacionadas com a sua progressão.^{4,5} O uso de biomarcadores de fibrose miocárdica para prever a progressão em pacientes com função normal ou quase normal do VE é certamente importante na DCh, onde fatores de risco tradicionais, como a FEVE, podem não ser tão úteis. No entanto, estudos têm demonstrado o valor dos biomarcadores de fibrose miocárdica na progressão da patogênese da DCh.⁶

Nesta edição, Fernandes et al.,⁷ apresentam dados que contribuem para o nosso entendimento relacionado à carga da fibrose miocárdica em diferentes estágios da DCh. Para tanto, os autores avaliaram a presença (ou não) da Galectina-3 (Gal-3), um biomarcador de fibrose miocárdica, em diferentes estágios da doença comparados a um grupo controle e se ela está associada a mortalidade ou necessidade de transplante de coração no estágio mais avançado da doença. Para esse propósito, foram realizados 2 estudos com desenhos distintos. Inicialmente, a fim de estratificar os grupos pelo status de cardiomiopatia chagásica (CC) utilizando um desenho de estudo transversal, 330 pacientes soropositivos para *T. cruzi* (187 sem cardiomiopatia; 46 com CC/ECG anormal e FEVE >50%; e 97 com CC/ECG anormal com FEVE <50%) foram incluídos, além de 153 controles soronegativos (pareados por idade e sexo). Desses pacientes soropositivos, 97 com formas cardíacas mais graves de CC fizeram parte do estudo

longitudinal prospectivo censurado até o evento (mortalidade ou necessidade de transplante cardíaco).

Os resultados foram resumidos e analisados nos diferentes grupos. A mediana de idade foi de $49 \pm 9,2$ anos, com mediana de seguimento de 58 meses. Pacientes com doença de Chagas sem cardiomiopatia ($n = 187$) e aqueles com cardiomiopatia e FEVE >50% ($n = 46$) tinham níveis de Gal-3 semelhantes aos de controles saudáveis ($n = 153$), mas aqueles com cardiomiopatia e FEVE <50% ($n = 97$) apresentaram níveis de Gal-3 significativamente maiores do que os controles saudáveis ($p = 0,0001$). Uma correlação significativa foi observada entre os níveis de Gal-3 e FEVE ($r_s = -0,16$, $p = 0,001$). Foram observados eventos em 28 pacientes (29%). Em pacientes com cardiopatia e FEVE <50%, o modelo de regressão linear ajustado mostrou uma associação significativa entre os níveis de Gal-3 e morte ou transplante cardíaco durante um seguimento de cinco anos (Hazard ratio - HR 3,11; IC 95% = 1,21–8,04; $p = 0,019$).

Os autores concluíram que, em pacientes com a forma cardíaca, níveis mais elevados de Gal-3 estavam significativamente associados a formas graves da doença e a uma maior taxa de mortalidade em longo prazo, o que significa que podem ser utilizados de forma eficaz para identificar pacientes de alto risco.

Entretanto, os principais achados de Fernandes et al.,⁷ foram os seguintes: primeiro, os níveis de Gal-3 não mostraram nenhuma diferença entre indivíduos normais e pacientes com DCh sem cardiomiopatia e com cardiomiopatia / FEVE >50%. Esta observação sugere que os níveis de Gal-3 nesta amostra de pacientes não puderam ser utilizados como um marcador de progressão da doença miocárdica. O segundo achado importante deste estudo foi que os níveis mais elevados de Gal-3 estavam significativamente associados às formas graves da doença e a uma maior taxa de mortalidade em longo prazo. Esse resultado não é exclusivo da DCh, pois achados semelhantes foram observados nos estudos de Nagase et al.⁸ e Spinale.⁹

A interpretação desses resultados deve considerar o pequeno número de pacientes com seguimento de cinco anos e experiência em centro único já citados pelos autores. No grupo de pacientes com cardiomiopatia e FEVE <50%, possivelmente foram utilizados diferentes graus de comprometimento miocárdico, já que havia um amplo espectro de FEVE (variando de 20% a 40%) levando a diferentes perfis de pacientes incluídos nos grupos.⁷ É evidente que a taxa de eventos foi baixa e significativamente inferior à da coorte de alto risco de Rassi (taxa de

Palavras-chave

Galectina 3; Apoptose; Fibrose Endomiocárdica; Doença de Chagas; Biomarcadores.

Correspondência: Roberto Coury Pedrosa •

Departamento de Cardiologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Instituto do Coração Edson Saad – UFRJ, R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255. CEP 21941-91, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: coury@hucff.ufrj.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201162>

Minieditorial

mortalidade anual de 5,8% vs. 12,6%); assim, os resultados das análises multivariadas, que incluíram cinco variáveis independentes, devem ser considerados com cautela devido à provável supersaturação do modelo.

Um dos maiores desafios da DCh é a dificuldade da identificação, em um estágio inicial, os indivíduos infectados que farão parte dos 20% a 30% que podem desenvolver cardiomiopatia. Infelizmente, no momento,

não há como prever essa possível progressão. Assim, encontrar biomarcadores confiáveis de progressão da doença significaria o maior salto na história da DCh desde sua descoberta em 1909 pelo Dr. Carlos Chagas. Por esse motivo, existem inúmeros grupos de pesquisa que se dedicam à busca de biomarcadores derivados do hospedeiro e do *T. cruzi*.¹⁰ Isso significaria um avanço no manejo da DCh.

Referências

1. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos Jr AN, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(6):e0006559.
2. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Sep 18;138(12):e169-e209.
3. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo OC, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013; 127(10):1105-15.
4. Chaves AT, Menezes CAS, Costa HS, Nunes MCP, Rocha MOC. Myocardial fibrosis in chagas disease and molecules related to fibrosis. *Parasite Immunol* 2019; 41(10): e12663.
5. Bonney KM, Luthringer DJ, Kim SA, Garg NJ, Engman DM. Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease. *Annu Rev Pathol* 2019; 14: 421-47.
6. L. Giordanengo L, Gea S, Barbieri G, Rabinovich GA. Anti-galectin-1 autoantibodies in human *Trypanosoma cruzi* infection: differential expression of this β -galactoside-binding protein in cardiac Chagas' disease. *Clin. Exp. Immunol* 2001; 124(2):266-73.
7. Fernandes F, Moreira CHV, Oliveira LC, Souza-Basqueira M, Ianni BM, di Lorenzo C, et al. Galectina-3 Associada a Formas Graves e Mortalidade em Longo Prazo em Pacientes com Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):248-256.
8. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006; 69(3):562-73.
9. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007; 87(4):1285-342.
10. Linhares-Lacerda L, Granato A, Gomes-Neto JF, Conde L, Freire-de-Lima L, de Freitas EO, et al. Circulating Plasma MicroRNA-208a as Potential Biomarker of Chronic Indeterminate Phase of Chagas Disease *Front Microbiol*. 2018 Mar 6;9:269. Referências



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

O Papel da Ecocardiografia sob Estresse na Detecção Precoce de Disfunção Diastólica em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Não Grave

The Role of Stress Echocardiography in the Early Detection of Diastolic Dysfunction in Non-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

Zheyne Cherneva¹ e Radostina Cherneva² 

Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs,¹ Sofia – Bulgária

Saint Sophia University Hospital of Pulmonary Diseases,² Sofia – Bulgária

Resumo

Fundamento: A dispneia por esforço é uma queixa comum de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A ICFEP é comum na DPOC e é um fator de risco independente para a progressão e exacerbação da doença. A detecção precoce, portanto, tem grande relevância clínica.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi detectar a frequência de ICFEP mascarada em pacientes com DPOC não grave com dispneia aos esforços, sem doença cardiovascular manifesta, e analisar a correlação entre ICFEP mascarada e os parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE).

Métodos: Aplicamos o TCPE em 104 pacientes com DPOC não grave com dispneia aos esforços, sem doença cardiovascular evidente. A ecocardiografia foi realizada antes e no pico do TCPE. Os valores de corte para disfunção diastólica ventricular esquerda e direita induzida por estresse (DDVE/DDVD) foram $E/e' > 15$; $E/e' > 6$, respectivamente. A análise de correlação foi feita entre os parâmetros do TCPE e o estresse E/d' . Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: 64% dos pacientes tinham DDVE induzida por estresse; 78% tinham DDVD induzida por estresse. Ambos os grupos com estresse DDVE e DDVD obtiveram carga menor, $V'O_2$ e pulso de O_2 mais baixos, além de apresentarem redução na eficiência ventilatória (maiores inclinações de VE/VCO_2). Nenhum dos parâmetros do TCPE foram correlacionados com E/e' DDVE/DDVD induzida por estresse.

Conclusão: Há uma alta prevalência de disfunção diastólica induzida por estresse em pacientes com DPOC não grave com dispneia aos esforços, sem doença cardiovascular evidente. Nenhum dos parâmetros do TCPE se correlaciona com E/e' induzida por estresse. Isso demanda a realização de Ecocardiografia sob estresse por exercício (EES) e TCPE para detecção precoce e manejo adequado da ICFEP mascarada nesta população. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):259-265)

Palavras-chave: Ecocardiografia sob Estresse/métodos; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Volume Sistólico; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Testes de Função Respiratória.

Abstract

Background: Exertional dyspnea is a common complaint of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). HFpEF is common in COPD and is an independent risk factor for disease progression and exacerbation. Early detection, therefore, has great clinical relevance.

Objectives: The aim of the study is to detect the frequency of masked HFpEF in non-severe COPD patients with exertional dyspnea, free of overt cardiovascular disease, and to analyze the correlation between masked HFpEF and the cardiopulmonary exercise testing (CPET) parameters.

Methods: We applied the CPET in 104 non-severe COPD patients with exertional dyspnea, free of overt cardiovascular disease. Echocardiography was performed before and at peak CPET. Cut-off values for stress-induced left and right ventricular diastolic dysfunction (LVDD/ RVDD) were $E/e' > 15$; $E/e' > 6$, respectively. Correlation analysis was done between CPET parameters and stress E/e' . A p -value < 0.05 was considered significant.

Correspondência: Zheyne Cherneva •

Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Cardiology - bul General Skobelev 78 Sofia 1000 – Bulgária

E-mail: jenicherneva@yahoo.com

Artigo recebido em 15/07/2019, revisado em 24/11/2019, aceito em 22/01/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190623>

Results: 64% of the patients had stress-induced LVDD; 78% had stress-induced RVDD. Both groups with stress LVDD and RVDD achieved lower load, lower $\dot{V}O_2$ and O_2 -pulse, besides showing reduced ventilatory efficiency (higher VE/VCO_2 slopes). None of the CPET parameters were correlated to stress-induced left or right E/e' .

Conclusion: There is a high prevalence of stress-induced diastolic dysfunction in non-severe COPD patients with exertional dyspnea, free of overt cardiovascular disease. None of the CPET parameters correlates to stress-induced E/e' . This demands the performance of Exercise stress echocardiography (ESE) and CPET for the early detection and proper management of masked HFpEF in this population. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):259-265)

Keywords: Echocardiography, Stress/methods; Heart Failure, Diastolic; Stroke Volume; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Respiratory Function Tests

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

Introdução

As anormalidades cardiovasculares são comuns na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).^{1,2} A rigidez arterial está presente mesmo em pacientes com DPOC leve e sem doenças cardiovasculares. Trata-se de um fator de risco cardiovascular independente que contribui para o desenvolvimento de disfunção diastólica.³ Dispneia e intolerância ao exercício são sintomas comuns da DPOC e disfunção diastólica.⁴ Estudos recentes com grandes coortes de pacientes identificaram um fenótipo cardiovascular em pacientes com DPOC que apresentam curso clínico e prognóstico diferentes.⁵ O diagnóstico e o manejo precoces são, portanto, muito importantes do ponto de vista clínico.

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) pode distinguir dispneia cardíaca e respiratória ou diminuição da atividade física.⁶⁻⁹ A combinação de ecocardiografia sob estresse por exercício (EES) e TCPE é uma abordagem confiável para identificar pacientes com insuficiência cardíaca mascarada pela fração de ejeção preservada (ICFEP). Além disso, os resultados das medições invasivas são comparáveis aos dados obtidos em estudos não invasivos durante o EES.¹⁰

Os objetivos de nosso estudo foram: 1) detectar a frequência de disfunção diastólica subclínica do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD) em pacientes com DPOC não grave sem doença cardiovascular; 2) estabelecer uma correlação entre exercício cardiopulmonar e os parâmetros ecocardiográficos para disfunção diastólica (E/e').

Materiais e métodos

Pacientes e protocolo de estudo

Este foi um estudo retrospectivo realizado com 224 pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis com diagnóstico de DPOC no Hospital Universitário de Doenças Respiratórias "St. Sophia", Sofia. Apenas 163 deles atenderam aos critérios de inclusão para DPOC não grave: volume expiratório forçado no primeiro segundo maior que 50% ($VEF_1 > 50\%$). Todos os indivíduos apresentavam dispneia aos esforços, mas um total de 104 pacientes (64 homens, 40 mulheres; idade média de $62,9 \pm 7,5$ anos) foram considerados elegíveis, assumindo-se os critérios de exclusão. O período de recrutamento foi entre maio de 2017 e abril de 2018, e foi aprovado pelo Comitê de Ética local (protocolo 5/12.03.2018). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- 1) fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 50\%$;
- 2) disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em repouso superior ao primeiro grau;
- 3) achados ecocardiográficos sugerindo hipertensão pulmonar (pressão arterial pulmonar sistólica > 36 mmHg, regurgitação tricúspide (RT), velocidade máxima do jato $> 2,8$ m/s);
- 4) cardiopatia valvar;
- 5) cardiomiopatia documentada;
- 6) hipertensão grave não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg e pressão arterial diastólica > 90 mmHg);
- 7) fibrilação atrial ou arritmia ventricular maligna;
- 8) doença isquêmica do coração;
- 9) anemia;
- 10) diabetes mellitus;
- 11) câncer;
- 12) doença renal crônica (DRC);
- 13) cirurgia torácica ou abdominal recente;
- 14) exacerbação recente (nos últimos três meses);
- 15) mudança recente (nos últimos três meses) na terapia médica.

Procedimentos

Teste de função pulmonar

Todos os indivíduos foram submetidos a um exame clínico preliminar, incluindo radiografia de tórax, espirometria, eletrocardiografia e ecocardiografia. Os pacientes elegíveis para o estudo realizaram espirometria e teste ergométrico em Vyntus, teste cardiopulmonar de exercício (Carefusion, Alemanha), de acordo com as diretrizes da European Respiratory Society (ERS).¹¹ Apenas pacientes com obstrução leve a moderada das vias aéreas ($VEF_1 > 50\%$) foram selecionados.

Protocolo de teste de estresse – teste cardiopulmonar de exercício (TCPE)

Um protocolo em rampa contínua foi aplicado de acordo com diretrizes.⁶ Após dois minutos de pedalada sem carga (fase de repouso 0W), seguiu-se uma fase de aquecimento de três minutos (20W). A fase de teste incluiu incrementos de carga de 20W/2min. Os pacientes foram orientados a pedalar a 60 rotações por minuto.

Os gases expiratórios foram coletados respiração a respiração. O pico de VO_2 foi expresso como o maior valor médio de 30 segundos, obtido na última etapa do teste de esforço. Os valores de pico de VO_2 são expressos como $-O_2$ ml/kg/min. A eficiência ventilatória (EV/VCO_2) foi medida pelo método V-slope. O pico da razão de troca respiratória (pRTR) foi o maior valor médio de 30 segundos no último estágio do teste. $RTR > 1,10$ ao final do teste EES-TCPE foi considerado como esforço máximo.

Métodos ecocardiográficos

Foram realizados ecocardiografia modo M, bidimensional com Doppler.^{12,13} Incidências apicais de quatro câmaras foram usadas para medir os volumes das câmaras com base na regra modificada de Simpson e a fração de ejeção do VE foi considerada preservada se $>50\%$. A análise da ecocardiografia Doppler tecidual foi realizada na dimensão septo-lateral do anel mitral e na dimensão lateral do anel tricúspide para avaliar as ondas sistólica (S) e diastólica miocárdica (E', A') do VE e VD. O valor E' foi usado como média das medições mediais e laterais. O pico da razão E/e' >15 foi considerado um marcador para disfunção diastólica ventricular esquerda induzida por estresse.

A função sistólica do ventrículo direito foi avaliada por meio da excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) e da velocidade de pico S do Doppler tecidual. A espessura da parede do ventrículo direito (EPVD) foi medida a partir do corte subcostal no eixo longo na extremidade do folheto tricúspide anterior ao final da diástole. A pressão pulmonar foi calculada diretamente pela amostra da insuficiência tricúspide e indiretamente pelo tempo de aceleração (TA) do fluxo pulmonar. O índice de volume do átrio direito (IVAD) foi medido com o volume sistólico final do ventrículo direito pela regra modificada de Simpson. A disfunção diastólica do VD induzida por estresse foi considerada se a razão E/e' induzida por estresse fosse >6 . Todos os parâmetros foram medidos no final da expiração e três vezes durante diferentes ciclos cardíacos.¹⁴

Análise estatística

Os dados demográficos e clínicos foram apresentados em estatística descritiva. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para explorar a normalidade da distribuição. As variáveis contínuas em cada grupo foram expressas como mediana e intervalo interquartil quando os dados não foram normalmente distribuídos, e como média $\pm$ desvio-padrão (DP) se a distribuição foi normal. Variáveis categóricas foram apresentadas em proporções. Os dados foram comparados entre pacientes com e sem DDVE, bem como entre pacientes com e sem DDVD. O teste t de Student não pareado foi usado para analisar variáveis contínuas normalmente distribuídas. O teste de Mann-Whitney-U foi usado em outros casos. Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de χ^2 ou exato de Fisher. A correlação de Spearman foi usada para avaliar a associação entre os parâmetros TCPE e a razão E/e' induzida por estresse nos ventrículos esquerdo e direito.

Em todos os casos, um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo, conforme determinado pelas estatísticas do software SPSS® 13.0 (SPSS, Inc, Chicago, Ill).

Resultados

No grupo DPOC, 30% (32/104) dos pacientes apresentaram DDVE grau I em repouso; 14% (15/104) tinham DDVD grau I em repouso e apenas 3% (4/104) tinham tanto DDVE quanto DDVD em repouso. Após o TCPE, a ecocardiografia sob estresse estabeleceu que 64% (67/104) dos indivíduos tinham DDVE induzida por estresse e 78% (82/104) tinham DDVD induzida por estresse. Todos os pacientes com DDVE induzida

por estresse também tinham DDVD induzida por estresse. Os dados demográficos e clínicos dos pacientes estão listados na Tabela 1. Os parâmetros ecocardiográficos dos pacientes estão apresentados na Tabela 2. Exceto para IVAD, EPVD, TA e pressão arterial pulmonar sistólica após carga, nenhuma outra diferença significativa foi encontrada entre os pacientes com e sem DDVE (Tabelas 1 e 2). Os resultados para pacientes com e sem DDVD foram semelhantes (Tabelas 1 e 2).

A capacidade de exercício foi reduzida em pacientes com DPOC com disfunção diastólica direita e esquerda induzida por estresse, em comparação com pacientes sem (Tabela 1). Os pacientes DPOC-DDVD/DDVE alcançaram carga mais baixa, VO_2 e pulso de O_2 mais baixos. Tiveram um desempenho com inclinações de VM/VCO₂ significativamente maiores (Tabela 1). Nenhum dos parâmetros TCPE foi associado à razão E/e' esquerda ou direita induzida por estresse (Tabela 3.)

Discussão

Nossos principais achados foram: 1) 64% dos pacientes com DPOC não grave e dispneia aos esforços que estão livres de doença cardiovascular clinicamente evidente têm DDVE induzida por estresse; 1) 78% do mesmo grupo de pacientes têm DDVD induzida por estresse; 3) nenhum dos parâmetros TCPE foi correlacionado com a razão E/e' induzida por estresse no ventrículo esquerdo ou direito. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo usando a combinação EES-TCPE em pacientes com DPOC não grave, dispneia aos esforços e livres de doenças cardiovasculares evidentes. Aumento da razão E/e' induzida por estresse >15 do ventrículo esquerdo foi detectado em 64% deles; elevação induzida por estresse da razão E/e' >6 no ventrículo direito foi encontrada em 78% dos casos. Não podemos comparar nossos dados com outros estudos de populações de pacientes com DPOC não grave porque a maioria deles relata a incidência de disfunção diastólica em repouso.¹⁵⁻¹⁷

Nedeljkovic et al. realizaram EES em uma população de 87 pacientes hipertensos com dispneia aos esforços e função ventricular esquerda normal. Reportaram, em 9,2% dos pacientes, razão por estresse E/e' >15 .¹⁸ Kaiser et al. também investigaram uma população geral de 87 pacientes com dispneia aos esforços e relataram disfunção diastólica em 9% deles.¹⁹

A maior prevalência de disfunção diastólica de estresse que descrevemos em pacientes com DPOC confirma que a própria DPOC é um fator de risco cardiovascular.^{20,21} Rigidez arterial é uma característica da DPOC, independentemente do impacto do tabagismo. O estresse da parede ventricular observado durante a respiração também é relatado como um mecanismo fisiopatológico independente para a remodelação do VE em pacientes com DPOC leve sem patologia cardiovascular evidente.²² Tanto a rigidez arterial quanto o estresse da parede ventricular causam fibrose ventricular difusa em pacientes com DPOC livres de doenças cardiovasculares.^{23,24}

Em nosso estudo, pacientes com disfunção diastólica induzida por estresse (ambos DDVE e DDVD) atingem carga, VO_2 e pulso de O_2 mais baixos e apresentam desempenho em inclinações de VM/VCO₂ significativamente maiores.

Artigo Original

Tabela 1 – Características antropométricas e cardiopulmonares de pacientes com e sem DDVE e DDVD

	Pacientes sem DDVE por estresse (37)	Pacientes com DDVE por estresse (67)	Pacientes sem DDVD por estresse (22)	Pacientes com DDVD por estresse (82)
Dados demográficos				
Idade, ano	60,44 ± 7,72	64,16 ± 6,97*	6,95 ± 7,36	63,74 ± 7,60*
Masculino:feminino, n	21:16	44:23*	14:8	50:32*
Pacote, anos	27,21 (23,87-31,76)	33,79 (30,51 ± 37,87)†	26,52 (23,46-30,43)	32,11(28,82-36,13)*
Índice de massa corpórea, kg/m²	27,00 (24,75-31,00)	27,96 (22,75-30,75)†	28,00 (25,25-30,5)	26,52 (22,72-30,61)†
Função respiratória				
CVF, l/min	2,06 (1,76-3,09)	2,34 (1,77-3,09)†	2,05 (2,11-3,73)	2,21 (1,71-2,93)†
FEV ₁ , l/min	1,31 (0,94-1,53)	1,36 (1,14-1,75)†	1,60 (1,15-2,42)	1,52 (1,14-1,75)†
FEV ₁ /CVF %	60,5 (46,91-67,47)	53,30 (45,76-66,55)†	65,50 (54,81-68,82)	62,59 (46,57-66,79)†
Equilíbrio ácido-base				
pO ₂ , mmHg	68,60(63,4-71,8)	71,35 (64,7-74)†	67,20 (63,56-71,68)	70,6 (63,2-74)†
pCO ₂ , mmHg	32,30 (30,1-35,37)	37,65 (32,5-40)†	34,73 (31,27-39,21)	35,7 (32,5-40)†
Saturação, %	94,9 (94,4-95,25)	95,00 (94,02-95,67)†	94,75 (92,67-95,0)	95,00 (93,9-95,5)†
Parâmetros TCPE				
Pico de carga, W	82,75 (69,8-89,1)	• 76,05 (68,4-92,1)†	86,66 (78,65-94,76)	••73,08 (68,93-83,16)†
Pico de VM, l/min	40 (34-52,5)	38,50 (32-48)†	41,1 (32,12-48,17)	39,07 (31,89-48,32)†
Pico de V'O ₂ , ml/min/kg	14,30(12,6-16,15)	13,90 (12,67-15,7)†	14,30 (12,6-16,15)	13,40(15,77-12,55)†
RTR	1,06 (0,98-1,19)	1,09 (1,00-1,28)†	1,05 (0,98-1,18)	1,08 (1,01-1,19)†
Pico de pulso de O ₂ ml/min/kg	9,80 (9,5-12,2)	•7,90 (6,15-9,32)†	9,51 (9,02-13,1)	••7,92(6,27-9,84)†
Pico de inclinação VM/VCO ₂	34,08 (33,98-36,72)	•36,93 (34,19-38,74)†	34,11 (33,78-36,89)	••36,98 (34,26-38,91)†

*Teste t não pareado; †Teste U de Mann-Whitney; Teste #chi-quadrado; DDVE: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; DDVD: disfunção diastólica do ventrículo direito; CVF: capacidade vital forçada; Pulso de O₂: pulso de oxigênio; VM: ventilação minuto; RTR: razão de troca respiratória; V'O₂: consumo de oxigênio; TCPE: parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício. Inclinação VM/VCO₂: eficiência ventilatória; •p<0,05 entre pacientes com e sem DDVE; ••p<0,05 entre pacientes com e sem DDVD.

Nenhum dos parâmetros TCPE, no entanto, se correlaciona com a razão de estresse E/e' (nem no VE nem no VD). Esses achados são semelhantes aos relatados na população em geral. Nedeljkovic et al. detectaram menor carga, menor consumo de oxigênio e menor eficiência ventilatória em pacientes hipertensos com dispneia aos esforços e DDVE induzida por estresse.¹⁸ Kaiser et al. descreveram aumento da reserva de frequência cardíaca e redução do pulso de oxigênio em uma população geral de pacientes com dispneia aos esforços.¹⁹ Guazzi et al. também estabeleceram uma associação entre disfunção diastólica (razão E/e') e consumo ao pico de oxigênio, eficiência ventilatória e recuperação da frequência cardíaca.²⁵ No grupo de pacientes com patologia cardiovascular evidente e ecocardiografia normal em repouso de Guazzi, a eficiência ventilatória se correlacionou melhor com o pico da razão E/e' >15. A vantagem clínica da relação VM/VCO₂ como melhor preditor da razão por estresse E/e' também foi confirmada nos pacientes com insuficiência cardíaca diastólica analisados por Nedeljkovic et al.¹⁸ Kaiser et al. não apoiam tais conclusões, enfatizando a importância do aumento da reserva da frequência cardíaca e da diminuição no pulso de oxigênio como preditores da razão por estresse E/e' na população geral de pacientes com dispneia aos esforços e livres de doença cardiovascular evidente.¹⁹

Parece que os parâmetros TCPE podem ajudar no diagnóstico diferencial de dispneia na população em geral, bem como em pacientes com patologia cardiovascular diagnosticada.⁶⁻⁹ De acordo com nossos resultados, em pacientes com DPOC, esses não são parâmetros clínicos confiáveis que podem servir como preditores independentes de anormalidade cardiovascular e, portanto, não são aplicáveis no algoritmo de diagnóstico de disfunção diastólica mascarada.

Nossos achados corroboram a presença de comprometimento funcional em pacientes com DPOC não grave com dispneia aos esforços e livres de doença cardiovascular evidente. O Doppler tecidual durante o exercício mostra a complexa interação coração-pulmão e as alterações induzidas pelo esforço, que aumentam os comprometimentos funcionais cardíacos que podem não ser evidentes em repouso. Nossos achados apoiam as recomendações atuais de EES-TCPE como uma ferramenta para detecção precoce de ICFEP.⁶ Como nenhum dos parâmetros do teste de esforço cardiopulmonar provou ser preditivo de DDVE/DDVD induzida por estresse, a ecocardiografia de estresse tem grande relevância clínica para um diagnóstico preciso de patologia cardíaca e respiratória em pacientes com DPOC não graves e dispneia aos esforços.

Tabela 2 – Parâmetros ecocardiográficos de pacientes com e sem DDVE e DDVD

	Pacientes sem DDVE por estresse (37)	Pacientes com DDVE por estresse (67)	Pacientes sem DDVD por estresse (22)	Pacientes com DDVD por estresse (82)
Parâmetros estruturais do VE				
FEVE, %, Simpson	63,50(60-66)	60,00(57-65)*	65,00(60-66)	61,00 (67-65)*
Septo, mm	12,00(11-13)	12,00(11-13) *	12,00 (11-12,75)	12,00 (11-13)*
PW, mm	12,00(11,75-12)	12,00(11-13) *	12,00 (11,25-12,75)	12,00 (11-13)*
Parâmetros funcionais do VE em repouso				
Razão E/A	0,79(0,75-0,85)	0,85 (0,76-1,20)*	0,78 (0,76-0,83)	0,84 (0,75-1,21)*
Razão média E/e'	6,66 (6,25-8,33)	6,97 (5,76-8,15)*	6,96 (6,27-8,33)	6,66 (5,63-8,1)*
Parâmetros funcionais do VE após o teste de esforço				
Razão E/A	1,25(0,8-1,5)	±1,73 (1,55-2,00)*	1,22 (0,88-1,37)	±±1,71 (1,5-2,00)*
Razão média E/e'	8,07 (6,7-9,6)	±17,33 (15,71-8,46)*	8,12 (7,25-10)	±±17,14 (14,66-18,39)*
Parâmetros estruturais do VD				
IVAD, ml/m ²	17,57 (16,07-19,97)	±22,66 (21,31-24,13)*	16,55 (15,81-17,54)	±±22,27 (20,65-23,85)*
RWT, mm	5,00 (4,5-6,5)	±6,50 (6-7)*	5,00 (4,12-5,00)	±±6,50 (6,00-7,00)*
TAPSE, mm	23,00 (22,00-26,00)	22,00 (21,00-23,00)*	23,00 (21,25-26,00)	22,00 (21-23,5)*
Parâmetros funcionais do VD em repouso				
Razão E/A	0,83 (0,75-0,95)	0,69 (0,62-0,75)*	0,83 (0,76-1,16)	0,71 (0,66-0,83)*
Razão média E/e'	5,47 (4,56-5,69)	4,16(3,33-5,00)*	5,47 (4,56-5,69)	4,54(3,33-5,22)*
TA, msec	170 (163,75-180)	170(160-180)*	170 (165-180)	170(160-180)*
sPAP, mmHg	26,00 (25-28)	28,00 (25-30)*	25,00 (23-27)	28,00 (25-30)*
Parâmetros funcionais do VD após o teste de esforço				
Razão E/A	1,26 (1,09-1,48)	1,31(1,18-1,49)*	1,28 (1,14-1,5)	1,37 (1,22-1,52)*
Razão média E/e'	6,21 (5,38-7,89)	10,83 (9,04-13,23)*	6,92 (5,46-8,00)	±±11,25 (9,00-13,33)*
TA, msec	165(155-175)	±105(95-110)*	162,5(155-170)	±±110(95-115)*
sPAP, mmHg	32,00(30-33,25)	±38,00 (36-42)*	32,00 (30-33,75)	±± 38,00 (35-40)*

DDVE: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; DDVD: disfunção diastólica do ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IVAD: índice de volume do átrio direito; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; ±p <0,05 entre pacientes com e sem DDVE; PW: parede posterior; SPAP: pressão arterial pulmonar sistólica; EPVD: espessura da parede do ventrículo direito; TA: tempo de aceleração. ±±p <0,05 entre pacientes com e sem DDVD.

Tabela 3 – Análise de correlação entre os parâmetros de teste de exercício respiratório e cardiopulmonar com a razão E/e' induzida por estresse para ventrículo esquerdo/ventrículo direito, respectivamente

Parâmetros	DDVE		DDVD	
	Spearman rho	valor de p	Spearman rho	valor de p
Pico de carga, W	0,02	0,84	0,03	0,78
Pico de VM, l/min	0,02	0,85	0,12	0,28
Pico de VO ₂ , ml/min/kg	0,12	0,56	0,03	0,73
RTR	0,06	0,74	0,12	0,27
Pico de pulso de O ₂ ml/min/kg	0,10	0,60	0,11	0,32
Pico de inclinação VM/VCO ₂	0,35	0,07	0,02	0,80
CVF, l/min	0,28	0,11	0,10	0,34
FEV ₁ , l/min	0,01	0,95	0,04	0,71

Teste U de Mann-Whitney; † Abreviaturas: DDVE: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; DDVD: disfunção diastólica do ventrículo direito; CVF: capacidade vital forçada; RTR: razão de troca respiratória; ±p <0,05 entre pacientes com e sem DDVE; VM/VCO₂: eficiência ventilatória; ±±p <0,05 entre pacientes com e sem DDVD

Artigo Original

Limitações do estudo

O estudo teve as seguintes limitações: 1) tamanho de amostra relativamente pequeno; 2) falta de pletismografia corporal e medida da capacidade de difusão, que são informativos para uma avaliação adequada da dispneia; 3) pacientes com DPOC apresentam oscilações de pressão aumentada durante o ciclo respiratório, e a medição foi realizada ao final da expiração, o que pode influenciar os resultados; 4) as medições foram feitas no início do período de recuperação (aproximadamente dois minutos) após o exercício limitado por sintomas. A linha do tempo das mudanças das pressões pulmonar e intratorácica durante o breve intervalo entre o pico do exercício e sua medida no início da recuperação não é bem conhecida e poderia, portanto, ser subestimada.

Conclusão

Há uma alta prevalência de disfunção diastólica induzida por estresse em pacientes com DPOC não grave com dispneia aos esforços, sem doença cardiovascular evidente. Nenhum dos parâmetros do TCPE se correlaciona com a razão E/e' induzida por estresse. Portanto, a realização do EES-TCPE é

necessária para a detecção precoce e o manejo adequado da ICPEP mascarada nesta população.

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: Cherneva Z, Cherneva R

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Papaioannou A, Bartzokas K, Loukides S, Tsirikas S, Karakontaki F, Haniotou A, et al. Cardiovascular comorbidities in hospitalised DPOC patients: a determinant of future risk? *Eur Respir J*. 2015;46(3):846-9.
2. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel D. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-78.
3. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr J, Enright L, Hoffman A, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362(3):217-27.
4. Fu M, Zhou J, Thunström E, Almgren T, Grote L, Bollano E, et al. Optimizing the management of heart failure with preserved ejection fraction in the elderly by targeting comorbidities (OPTIMIZE-HFPEF). *J Card Fail*. 2016;22(7):539-44.
5. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Empel V, Bruijnzeel P, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728-35.
6. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. Focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016;133(24):694-711.
7. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011;123(6):668-80.
8. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2011;17(3):115-9.
9. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araújo C, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary exercise test: background, applicability and interpretation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):467-81.
10. Little WC, Zile MR, Klein A, Appleton CP, Kitzman DW, Wesley-Farrington DJ, et al. Effect of losartan and hydrochlorothiazide on exercise tolerance in the exertional hypertension and left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):383-5.
11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
12. Mitchell C, Rahko P, Blauwet L, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd 3rd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
14. Rudski LG, Lai WW, Afila J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
15. Huang YS, Feng YC, Zhang J, Bai L, Huang W, Li M, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2014 Dec 19;10:81-7.
16. Kubota Y, Asai K, Murai K, Tsukada YT, Hayashi H, Saito Y, et al. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Mar 29;11:649-55.
17. Caram LM, Ferrari R, Naves CR, Tanni SE, Coelho LS, Zanati SG, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics*. 2013;68(6):772-77.
18. Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, Giga V, Djordjevic-Dikic A, Trifunovic D, et al. The combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(1):71-7.
19. Kaiser T, Datta D. Can Diastolic dysfunction be identified on cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 2017;152(4):A976.

20. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-Gonzalez Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:679-86.
21. Fisk M, McEniery CM, Gale N, Mäki-Petäjä K, Forman JR, Munnery M, et al. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease: a large case-controlled study. *Hypertension*. 2018;71(3):499-506.
22. Pelà G, Calzi M, Pinelli S, Roberta Andreoli, Nicola Sverzellati, Giuseppina Bertorelli, et al. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 May 13;11:1015-22.
23. Neilan TG, Bakker JP, Sharma B, Owens R, Farhad H, Shah R, et al. T1 measurements for detection of expansion of the myocardial extracellular volume in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1668-75.
24. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med*. 2010;104(8):1171-78.
25. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1883-90.



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

Aumento de Óbitos Domiciliares devido a Parada Cardiorrespiratória em Tempos de Pandemia de COVID-19

Increased Home Death Due to Cardiopulmonary Arrest in Times of COVID-19 Pandemic

Nathalia Sernizon Guimarães,¹ Taciana Malheiros Lima Carvalho,² Jackson Machado-Pinto,² Roger Lage,² Renata Mascarenhas Bernardes,² Alex Sander Sena Peres,² Mariana Amaral Raposo,³ Ricardo Machado Carvalhais,⁴ Renan Avelino Mancini,⁴ Gabriella Yuka Shiomatsu,⁴ Bruna Carvalho Oliveira,⁴ Valéria de Melo Rodrigues,⁴ Maria do Carmo Barros de Melo,⁴ Unaí Tupinambás⁴

Universidade Federal de Ouro Preto,¹ Ouro Preto, MG - Brasil

Prefeitura Municipal de Belo Horizonte,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Estadual de Campinas,³ Campinas, SP - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,⁴ Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: As doenças cardiovasculares constituem um grupo importante de causas de morte no Brasil. As doenças isquêmicas do coração são as principais causas de parada cardiorrespiratória, levando a um impacto na mortalidade devido às doenças cardiovasculares no sistema de saúde.

Objetivo: Avaliar o número de óbitos domiciliares por parada cardiorrespiratória notificados pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) em março de 2018, 2019 e 2020.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional realizado a partir da análise de dados de mortalidade por parada cardiorrespiratória de cidadãos atendidos pelo SAMU em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Foram analisadas as características sociais e clínicas e as informações de ocorrência. Foi avaliada a taxa de mortalidade por parada cardiorrespiratória em relação ao número total de atendimentos. Foi considerado um nível de significância de 95%.

Resultados: Houve um aumento nos óbitos domiciliares por parada cardiorrespiratória em março de 2020, em comparação com março de 2018 ($p < 0,001$) e março de 2019 ($p = 0,050$). Dos óbitos relatados em 2020, 63,8% dos pacientes tinham 60 anos ou mais; 63,7% das ocorrências foram à tarde e aproximadamente 87% dos casos de parada cardiorrespiratória notificados apresentavam comorbidades clínicas, com hipertensão arterial sistêmica e parada cardíaca correspondendo a 22,87% e 13,03% dos casos relatados, respectivamente. A maioria da amostra avaliada deste estudo não teve acompanhamento médico (88,7%).

Conclusão: Considerando o aumento do número de óbitos, sugerimos reflexões e reajustes quanto ao monitoramento das doenças crônicas não transmissíveis durante a pandemia, bem como melhorias na vigilância dos óbitos. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):266-271)

Palavras-chave: COVID-19; Betacoronavírus; Pandemia; Parada Cardíaca; Óbitos; Serviços Médicos de Emergência.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases constitute an important group of causes of death in the country. Ischemic heart diseases that are the main causes of cardiopulmonary arrest, leading to an impact on the mortality of the cardiovascular diseases in the health system.

Objective: Assess the number of home deaths by cardiopulmonary arrest notified by the Mobile Emergency Medical Service (SAMU) in March 2018, 2019 and 2020.

Methods: Observational study carried out from the analysis of cardiopulmonary arrest mortality data of citizens assisted by SAMU in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Social and clinical characteristics and occurrence information of the patients were analyzed. The mortality rate due to cardiopulmonary arrest in relation to the total number of attendances was assessed. A significance level of 95% was considered.

Results: There was increase of home deaths due to cardiopulmonary arrest in March 2020 compared to March 2018 ($p < 0.001$) and March 2019 ($p = 0.050$). Of the deaths reported in 2020, 63.8% of the patients were aged 60 years or older, 63.7% of the occurrences were performed in the afternoon and approximately 87% of the cardiopulmonary arrest notified had associated clinical comorbidities, with systemic arterial hypertension and heart failure represented by 22.87% and 13.03% of the reported cases, respectively. The majority of the evaluated sample of this study did not have any medical care follow-up (88.7%).

Correspondência: Nathalia Sernizon Guimarães •

Universidade Federal de Ouro Preto - Rua Dois, CEP 35400.000, Campus Morro do Cruzeiro, Ouro Preto, MG - Brasil

Artigo recebido em 28/05/2020, revisado em 09/08/2020, aceito em 12/08/2020

E-mail: nasernizon@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200547>

Conclusion: Considering the increase in the number of the deaths, we suggest reflections and readjustments regarding the monitoring of chronic non-transmissible diseases during a pandemic, as well as improvements in death surveillance. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):266-271)

Keywords: COVID-19; Betacoronavirus; Pandemics; Heart Arrest; Deaths; Emergency Medical Services.

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

Introdução

O Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) representa o componente móvel de emergência normativamente instituído pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Integrante da Rede de Urgência e Emergência desde 2003, o SAMU é atualmente um serviço público de assistência que atua com o objetivo de atendimento pré-hospitalar móvel no SUS. Além disso, este serviço transporta pacientes para hospitais privados, sendo um importante componente da admissibilidade de pacientes da rede privada de saúde.^{1,2}

O SAMU é composto por centrais de regulação e equipes de ambulâncias, compostas por médicos e enfermeiras. De acordo com as diretrizes preconizadas pelo SUS, qualquer cidadão pode solicitar atendimento móvel pré-hospitalar por meio do acesso gratuito ao telefone, ligando para o número 192. Na central de regulação, um operador de telefone identifica o paciente e o local da ligação e transfere o atendimento ao médico regulador, que pode orientar o paciente por telefone ou ligar para a equipe de assistência para atender à solicitação do usuário. Todas as etapas do atendimento são registradas com o consentimento de ambas as partes, profissionais e usuários.¹

As equipes de ambulâncias são compostas por unidades de suporte básico, nas quais estão presentes um técnico de enfermagem, motoristas e enfermeiros, e unidades de suporte avançado, uma ambulância com mais recursos tecnológicos e a presença de médico e enfermeiro. A depender das necessidades regionais, as ambulâncias são caracterizadas por motocicletas, barcos ou sistema aeromédico composto por helicóptero ou avião.³

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem atualmente um importante grupo de causas de óbito no Brasil e no mundo. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, até o primeiro dia de julho, as DCV causaram mais de 198.000 óbitos entre os brasileiros em 2020.⁴ Estas doenças incluem as doenças isquêmicas do coração, que são as principais causas de parada cardiorrespiratória (PCR).

Segundo o Cardiômetro, indicador do número de óbitos por DCV, criado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, entre 2004 e 2014, as doenças isquêmicas constituíram o grupo de causas cardiovasculares com maior prevalência de eventos de óbito por DCV.⁴ Os dados na literatura a respeito da incidência de PCR no Brasil são escassos, sendo observado o impacto desse evento na mortalidade dos indivíduos.⁵⁻⁷

Neste contexto, este estudo tem como objetivo descrever o número de óbitos domiciliares por PCR notificados pelo SAMU no município de Belo Horizonte em 2020 e comparar os óbitos domiciliares por PCR em março de 2020 em relação a março de 2018 e março de 2019.

Métodos

Este estudo faz parte do serviço de notificação do SAMU de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, e se refere aos dados coletados em março de 2018, março de 2019 e março de 2020. As notificações foram selecionadas a partir do processamento manual de fichas referentes ao atendimento total das equipes no período previamente determinado. Não foram estabelecidos critérios de exclusão para avaliação de usuários/óbitos. Assim, a amostragem foi realizada por conveniência, contemplando todas as notificações cadastradas no serviço nos períodos descritos.

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, realizado a partir da análise de dados primários de mortalidade por PCR em cidadãos atendidos pelo SAMU em Belo Horizonte.

Análise Estatística

Foram coletadas a idade, as características de ocorrência (dia do mês e hora do dia) e as características clínicas (causa da PCR, acompanhamento médico e comorbidades associadas) e foi calculada a taxa de mortalidade de acordo com o sistema de notificação do SAMU.

Os dados foram coletados pelos pesquisadores do serviço e, subsequentemente, submetidos à análise descritiva. A análise descritiva das variáveis foi realizada por meio da distribuição de frequências e números absolutos das variáveis categóricas. Foram estimados a prevalência dos desfechos e os intervalos de confiança de 95% para a população.

Para análise dos dados, foi utilizado o programa estatístico público e gratuito OpenEpi®. As variáveis categóricas foram analisadas por meio da distribuição de frequência e comparadas pelo teste qui-quadrado. O nível de significância foi definido em 95% ($p < 0,05$).

Resultados

Foram registrados 1.662 óbitos pelo SAMU nos meses de março de 2018 ($n = 563$), 2019 ($n = 494$) e 2020 ($n = 605$). Nesse período (março), o SAMU registrou 919 óbitos domiciliares por PCR nos anos de 2018, 2019 e 2020, distribuídos em 260 óbitos em março de 2018 (28,3%), 283 óbitos em março de 2019 (30,8%) e 376 óbitos em março de 2020 (40,9%). Observou-se que as taxas de óbito para o número total de atendimentos no SAMU nesses períodos foram 0,51, 0,57 e 0,62, respectivamente.

A Figura 1 mostra um aumento de 33% nos casos de óbitos domiciliares entre março de 2018 e março de 2020. A Tabela 1 compara o número bruto de óbitos por PCR e outras causas, mostrando que 2020 teve mais notificações de óbitos domiciliares por PCR, com diferença estatística em relação a 2018 e 2019.

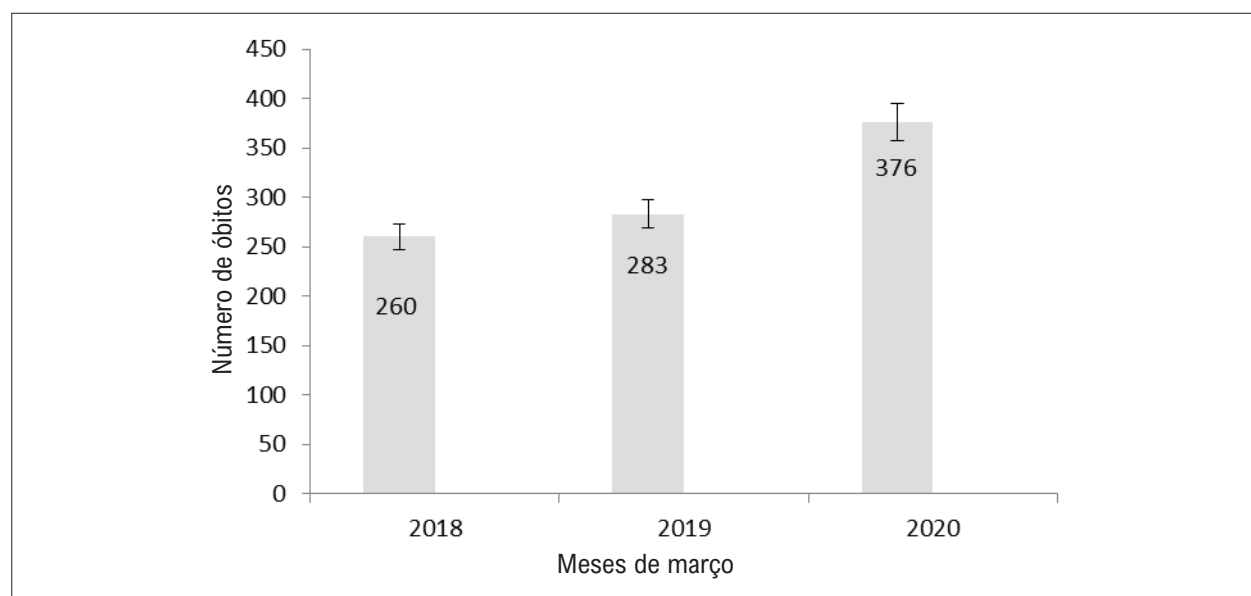


Figura 1 – Prevalência do desfecho de óbito em pacientes atendidos pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, Março 2018-2020.

Tabela 1 – Comparação de óbitos domiciliares por parada cardiorrespiratória e outras causas em março de 2018 e 2019 em relação a março de 2020, notificados pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Óbitos	Anos		Valor p*	Anos		Valor p*
	2018	2020		2019	2020	
PCR	260	376	< 0,01	283	376	0,05
Outras causas	303	229		211	229	

PCR: parada cardiorrespiratória; valor p* - teste qui-quadrado.

A Tabela 2 descreve as características sociais, clínicas e de notificação. Dos óbitos registrados em março de 2020, 63,8% dos pacientes tinham 60 anos ou mais. De acordo com o horário de notificação, 63,7% ocorreram no período diurno sendo 37,7% no período da manhã e 26,0% no período da tarde, sem diferença entre as proporções dos 31 dias consecutivos desse período (Tabela 2).

Em relação às características clínicas, observou-se que aproximadamente 87,0% dos pacientes com PCR apresentavam outras comorbidades clínicas e que a maioria da amostra avaliada não teve acompanhamento médico de acordo com os dados coletados (88,7%) (Tabela 2). No entanto, muitos dos acompanhantes e familiares dos pacientes desconheciam o histórico dos pacientes.

A Tabela 3 descreve as comorbidades clínicas notificadas pelo serviço, que representam 87,0% (n = 331) dos pacientes avaliados, de acordo com a evolução da doença observada. Dentre as doenças crônicas observadas, a hipertensão esteve associada à PCR em 22,87% dos casos notificados; a insuficiência cardíaca estava presente em 13,03% dos casos e a diabetes mellitus

em 11,0%. Dentre outras comorbidades, é interessante notar que em 38,4% dos casos relatados, apesar de a família ou os amigos relatarem a presença de comorbidade associada, eles não souberam informar quais eram as comorbidades associadas do paciente.

Discussão

Como principal resultado deste estudo, observou-se aumento numérico gradativo da taxa de óbitos domiciliares por PCR para o total de atendimentos pelo SAMU e aumento proporcional de 33% dos óbitos domiciliares em março de 2020, mês em que a Organização Mundial da Saúde declarou a pandemia de COVID-19.⁸

Desde a confirmação do primeiro caso no Brasil, em 26 de fevereiro de 2020, a imprensa, assim como as autoridades sanitárias, na ausência de vacinas ou medicamentos antivirais, alertam sobre a necessidade de distanciamento social, uso de máscaras, lavagem das mãos e reforço para cuidados com relação à etiqueta respiratória. Na cidade de Belo Horizonte, a primeira notificação de COVID-19 ocorreu em 16 de março de 2020; entretanto, desde a declaração mundial da pandemia, a prefeitura

Tabela 2 – Análise descritiva de óbitos por parada cardiorrespiratória em março de 2020, notificados pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Variáveis	n	%
Características sociais		
Idade (anos)		
≤ 19	10	2,70
20-59	126	33,50
≥ 60	240	63,80
Características de ocorrência de SAMU		
Atendimento		
Primeira metade de março	190	50,50
Segunda metade de março	186	49,50
Tempo de ocorrência de SAMU		
06:00 – 11:59	142	37,70
12:00 – 17:59	98	26,00
18:00 – 23:59	89	23,60
00:00 – 05:59	47	12,70
Características clínicas		
Causa de CPA		
Clínica	326	86,70
Trauma	50	13,30
Acompanhamento médico		
Sim	45	12,00
Não	331	88,00

PCR: parada cardiorrespiratória; SAMU: Serviço de Atendimento Móvel de Urgência. Tamanho da amostra = 376.

instituiu o isolamento social precocemente, evitando que os residentes tivessem contato não essencial.

Aproximadamente 80% dos casos de COVID-19 são leves ou oligossintomáticos.⁹ Um estudo recente mostra que 20% de pacientes necessitaram de cuidados hospitalares, com 5% a 15% destes sendo tratados em unidades de terapia intensiva com necessidade de suporte ventilatório. A mortalidade para estes pacientes pode chegar a 80%.⁹ O SARS-CoV-2 pode ser transmitido de pessoa para pessoa (contato com as mãos, tosse, ou gotículas de saliva) ou através de superfícies e objetos contaminados pelo vírus.¹⁰ Em 16 de maio de 2020, mais de 4.605.673 pessoas foram diagnosticadas com COVID-19 e houve 310.180 mortes ao redor do mundo. No Brasil, até 16 de maio de 2020, foram registrados 222.877 casos, com 15.046 óbitos.¹¹ Dentre as medidas de prevenção da infecção pela COVID-19, recomenda-se aos indivíduos a higienização das mãos, superfícies e objetos com água e sabão ou com desinfetante para as mãos. Outras indicações incluem evitar o contato

Tabela 3 – Comorbidades relacionadas a óbitos por parada cardiorrespiratória em março de 2020, notificados pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Comorbidades clínicas	n	%
Não relacionadas	145	38,56
Hipertensão arterial	86	22,87
Insuficiência cardíaca	49	13,03
Diabetes mellitus	42	11,17
Câncer	40	10,64
Demência	26	6,91
Infecções respiratórias	23	6,12
Acidente vascular cerebral	19	5,05
Arritmia	12	3,19
Infecção do trato urinário	3	0,80

Tamanho da amostra = 376.

com os olhos, nariz e boca; o uso permanente de máscara facial; a manutenção de hábitos saudáveis de alimentação e sono; e o isolamento e distanciamento social.¹²

O aumento do número de mortes, no contexto da pandemia, pode agravar o medo dos usuários de sair do isolamento social para buscar assistência médica e serviços essenciais. Isso poderia atrasar a demanda por serviços de saúde que afetam a doença subjacente. É interessante notar que quase 89% da nossa amostra não teve acompanhamento médico; em frequência semelhante (87%), a natureza da PCR foi a causa clínica.

Em um estudo recente, Gonzales-Olmo et al.,¹³ com dados da população de Madrid, demonstrou elevados níveis de auto-percepção individual de maior vulnerabilidade em relação à infecção pela COVID-19 ao procurar atendimento odontológico, considerado um serviço essencial de saúde. Assim, os pesquisadores observaram que a amostra de indivíduos com mais de 60 anos com doenças sistêmicas evitou o atendimento odontológico na maioria das vezes.¹³

De acordo com os nossos resultados, Holmes et al. (2020) indicaram que houve uma quebra estrutural nas séries temporais de internações semanais diferidas anualmente de acordo com os serviços de emergência no Reino Unido entre setembro de 2019 e abril de 2020.¹⁴ Esses pesquisadores observaram o período de tempo correspondente a setembro de 2019 e abril de 2020.

Foram desenvolvidas e estão em fase de validação escalas para avaliar o medo dos indivíduos (como a “Escala de Medo de COVID-19”) com a finalidade de avaliar essa emoção. Espera-se que novos estudos avaliem o contexto da pandemia a esse respeito, monitorando o medo em detrimento de não procurar serviços essenciais de saúde, melhorando a qualidade de vida e retardando a mortalidade por causas que não envolvem COVID-19.¹⁵⁻¹⁷

Artigo Original

Julia et al.,¹⁸ relatam a reorganização do serviço de saúde na França durante a pandemia. Importantes investimentos têm sido feitos em termos de teleconsultas para acompanhamento de pacientes com COVID-19, mas a população mais vulnerável com dificuldades de acesso à internet e tecnologias digitais ou com barreiras linguísticas permaneceu sem assistência adequada. Além disso, os leitos hospitalares disponíveis foram drasticamente reduzidos e os profissionais de atenção primária à saúde consequentemente tiveram que lidar com emergências por doenças crônicas.¹⁸ As visitas domiciliares têm sido divididas por pacientes com e sem COVID-19, levando à sobrecarga do serviço. Já foi adotado um fluxo para a atenção básica aos pacientes com doenças crônicas, a fim de evitar atrasos no controle ambulatorial.¹⁷

Em Belo Horizonte, houve redução da demanda da população por atendimento nas Unidades Básicas de Saúde e Unidades de Pronto Atendimento. Durante os primeiros quatro meses de 2019, foram atendidas 1.478.905 pessoas; no mesmo período de 2020, esse número foi de 1.215.543, o que representa uma redução de 18%.¹⁹ Dessa maneira, é importante monitorar o manejo das doenças crônicas e promover ações educativas para que a população compreenda a importância do acompanhamento da saúde e do uso regular dos medicamentos necessários. Dessa forma, a Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte atualizou o fluxo de atenção na atenção básica.^{19,20}

Souza et al.,²¹ relatam sobre a atenção primária à saúde prestada pelo SUS no Brasil e sobre os investimentos que vêm sendo destinados à aquisição de equipamentos e à ampliação de leitos hospitalares para pacientes com COVID-19. Reforçam a necessidade de fortalecer a atenção básica como instrumento de prevenção do colapso do sistema de saúde, evitando óbitos por COVID-19 e doenças crônicas.²¹ É necessário refletir sobre como encontrar o equilíbrio para que as ações de saúde não sejam paralisadas durante a pandemia.

A Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte tem realizado ações como treinamentos por meio de conferências virtuais, aulas virtuais, discussão de casos clínicos e notas técnicas para atendimento e fluxo de pacientes com COVID-19, estabelecendo parcerias para atendimento online e atendimento a pacientes de grupos de risco. Paralelamente, vem adotando medidas de adequação dos serviços de urgência e atenção primária à saúde, buscando não sobrecarregar os serviços e promover melhor atendimento aos pacientes com e sem COVID-19.²⁰

O aumento do número de óbitos domiciliares tem despertado a atenção de gestores de saúde, e a ideia é reforçar a importância do controle ambulatorial das doenças crônicas e esclarecer as medidas de segurança adotadas para a população quanto às complicações clínicas não relacionadas à COVID-19 durante a pandemia.

Este é um momento favorável para reinventar a relação entre os usuários e os profissionais da atenção básica, buscando maior aproximação para o estabelecimento

de vínculos, fortalecendo a importância do controle das doenças crônicas e evitando mortes desnecessárias. Também é necessário implementar medidas para melhorar a vigilância de óbitos. Os serviços de atenção primária à saúde devem organizar a assistência e os fluxos de pacientes a fim de garantir o atendimento adequado aos pacientes com e sem COVID-19.

Como limitação do estudo, apontamos o alto percentual de indivíduos para os quais não foi possível coletar informações sobre a existência de comorbidades (38,5% da amostra) devido à falta de informações dos familiares ou amigos entrevistados, que podem ter subestimado os valores apresentados.

Conclusão

Os resultados indicam um aumento no número de óbitos domiciliares por PCR notificados pelo SAMU em março de 2020 em relação a março de 2018 e março de 2019 em Belo Horizonte, Minas Gerais. Será necessário realizar estudos futuros com delineamento longitudinal para monitorar o aumento da mortalidade de usuários do sistema de saúde e analisar suas relações causais para evitar óbitos por outras doenças que não envolvam a COVID-19.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Guimarães NS, Carvalho TML, Pinto JM, Lage R, Bernardes RM, Peres ASS, Raposo MA, Rodrigues VM, Melo MCB, Tupinambás U; Obtenção de dados: Carvalho TML, Pinto JM, Lage R, Bernardes RM, Peres ASS, Raposo MA, Carvalhais RM, Shiomatsu GY, Oliveira BC, Melo MCB, Tupinambás U, Marcini RA; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Guimarães NS, Carvalho TML, Pinto JM, Lage R, Bernardes RM, Peres ASS, Raposo MA, Carvalhais RM, Shiomatsu GY, Oliveira BC, Rodrigues VM, Melo MCB, Tupinambás U; Análise estatística: Guimarães NS, Raposo MA, Tupinambás U; Redação do manuscrito: Guimarães NS, Carvalho TML, Pinto JM, Lage R, Bernardes RM, Peres ASS, Carvalhais RM, Shiomatsu GY, Oliveira BC, Rodrigues VM, Melo MCB, Tupinambás U, Marcini RA.

Potencial Conflito de Interesses

Declaramos não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 1.600 de 7 de julho de 2011. Diário Oficial da União. Brasília, 2011.
2. O'Dwyer G, Konder MT, Reciputti LP, Macedo C, Lopes MGM. O processo de implantação do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência no Brasil: estratégias de ação e dimensões estruturais. *Cad Saúde Pública*. 2017; 33 (7):1-14.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção às Urgências e Rede de Atenção às Urgências. Portaria de Consolidação nº 3, de 28 de setembro de 2017; consolida as normas sobre as redes do Sistema Único de Saúde. Brasília, 2017.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Cardiômetro: Mortes por Doenças Cardiovasculares no Brasil*. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/>
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(3):449-663.
6. Malta DC, França E, Abreu DMX, Perillo RD, Salmen MC, Teixeira RA et al. Mortalidade por doenças não transmissíveis no Brasil, 1990 a 2015, segundo estimativas do estudo de Carga Global de Doenças. *São Paulo Med J*. 2017; 135(3): 213-21.
7. Saltarelli RMF, Prado RR, Monteiro RA, Machado IE, Teixeira BSM, Malta DC. Mortes evitáveis por ações do Sistema Único de Saúde na população da Região Sudeste do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2019, 24(3):887-98.
8. World Health Organization. (WH) Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. Geneva; 2020.
9. Wu Z, JenMcGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
10. Garg S, Kim L, Whitaker M et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Abril 69(15):458-64.
11. Johns Hopkins University. Coronavirus Resourde Center. COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering at John Hopkins University (JHCHSU). United States;2020New York; 2020.
12. Center for Disease Control and Prevention (CDC). How coronavirus spreads. Accessed in 2020 Apr 23] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/transmission.html>.
13. González-Olmo MJ, Ortega-Martínez AR, Delgado-Ramos B, Romero-Maroto M, Carrillo-Díaz M. Perceived vulnerability to coronavirus infection: impact on dental practice. *Braz Oral Res*. 2020;34:e044.
14. Holmes JL, Brake S, Docherty M, Lilford R, Watson S. Emergency ambulance services for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. *Lancet*. 2020;395;May23.
15. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *Int J Ment Health Addict*. 2020; Mar 27:1-9.
16. oraci P, Ferrari A, Abbiati FA, Del Fante E, De Pace R, Urso A, et al. Validation and Psychometric Evaluation of the Italian Version of the Fear of COVID-19 Scale. *Int J Ment Health Addict*. 2020 May 4:1-10.
17. Bitan TH, Giron AG, Bloch Y, Mayer Y, Shiffman N, Mendlovic S. Fear of COVID-19 scale: Psychometric characteristics, reliability and validity in the Israeli population. *Psychiatry Res*. 2020;Jul;289:113100.
18. Julia C, Saynac Y, Le Joubioux C, Cailhol J, Lombraill P, Bouchaud O. Organising community primary care in the age of COVID-19: challenges in disadvantaged areas. Correspondence. *Lancet Public Health*. 2020;5(6):e313.
19. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. Belo Horizonte. 2020. Nota técnica COVID-19. no 007/2020. CIEVS/GVIGE/DPSV/GEAPS/GEURE/GERRE/GEASF/DIAS/GCINT/DMAC/SMSA/PBH. Belo Horizonte;2020.
20. Prefeitura Municipal Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. CORONAVIRUS=19. Belo Horizonte;2020.
21. Souza CDF, Gois-Santos VT, Correia DS, Martins-Filho PR, Santos VS. The need to strengthen Primary Health Care in Brazil in the context of the COVID-19 pandemic. *Braz Oral Res*. 2020;34:e047.



Parada Cardiorrespiratória Extra-Hospitalar durante a Pandemia da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil: A Mortalidade Oculta

Out-Of-Hospital Cardiac Arrest during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Brazil: The Hidden Mortality

Claudio Tinoco Mesquita^{1,2,3} 

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ - Brasil

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

Hospital Vitória,³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Aumento de Óbitos Domiciliares devido a Parada Cardiorrespiratória em Tempos de Pandemia de COVID-19

“Em algum lugar, algo incrível está esperando para ser descoberto”.

Carl Sagan

Resumo

O mundo mudou em apenas alguns meses após o surgimento da doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19), causada por um betacoronavírus denominado síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2). A COVID-19 foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020. O Brasil apresenta atualmente o segundo maior índice de mortalidade por COVID-19 do mundo, perdendo apenas para os EUA. A pandemia da COVID-19 está se espalhando rapidamente pelo mundo, com mais de 181 países afetados. O presente editorial se refere ao artigo publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia: “Aumento de óbitos domiciliares devido a parada cardiorrespiratória em tempos de pandemia de COVID-19”¹. Seus principais resultados mostram um aumento gradual na taxa de paradas cardiorrespiratórias extra-hospitalares durante a pandemia da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Seus dados demonstram um aumento proporcional de 33% dos óbitos domiciliares em março de 2020 em relação aos períodos anteriores. O estudo é o primeiro artigo brasileiro a demonstrar a mesma tendência observada em outros países.

Meu interesse pessoal pela Ciência deve ser creditado a Carl Sagan. Durante minha juventude, tive a oportunidade de assistir seu programa de TV “Cosmos” e isso mudou tudo. Hoje, a Ciência é uma das principais prioridades da

humanidade. O mundo mudou em apenas alguns meses após o surgimento da doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19), causada por um betacoronavírus denominado síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2). A COVID-19 foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020.² O Brasil apresenta atualmente o segundo maior índice de mortalidade por COVID-19 do mundo, perdendo apenas para os EUA. A pandemia de COVID-19 está se espalhando rapidamente pelo mundo, com mais de 181 países afetados.

Na maioria dos pacientes, a COVID-19 é uma doença leve com alguns sintomas respiratórios. A COVID-19 é mais grave e fatal entre pacientes com fatores de risco cardiovascular ou doenças preexistentes.³ O Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças publicou uma pesquisa que demonstrou que entre os pacientes com diagnóstico de COVID-19, 13% tinham hipertensão, 5% tinham diabetes mellitus e 4% tinham histórico de doença cardiovascular. Porém, na mesma coorte, entre os pacientes que não sobreviveram, 40% eram hipertensos, 20% eram diabéticos e 22% apresentavam doenças cardiovasculares preexistentes.⁴ Pacientes com doenças cardiovasculares apresentaram a maior taxa de letalidade (10,5%). Os fatores de risco de eventos cardíacos após a pneumonia por COVID-19 incluem idade avançada, doenças cardiovasculares pré-existent e maior gravidade da pneumonia na apresentação.² Doenças coronarianas também estão associadas a eventos cardíacos agudos e desfechos desfavoráveis na influenza e outras infecções virais respiratórias.^{5,6} A COVID-19 também demonstrou danos ao sistema cardiovascular com manifestações diversas como lesão miocárdica, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, síndrome de Takotsubo (ST), arritmias, miocardite e choque.⁷ Não apenas as condições cardiovasculares crônicas como hipertensão ou insuficiência cardíaca são relevantes para os desfechos da COVID-19, mas também a idade, o estado imunológico do hospedeiro e o efeito de medicamentos para doenças cardiovasculares como antitrombóticos ou anti-hipertensivos.⁸ A Figura 1 demonstra a interação entre doenças cardiovasculares/fatores de risco e COVID-19.

Os danos que a COVID-19 causa no sistema cardiovascular provavelmente são multifatoriais e podem resultar de um desequilíbrio entre alta demanda metabólica e baixa reserva cardíaca, inflamação sistêmica e trombogênese, além de dano cardíaco direto provocado pelo vírus.⁷ As complicações do sistema cardiovascular ocorrem principalmente em pacientes

Palavras-chave

COVID-19/complicações; Betacoronavírus; Mortalidade; Pandemia; Parada Cardíaca; Fatores de Risco; Idoso; Doenças Cardiovasculares; Pneumopatias.

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •

Universidade Federal Fluminense Faculdade de Medicina - Departamento de Radiologia - Av. Marques do Paraná, 303. CEP 24230-322, Centro, Niterói, RJ - Brasil
E-mail: claudiotinocomesquita@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210041>

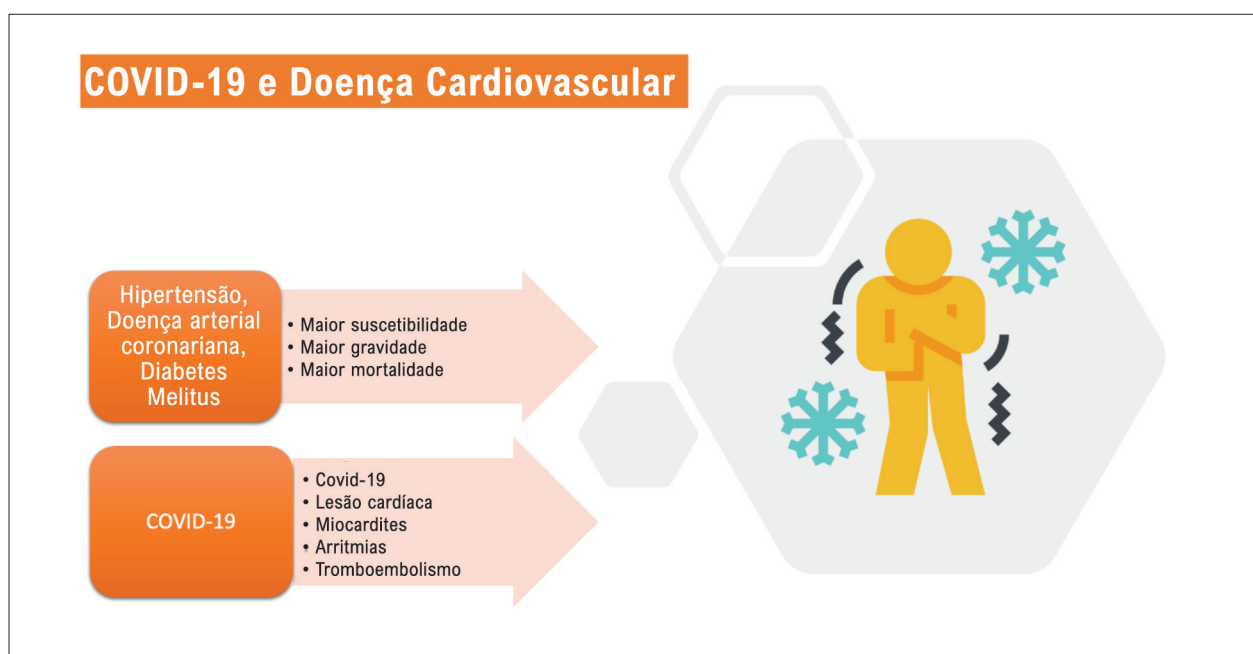


Figura 1 – Interação entre doenças cardiovasculares/fatores de risco e COVID-19. Comorbidades cardiovasculares como hipertensão e doença arterial coronariana estão associadas a maior suscetibilidade e maior mortalidade em pacientes com COVID-19. A COVID-19 também está associada a manifestações cardiovasculares, incluindo lesão miocárdica, miocardite, arritmias, síndrome coronariana aguda e tromboembolismo.

com fatores de risco cardiovascular (idade avançada, hipertensão e diabetes) ou doenças cardiovasculares preexistentes. Existem poucos relatos de pacientes com COVID-19 que apresentaram supradesnivelamento agudo do segmento ST e, para esses pacientes, as alterações ECG estavam presentes nas derivações inferiores. Em cada caso, o diagnóstico de miocardite foi apoiado por troponinas cardíacas elevadas, diminuição moderada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e ausência de doença arterial coronariana com limitação de fluxo por angiocoronariografia invasiva.⁹ Os achados da autópsia corroboram o conceito de que a patogênese da COVID-19 grave envolve lesão direta induzida por vírus em múltiplos órgãos, incluindo coração e pulmões, juntamente com as consequências de um estado pró-coagulante com coagulopatia.¹⁰ A Tabela 1 lista as consequências cardiovasculares mais frequentes da COVID-19 descritas na literatura.

Em relação à epidemiologia da doença arterial coronariana, alguns estudos mostraram diminuição na incidência de hospitalização por infarto agudo do miocárdio durante a pandemia de Covid-19. Solomon et al.,¹³ observaram que as taxas semanais de hospitalização por infarto agudo do miocárdio diminuíram em até 48% durante o período da COVID-19(12). De Filippo et al.,¹⁴ encontraram diminuição semelhante na hospitalização por síndrome coronariana aguda em 15 hospitais no norte da Itália.¹⁴ Essa diminuição está parcialmente relacionada à ansiedade e ao medo que muitos pacientes demonstraram durante os meses iniciais da pandemia de contrair a COVID-19 nas unidades de emergência. Devido a essa diminuição nas internações por infarto do miocárdio, observou-se um aumento transitório de paradas cardiorrespiratórias extra-hospitalares (PCEH) em comparação ao mesmo período nos anos anteriores à

pandemia.¹⁵ Esse aumento de casos de PCEH é diretamente atribuível às infecções por COVID-19 e ao possível aumento de pacientes com síndrome coronariana aguda que não se dirigiram imediatamente aos serviços de emergência.

Devemos parabenizar os autores do artigo publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.¹ Seus principais achados mostram um aumento gradual na taxa de paradas cardiorrespiratórias extra-hospitalares durante a pandemia de COVID-19 na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Seus dados demonstram um aumento proporcional de 33% nos óbitos domiciliares em março de 2020 em relação aos períodos anteriores. O estudo é o primeiro artigo brasileiro a demonstrar a mesma tendência observada em outros países.^{14,15} As principais limitações do estudo são: curto período de observação, amostra de uma única região metropolitana brasileira e a falta de informações completas sobre comorbidades em cerca de 40% dos casos. No entanto, esses dados não invalidam as principais mensagens do estudo, que são: (1) a necessidade de organizar o sistema de saúde para lidar com os casos de doenças agudas durante a pandemia de COVID-19, (2) conscientizar a população sobre a necessidade de buscar cuidados continuados de saúde e (3) a busca por melhores tratamentos e prevenção.

A aprovação de vacinas eficazes para a prevenção da COVID-19 e o início do programa nacional de imunização contra a COVID-19 em janeiro de 2021 nos enchem de esperança e otimismo.^{16,17} Porém, enquanto a vacinação não estiver amplamente disponível para a população, é necessário dar continuidade a medidas eficazes e cientificamente comprovadas de distanciamento social, uso de máscaras e higienização das mãos. Só então a pandemia de COVID-19 será uma página da história e não mais uma dura realidade.

Tabela 1 – Consequências cardiovasculares da COVID-19

Complicação Cardiovascular	Frequência	Implicações
Lesão miocárdica e miocardite	7–20% dos pacientes com COVID-19	A lesão miocárdica está associada a um aumento de 5 vezes na necessidade de ventilação mecânica invasiva e a um aumento de 11 vezes na mortalidade
Síndrome coronariana aguda (SCA)	Menos de 5% dos pacientes com COVID-19	Redução nas hospitalizações por SCA e redução de 40% no infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST durante a pandemia. Essa redução nos casos de SCA está associada a um aumento semelhante nas paradas cardiopulmonares extra-hospitalares.
Insuficiência cardíaca	Incidência de 24% em todos os pacientes com COVID-19 e 49% em pacientes que vieram a óbito	A insuficiência cardíaca pode contribuir para a insuficiência respiratória em pacientes com SDRA. O manejo adequado da IC é obrigatório para reduzir a mortalidade.
Arritmias e parada cardiopulmonar súbita	Arritmias malignas como taquicardia ventricular e fibrilação podem ocorrer em pacientes com níveis elevados de troponina T	Taquicardia atrial e ventricular e fibrilação podem ser desencadeadas por lesão miocárdica, causas sistêmicas ou interações medicamentosas. É necessária atenção especial ao prolongamento do intervalo QT induzido por drogas
Alterações de coagulação e trombose	Níveis elevados de dímero-d (>0,5 mg/l) podem ser encontrados em 60% dos indivíduos com doenças graves	Não se tem conhecimento do regime ideal de anticoagulação para prevenir eventos tromboembólicos, mas, geralmente, a anticoagulação é prescrita empiricamente. Recomendações sobre tratamento antitrombótico e ICP para síndromes coronarianas agudas devem ser mantidas durante o tratamento da COVID-19

SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; ICP: intervenção coronariana percutânea (adaptado de Nishiga et al.¹¹ Prieto-Lobato et al.¹²)

Referências

- Guimarães NS, Carvalho TML, Machado-Pinto J, Lage R, Bernardes RM, Peres, ASS. Aumento de Óbitos Domiciliares devido a Parada Cardiopulmonar em Tempos de Pandemia de COVID-19. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):266-271.
- Oliveira GMM de, Pinto FJ. COVID-19: A Matter Close to the Heart. Int J Cardiovasc Sci. 2020;33(3):199–202.
- 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 [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. Am Heart J [Internet]. 2020;226:29–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.04.025>
- Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. Lancet [Internet]. 2013;381(9865):496–505. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61266-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61266-5)
- Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. N Engl J Med [Internet]. 2019;380(2):171–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMr1808137>
- Costa IBS da S, Bittar CS, Rizk SI, Filho AE de A, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The heart and COVID-19: What cardiologists need to know. Arq Bras Cardiol. 2020;114(5):805–16.
- Pedro SDS, Carla F, Brito F De, Bretas C, Scaramello V. Challenges in Pharmacological Management of Cardiovascular Diseases in Covid-19: do Benefits Outweigh Risks? Int J Cardiovasc Sci. 2020;33(4):404–11.
- Loghini C, Chauhan S, Lawless SM. Pseudo-Acute Myocardial Infarction in a Young COVID-19 Patient. JACC Case Reports [Internet]. 2020;2(9):1284–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.015>
- Buja LM, Wolf D, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. Cardiovasc Pathol [Internet]. 2020;48:107233. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107233>
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2020;1–16. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41569-020-0413-9>
- Prieto-Lobato A, Ramos-Martínez R, Vallejo-Calcerrada N, Corbí-Pascual M, Córdoba-Soriano JG. A Case Series of Stent Thrombosis During the COVID-19 Pandemic. JACC Case Reports [Internet]. 2020;2(9):1291–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.05.024>
- Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung S-H, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med [Internet]. 2020 May 19;NEJMc2015630. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2015630>
- De Filippo O, D’Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 2;383(1):88–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2015630>
- Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. Lancet Public Heal. 2020;2667(20):1–7.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301246>
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33306989>



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

COVID-19 e Injúria Miocárdica em UTI Brasileira: Alta Incidência e Maior Risco de Mortalidade Intra-Hospitalar

COVID-19 and Myocardial Injury in a Brazilian ICU: High Incidence and Higher Risk of In-Hospital Mortality

Jorge Henrique Paiter Nascimento,^{1,2} Rafael Lessa da Costa,² Luiz Fernando Nogueira Simvoulidis,² João Carlos de Pinho,² Roberta Santos Pereira,² Andrea Dornelles Porto,² Eduardo Costa de Freitas Silva,² Liszt Palmeira Oliveira,² Max Rogerio Freitas Ramos,² Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Unimed-Rio,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamentos: A incidência de injúria miocárdica (IM) em pacientes com COVID-19 no Brasil é pouco conhecida e o impacto prognóstico da IM, mal elucidado.

Objetivos: Descrever a incidência de IM em pacientes com COVID-19 em unidade de terapia intensiva (UTI) e identificar variáveis associadas à sua ocorrência. O objetivo secundário foi avaliar a troponina I ultrasensível (US) como preditor de mortalidade intra-hospitalar.

Métodos: Estudo observacional, retrospectivo, entre março e abril de 2020, com casos confirmados de COVID-19 internados em UTI. Variáveis numéricas foram comparadas com teste t de Student ou U de Mann-Whitney, sendo o teste X² empregado para as categóricas. Realizou-se análise multivariada com as variáveis associadas à IM e $p < 0,2$ objetivando determinar preditores de IM. Curva ROC foi empregada para determinar o valor da troponina capaz de prever maior mortalidade intra-hospitalar. Funções de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier a partir do ponto de corte apontado pela curva ROC.

Resultados: Este estudo avaliou 61 pacientes (63,9% do sexo masculino, média de idade de $66,1 \pm 15,5$ anos). A IM esteve presente em 36% dos casos. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) [RC 1,198; IC95%: 2,246-37,665] e índice de massa corporal (IMC) [RC 1,143; IC95%: 1,013-1,289] foram preditores independentes de risco. Troponina I US $> 48,3$ ng/ml, valor determinado pela curva ROC, prediz maior mortalidade intra-hospitalar [AUC 0,786; $p < 0,05$]. A sobrevida no grupo com troponina I US $> 48,3$ ng/ml foi inferior à do grupo com valores $\leq 48,3$ ng/dl [20,3 x 43,5 dias, respectivamente; $p < 0,05$].

Conclusão: Observou-se alta incidência de IM na COVID-19 grave com impacto em maior mortalidade intra-hospitalar. HAS e IMC foram preditores independentes de risco de sua ocorrência. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):275-282)

Palavras-chave: COVID-19; Coronavírus; Betacoronavírus, SARS – CoV-2; Infecção; Miocardite; Infarto do Miocárdio; Hospitalização; Morbidade.

Abstract

Background: The incidence of myocardial injury (MI) in patients with COVID-19 in Brazil and the prognostic impact of MI have not been elucidated.

Objectives: To describe the incidence of MI in patients with COVID-19 in the intensive care unit (ICU) and to identify variables associated with its occurrence. The secondary objective was to assess high-sensitivity troponin I as a predictor of in-hospital mortality.

Methods: Retrospective, observational study conducted between March and April 2020 with cases of confirmed COVID-19 admitted to the ICU. Numerical variables were compared by using Student t test or Mann-Whitney U test. The chi-square test was used for categorical variables. Multivariate analysis was performed with variables associated with MI and $p < 0.2$ to determine predictors of MI. The ROC curve was used to determine the troponin value capable of predicting higher in-hospital mortality. Survival functions were estimated by use of the Kaplan-Meier method from the cut-off point indicated in the ROC curve.

Results: This study assessed 61 patients (63.9% of the male sex, mean age of 66.1 ± 15.5 years). Myocardial injury was present in 36% of the patients. Systemic arterial hypertension (HAS) [OR 1.198; 95%CI: 2.246-37.665] and body mass index (BMI) [OR 1.143; 95%CI: 1.013-1.289] were independent risk predictors. High-sensitivity troponin I > 48.3 ng/mL, which was determined in the ROC curve, predicts higher in-hospital

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rua Visconde de Pirajá, 330 sala 1114. CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 17/06/2020, revisado em 31/07/2020, aceito em 12/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200671>

mortality [AUC 0.786; $p < 0.05$]. Survival in the group with high-sensitivity troponin I > 48.3 ng/mL was lower than that in the group with values ≤ 48.3 ng/dL [20.3 x 43.5 days, respectively; $p < 0.05$].

Conclusion: There was a high incidence of MI in severe COVID-19 with impact on higher in-hospital mortality. The independent risk predictors of MI were SAH and BMI. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):275-282)

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Betacoronavirus; Infection; Myocarditis; Myocardial Infarction; Hospitalization; Morbidity.

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

Introdução

A COVID-19, nomeada conforme orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS), é causada pelo novo coronavírus sob a designação de SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) e teve seu surto descrito pela primeira vez na cidade de Wuhan, localizada na China, ao final de 2019. Foi declarada como emergência em saúde pública de interesse internacional em 30 de janeiro de 2020 e, na ocasião em que este estudo foi escrito, existiam cerca de 12.964.809 casos confirmados e 570.288 óbitos em todo o mundo.¹ No Brasil, até o dia 14 de julho de 2020, foram confirmados 1.926.824 casos com 74.133 óbitos.²

A maioria dos casos de infecção por SARS-CoV-2 não é grave, incluindo apresentações assintomáticas ou oligossintomáticas. Todavia, relatos sugerem que até 20% dos indivíduos infectados requerem hospitalização, e desses, até 25% necessitam de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI).^{3,4} Essas taxas variam de acordo com diferenças culturais em relação aos critérios de admissão à UTI e características regionais, como idade da população e prevalência de outras comorbidades. Desenvolvimento de dispneia e síndrome respiratória aguda grave são as indicações mais comuns de internação em UTI.³⁻⁵

O acometimento cardíaco de pacientes em estado crítico por COVID-19 não é incomum e abrange uma grande variedade de apresentações como arritmias, cardiomiopatias e injúria miocárdica.⁵⁻⁷ A incidência de injúria miocárdica em pacientes hospitalizados varia entre 7% e 28% e algumas fontes sugerem correlação com piores desfechos clínicos.⁷⁻⁹ No entanto, as causas de lesão miocárdica e sua contribuição prognóstica ainda não foram bem elucidadas.

Este trabalho teve por objetivo primário descrever a incidência de injúria miocárdica em pacientes internados por COVID-19 em UTI e identificar possíveis fatores de risco relacionados à sua ocorrência. Nosso objetivo secundário foi avaliar a troponina I ultrasensível (US) como preditor de mortalidade intra-hospitalar.

Métodos

Trata-se de estudo observacional e retrospectivo, desenvolvido em UTI de hospital privado, localizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, com população de indivíduos internados com diagnóstico confirmado de COVID-19 entre março e abril de 2020. A coleta de dados foi realizada por meio de consulta ao sistema eletrônico de prontuários. Foram excluídos da pesquisa os casos sem a dosagem de troponina I US e aqueles com doença renal crônica e taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/min/1,73m². Todos os participantes tinham idade superior a

18 anos. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Por se tratar de estudo retrospectivo, houve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes receberam terapia antimicrobiana guiada para pneumonia bacteriana comunitária no momento da admissão hospitalar, sendo o plano terapêutico ajustado conforme a evolução clínica e permitindo a reconciliação de medicamentos de uso crônico sempre que possível.

O diagnóstico de COVID-19 estava de acordo com as recomendações da OMS.¹⁰ Os casos foram confirmados através de técnica de reação de cadeia de polimerase (PCR) para identificação do SARS-CoV-2 em material de nasofaringe obtido por swab de pacientes internados em UTI. Injúria miocárdica foi definida pela presença de pelo menos um valor de troponina I cardíaca acima do limite superior da normalidade (LSN) do percentil 99, em conformidade com a Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio.¹¹ Foram utilizados testes de troponina I US, cujo valor de referência é inferior a 19 ng/mL. A dosagem de troponina I foi feita conforme protocolo da UTI à admissão dos pacientes ou nas seguintes condições: anormalidades globais ou regionais do movimento da parede do ventrículo esquerdo, arritmias cardíacas inexplicáveis, alterações eletrocardiográficas dinâmicas, síndrome coronariana aguda ou síndrome de insuficiência cardíaca.

As variáveis analisadas contemplaram os seguintes dados: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC, kg/m²) e as comorbidades mais prevalentes, tempo decorrido entre o início dos sintomas de COVID-19 e a internação, tempo de permanência em UTI, tempo de internação hospitalar, ocorrência de injúria miocárdica, necessidade de suporte hemodinâmico vasopressor, necessidade de suporte ventilatório invasivo, síndrome do desconforto respiratório agudo conforme os critérios de Berlim¹² e escore SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score III).¹³

Análise Estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média e desvio-padrão e as contínuas sem distribuição normal foram expressas através de mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa. Testes de normalidade foram feitos por Kolmogorov-Smirnov. As comparações entre as variáveis contínuas foram realizadas com o teste *t* de Student não pareado ou o teste U de Mann-Whitney. Para as comparações de variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o exato de Fisher. Análise de regressão logística foi realizada para determinar os preditores de lesão

miocárdica. As variáveis que apresentaram associação com injúria miocárdica a um nível de significância $p < 0,20$ foram incluídas no modelo de regressão multivariada. O método *forward stepwise* foi utilizado. A magnitude do efeito de cada variável foi estimada pelo cálculo da razão de chance (RC) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%. A análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi realizada para determinar o valor da troponina I US capaz de prever mortalidade hospitalar. As funções de sobrevida foram calculadas empregando-se o estimador não paramétrico de Kaplan-Meier. Os pacientes foram estratificados por covariáveis selecionadas pelo seu provável papel prognóstico a partir de revisão da literatura. O teste log-rank foi empregado para a comparação das funções de sobrevida para cada covariável. As razões de risco (RR) foram calculadas para o prognóstico de variáveis associadas aos desfechos, com IC a 95%, segundo o modelo proporcional de Cox. Inicialmente foi realizada a análise bivariada de Cox seguida pela multivariada para os fatores com provável papel no desfecho ($p < 0,10$). Verificou-se a proporcionalidade dos modelos de Cox pelo teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld. Os testes foram bicaudais e a significância estatística expressa por $p < 0,05$. Os dados foram analisados usando o SPSS 22.0 (IBM, Chicago, IL). Os gráficos estatísticos foram gerados usando o MedCalc 19.3.

Resultados

Um total de 105 casos confirmados de COVID-19 foi identificado em UTI de hospital privado, localizado na cidade do Rio de Janeiro, entre março e abril de 2020. Após serem excluídos 35 pacientes por não terem a dosagem de troponina I

e 9 pacientes por apresentarem $\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, foram incluídos neste estudo 61 casos confirmados de COVID-19, dos quais, 36% possuíam injúria miocárdica (Figura 1).

Desses pacientes, cerca de 63,9% pertenciam ao sexo masculino e tinham idade média de $66,1 \pm 5,5$ anos. A média de tempo decorrido desde o início dos sintomas de COVID-19 e a admissão hospitalar foi de 7 ± 6 dias, em que os tempos médios de permanência hospitalar e em UTI corresponderam a 19 e 15 dias, respectivamente. As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial (55,7%) e diabetes mellitus (27,8%), conforme descrito na Tabela 1. Ocorreram 15 óbitos na amostra, resultando em uma taxa de mortalidade de 24,6%. Suporte intensivo invasivo foi utilizado em parcela considerável da amostra, da qual, 59% necessitou de suporte ventilatório invasivo, 57,4% fez uso de suporte hemodinâmico com vasopressores em algum momento da internação e 36% foi submetida a terapia renal substitutiva por meio de hemodiálise.

Os pacientes com injúria miocárdica tiveram tempos de internação hospitalar e de UTI discretamente superiores aos daqueles sem elevação de troponina I, porém a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos. Da mesma forma, sua avaliação prognóstica através do escore SAPS 3 não diferiu significativamente, com mortalidade esperada de $55,7 \pm 27,1\%$ em pacientes com injúria miocárdica e de $46,2 \pm 32,8\%$ em pacientes sem injúria miocárdica ($p = 0,2$), conforme descrito na Tabela 1. Na regressão multivariada, os preditores de injúria miocárdica foram hipertensão arterial sistêmica (RC 9,198; IC95%: 2,246-37,665) e IMC (RC 1,143; IC95%: 1,013-1,289) conforme descrito na Tabela 2.

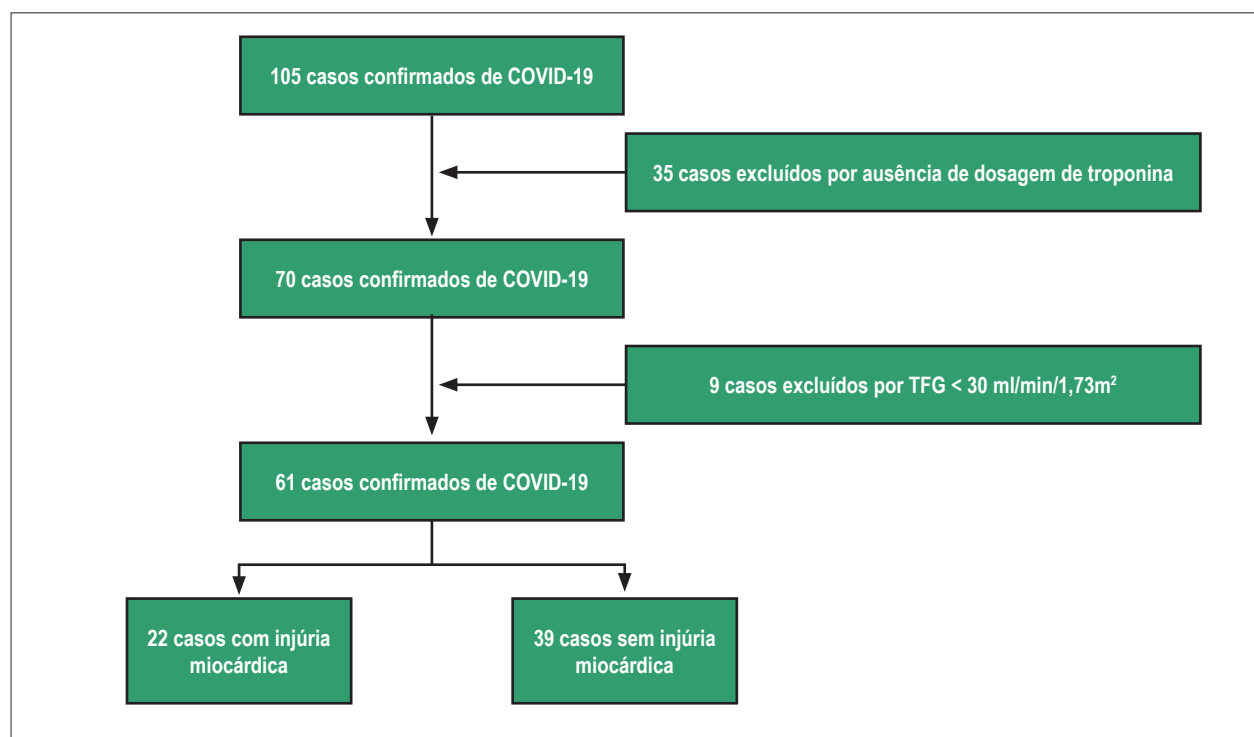


Figura 1 – Fluxograma de recrutamento de pacientes.

Tabela 1 – Características de 61 pacientes com COVID-19 internados em UTI com e sem injúria miocárdica

Características	População geral (n=61)	Com injúria miocárdica (n=22)	Sem injúria miocárdica (n=39)	p-valor
Gerais				
Idade	66,1±15,5	67,8±15,8	65,2±16,3	0,6010
Sexo masculino	39 (63,9%)	14 (63,6%)	25 (64,1%)	0,9710
Sintomas-internação (dias)	7±6	6±5	7±3	0,1410
Permanência em UTI (dias)	14,5 [5,2-28,7]	18,0 [8,7-33,2]	10,0 [5-28]	0,6940
Permanência hospitalar (dias)	17,0 [9,0-36]	21,5 [9,7-36,2]	13,0 [9,0-37,7]	0,5720
SAPS 3	49,7±28	55,7±27,1	46,2±32,8	0,2120
Comorbidades				
Hipertensão arterial sistêmica	34 (5,7%)	19 (86,4%)	15 (38,5%)	0,0001
Diabetes mellitus	17 (27,8%)	6 (27,3%)	11 (28,2%)	0,9380
DAC	4 (6,5%)	3 (13,6%)	1 (2,6%)	0,930
DPOC	2 (3,2%)	2 (9,1%)	0 (0%)	0,0560
Neoplasm	4 (6,5%)	1 (4,5%)	3 (7,7%)	0,6340
Asma	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (3,3%)	0,2800
IMC (kg/m ²)	29,46±6,3	32±7,6	28±5,4	0,0220
Complicações				
SDRA leve	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (5,1%)	0,2800
SDRA moderada	18 (29,5%)	8 (36,4%)	10 (25,6%)	0,3780
SDRA grave	17 (27,8%)	10 (45,5%)	7 (17,9%)	0,0210
Ventilação mecânica	36 (59%)	18 (81,8%)	18 (46,2%)	0,0070
Uso de vasopressor	35 (57,4%)	18 (81,8%)	17 (43,6%)	0,0040
Tromboembolismo venoso	11 (18%)	6 (27,3%)	5 (12,8%)	0,1590
IRA com diálise	22 (36%)	12 (54,5%)	10 (25,6%)	0,0240
Óbito	15 (24,6%)	9 (40,9%)	6 (15,4%)	0,0260

UTI: unidade de terapia intensiva; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score III; DAC: doença arterial coronariana; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC: índice de massa corpórea; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; IRA: insuficiência renal aguda.

Tabela 2 – Análise multivariada de preditores de injúria miocárdica em pacientes internados em UTI

Características	RC	IC 95%	p-valor
Idade	1,010	0,977-1,045	0,543
Sexo masculino	0,980	0,330-2,907	0,971
Hipertensão arterial	10,13	2,544-40,198	0,001
DAC	6,0	0,584-61,619	0,132
IMC (Kg/m ²)	1,108	1,009-1,218	0,033
SAPS 3	1,010	0,989-1,032	0,341

RC: razão de chance; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corpórea; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score III.

A análise da curva ROC foi realizada para determinar o valor da troponina I US capaz de prever mortalidade hospitalar. Na Figura 2, a área sob a curva ROC para o desfecho foi 0,786 (IC95%: 0,662-0,880) com $p = 0,001$. O valor de corte para a troponina I US foi 48,3 ng/ml. Na análise de Kaplan-Meier (Figura 3), a sobrevida do grupo com

troponina I US maior que 48,3 ng/ml foi 20,3 dias (IC95%: 11,4-29,2) ao passo que a sobrevida no grupo com troponina I US abaixo do valor de corte referido foi 43,5 dias (IC95%: 37,8-49,2), $p = 0,0003$. A análise de sobrevida bivariada de Cox estratificada pela troponina I US demonstrou relação com desfecho apenas para idade (RR = 1,046, IC95%: 1,006-

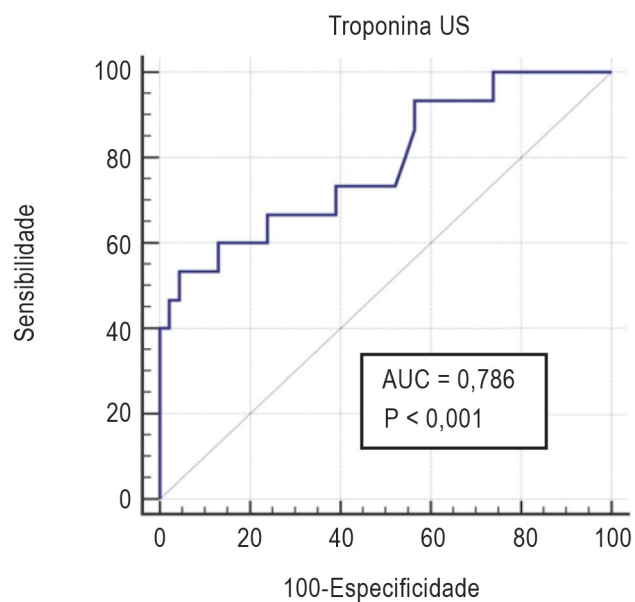
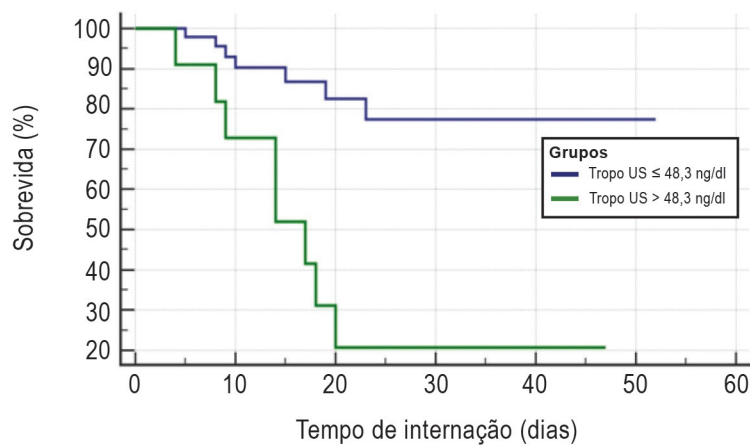


Figura 2 – Predição de mortalidade intra-hospitalar pela dosagem de troponina. AUC: área sob a curva ROC.



Número em risco

Grupo: Troponina US ≤ 48,3 ng/dL

49 29 16 13 6 2 0

Grupo: Troponina US > 48,3 ng/dL

11 7 2 2 2 0 0

Figura 3 – Sobrevida de pacientes com COVID-19 internados em UTI com e sem injúria miocárdica pelo modelo de Kaplan-Meier. Troponina US: troponina ultrasensível

1,087). Na análise multivariada, nenhuma das variáveis se mostrou preditora independente de sobrevida.

Discussão

O termo 'injúria miocárdica' é empregado de forma mais abrangente para designar diferentes processos fisiopatológicos que envolvem a morte dos cardiomiócitos, podendo incluir ou não a isquemia miocárdica como causa contribuinte. Diferentes relatos mostram associação entre essa condição e a infecção por SARS-CoV-2; no entanto, o exato conhecimento sobre os mecanismos de lesão miocárdica nesses casos e sua importância prognóstica ainda representam uma lacuna de conhecimento científico a ser preenchida.^{3,5,7-9}

As causas mais plausíveis de injúria miocárdica nos pacientes com COVID-19 incluem miocardite, hipoxemia, cardiomiopatia por estresse, *cor pulmonale* agudo e isquemia miocárdica causada por disfunção microvascular ou doença arterial coronariana epicárdica.^{7-9,14} Todavia, a contribuição isolada de cada causa à injúria miocárdica ainda não foi determinada. Os dados comprobatórios de miocardite causada por SARS-CoV-2 são escassos, por vezes faltando avaliação histológica cardíaca e análise do genoma viral, resultando em diagnóstico diferencial por suspeita clínica. A contribuição das vias de sinalização relacionadas à enzima conversora de angiotensina-2 para lesão miocárdica neste cenário também não foi adequadamente investigada.

Vem sendo postulado que a infecção pelo SARS-CoV-2 envolva intensa resposta inflamatória com um estado de hipercoagulabilidade e isquemia agravados por hipoxemia. Além disso, a resposta inflamatória sistêmica pode resultar em lesão endotelial com consequente aumento na geração de trombina e redução da fibrinólise endógena.¹⁵ Aspectos intrínsecos ao próprio novo coronavírus também podem contribuir diretamente para a ocorrência de injúria miocárdica, exemplificados pelos casos suspeitos de miocardite.¹⁶⁻¹⁸ Vários mecanismos fisiopatológicos foram propostos e podem ser resumidos nas 6 condições seguintes: disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo, hipoxemia, desequilíbrio entre oferta e demanda miocárdica de oxigênio, lesão miocárdica imunomediada e possivelmente lesão miocárdica direta pelo SARS-CoV-2.¹⁸⁻²⁰

Embora as taxas possam variar, estima-se que até 25% dos indivíduos hospitalizados por COVID-19 necessitam de cuidados em UTI.^{3,4} Essas taxas variam de acordo com diferenças culturais em relação aos critérios de admissão à UTI e características regionais, como idade da população e prevalência de outras comorbidades. Da mesma forma, as taxas de letalidade em UTI variam de 22% a 67%.²¹⁻²⁴ Em um estudo italiano com 1.591 pacientes, a mortalidade em UTI era de 26%; no entanto, uma parcela significativa de sua coorte ainda se encontrava internada em UTI no momento da publicação, o que pode ter subestimado esse indicador.²⁴ Em nossa UTI, foi observada taxa de mortalidade equivalente a 24,6%, valor abaixo do esperado para a média do indicador prognóstico SAPS 3 ($49,7 \pm 28\%$).

A incidência de injúria miocárdica em pacientes hospitalizados varia de 7% a 28%.⁷⁻⁹ Estudos chineses recentes apontam que pacientes com COVID-19 que necessitam de cuidados em UTI possuem maior probabilidade de evoluir com injúria miocárdica, estando essa condição associada ao

maior risco de mortalidade.^{5,25} Nosso estudo evidenciou alta incidência de injúria miocárdica (36%) em amostra de pacientes internados em UTI brasileira com diagnóstico confirmado de COVID-19, em que a hipertensão arterial sistêmica foi um fator de risco independente da ocorrência dessa complicação. O cenário regido por esta pandemia e a necessidade de rigoroso controle de infecção hospitalar, incluindo aquela pelo novo coronavírus, limitaram o uso de métodos diagnósticos complementares, comprometendo, dessa forma, a capacidade de determinar os mecanismos de lesão miocárdica.

Uma pesquisa internacional prospectiva, realizada entre 3 e 20 de abril de 2020, com 1.216 pacientes internados por COVID-19, a maioria em UTI, buscou avaliar as principais indicações e alterações ecocardiográficas de acometimento cardíaco relacionado à infecção pelo SARS-CoV-2. As indicações mais comuns da realização do exame foram: insuficiência ventricular esquerda (40%), biomarcadores cardíacos elevados (26%) e insuficiência ventricular direita (20%). Anormalidades do ventrículo esquerdo foram relatadas em 479 pacientes (39%), sendo o comprometimento ventricular esquerdo classificado como leve (17%), moderado (12%) ou grave (9%). O referido estudo expõe o acometimento cardíaco atribuído à COVID-19, revelando considerável incidência de elevação de biomarcadores cardíacos nessa população e prejuízo à função ventricular. Todavia, nem sempre é possível determinar o exato mecanismo de injúria miocárdica.²⁶

Giuseppe Lippi e Mario Plebani, em artigo publicado recentemente, revisaram 217 artigos em busca de testes laboratoriais com possível importância prognóstica para infecção pelo novo coronavírus. No entanto, 206 artigos foram excluídos por falta de informações técnicas sobre os dados apresentados. Nos 11 artigos restantes, foi possível estabelecer as principais anormalidades laboratoriais em pacientes com progressão desfavorável da COVID-19, destacando-se: aumento da contagem de glóbulos brancos, aumento da contagem de neutrófilos, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da albumina, aumento da desidrogenase láctica, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento de bilirrubina total, aumento de creatinina, aumento de troponina cardíaca, aumento do dímero D, maior tempo de protrombina, aumento de procalcitonina e aumento de proteína C reativa. Com relação ao aumento de troponina I, em análise retrospectiva, foi possível identificar que aumentos superiores a 2,2 vezes o LSN correlacionam-se com resultados clínicos adversos.²⁷

Estudo realizado com 2.736 pacientes com COVID-19 admitidos nos hospitais do Sistema de Saúde Mount Sinai na cidade de Nova York, entre 27 de fevereiro de 2020 e 12 de abril de 2020, observou que mesmo uma pequena quantidade de injúria miocárdica, quantificada pelo aumento da troponina, e principalmente naqueles com história de doença cardiovascular foi associada com alto risco de morte.²⁸ Apesar do tamanho amostral de nosso estudo, também foi possível demonstrar com significância estatística a associação entre valores de troponina I superiores a 2,5 vezes o valor LSN e mortalidade intra-hospitalar, tendo o ponto de corte sido determinado por curva ROC. Tal informação demonstra que mesmo elevações mais modestas desse biomarcador cardíaco podem ajudar a identificar indivíduos sob risco de eventos

adversos. Contudo, o uso de diferentes métodos laboratoriais comporta-se como o principal limitador da análise de um ponto de corte em grandes agregados populacionais, fazendo com que, muitas vezes, os estudos sejam em centro único. Talvez a maior riqueza na descrição metodológica dos artigos abrangendo esse tema possa facilitar o estudo por meio de meta-análise e assim melhor determinar o ponto de corte relacionado a piores desfechos clínicos.

O pequeno número de pacientes incluído nesta pesquisa e a falta de dados sobre a frequência de injúria miocárdica em pacientes assintomáticos ou apenas levemente sintomáticos infectados por SARS-CoV-2 são importantes limitações do nosso estudo. O protocolo da UTI pode ter influenciado a amostra, uma vez que após a admissão, o marcador biológico foi novamente dosado em caso de alteração do estado clínico ou de exame complementar. Outro aspecto importante foi a perda maior que 10% da amostra ocasionada pela não dosagem de troponina. Todavia, isto não foi capaz de impedir a associação de morte com aumento de troponina, mas pode ter selecionado os casos mais graves onde a troponina foi dosada, servindo os dados obtidos como parte de pesquisa exploratória em coorte retrospectiva sobre o tema. Para evitar o viés estatístico, tanto quanto possível, são necessários dados de múltiplos centros e amostras maiores para confirmar ainda mais os resultados apresentados.

Conclusão

A incidência de injúria miocárdica de pacientes internados em UTI com diagnóstico confirmado de COVID-19 foi 36%

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. OMS.Relatórios de situação da doença coronavírus 2019 (COVID-2019). Organização Mundial de Saúde. [Citado em 2010 jul 15]Disponível em: <<https://who.sprinklr.com/>>.
2. Brasil.Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da COVID-19 no Brasil. [Acesso em 2020 jul 14].Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648.
5. 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 Feb 7;323(11):1061-9.
6. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
7. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19;323(16):1612-4.
8. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Mar 10. ahead print
9. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 25:e200950.
10. World Health Organization. (WHO) Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance.[Cited in 2020 mar 12] Disponível em: <[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)>.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231.
12. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012; May 21, 2012: ahead print
13. RP. Moreno, RA Campos, et al. SAPS 3: from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. *Intensive Care Med* (2005) 31:1345-55.
14. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(21):e70.
15. Nascimento JHP, Gomes BFO, Petriz JLF, Carmo Junior PR, Rizk SI, Costa IBSS, et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):829-33.
16. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Life Sci*. 2020 March 11. ahead print
17. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020 Mar 16. ahead print
18. 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; March 27, ahead print

da amostra, na qual hipertensão arterial sistêmica e IMC foram preditores de risco independentes. Foi demonstrado o impacto da injúria miocárdica na mortalidade, ao passo que a sobrevida no grupo com valor de troponina I US superior a 43,8 ng/dl foi inferior à do grupo com valores de troponina I US menores que aquele valor.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nascimento JHP, Costa RL, Simvoulidis LFN, Pinho JC, Pereira RS, Porto AD, Silva ECF, Oliveira LP, Ramos MRF, Oliveira GMM

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Jorge Henrique Paiter Nascimento pelo Instituto do Coração Edson Saad - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

19. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17:259.
20. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail* 2020. ahead print.
21. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020, ahead print
22. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet*. 2020.ahead print.
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.ahead print.
24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 ahead print.
25. Shaobo Shi MD, Mu Qin MD, Bo Shen MD, Yuli Cai MD, Tao Liu MD, Fan Yang, MD. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. Published online March 25, 2020.ahead print.
26. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* (2020) 0, 1-10.
27. Lippi G, Plebani M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection, *Clin Chem Lab Med. (CCLM)*, 58(7), 1131-4.
28. Lala A Kipp Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:533–46.



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

Associação de Injúria Miocárdica e Mortalidade em Pacientes Hospitalizados com COVID-19

Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19

Edson Romano¹ 

Hospital do Coração - Unidade de Terapia Intensiva / Cardiologia, 1 São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: COVID-19 e Injúria Miocárdica em UTI Brasileira: Alta Incidência e Maior Risco de Mortalidade Intra-Hospitalar

A doença Covid-19 surgiu em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, e tem como causa o novo coronavírus denominado *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), sétimo coronavírus identificado até o momento, diferente dos outros coronavírus que causam pneumonia e resfriado comum.¹ Devido à maior e mais rápida transmissibilidade, foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde, em 11 de março de 2020.²

Desde então, vários estudos a nível mundial têm sido realizados e publicados com o intuito de determinar os fatores de risco para desenvolver a doença, bem como suas complicações, graus de gravidade, tratamento e morbi-mortalidade.

Um dos estudos iniciais foi realizado pelo Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças que avaliou o grau de gravidade de 72.314 pacientes com Covid-19 nessa população. Em 81,4% dos casos a doença foi classificada como leve, grave em 13,9% e crítica em 4,7%.³

Quanto ao acometimento cardíaco, a manifestação se dá por injúria miocárdica, que é definida pelo nível elevado de troponina e que ocorre especialmente devido a processos miocárdicos não isquêmicos, incluindo infecção respiratória grave com hipoxia, sepse, inflamação sistêmica, tromboembolismo pulmonar, hiperestimulação adrenérgica cardíaca durante a síndrome da tempestade de citocinas e possivelmente miocardite por ação direta do vírus. A etiologia isquêmica também se faz presente por ruptura de placa aterosclerótica coronariana, espasmo coronário, microtrombos ou lesão endotelial direta.⁴

Um aspecto significativo, que tem sido descrito, é que pacientes que apresentam injúria miocárdica estão associados a maior necessidade de suporte ventilatório e mortalidade intra-hospitalar. São pacientes geralmente mais idosos, com maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca.⁵

Palavras-chave

COVID-19; Coronavírus; Betacoronavírus; SARS CoV-2; Infecção; Miocardite; Infarto do Miocárdio; Hospitalização; Morbidade.

Correspondência: Edson Romano •

Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 147. CEP 04004-030, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: eromano@hcor.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201284>

Em uma revisão sistemática de 4 estudos com 374 pacientes, os níveis de troponina I foram significativamente maiores nos pacientes com Covid-19 grave, em comparação com a doença não grave.⁶

Quanto à prevalência, estudos desenvolvidos na China têm relatado injúria miocárdica com níveis elevado de troponina variando de 7% a 17% em pacientes hospitalizados, de 22% a 31% entre pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI) e de até 59% dos doentes que evoluíram a óbito.^{7,8} Essa variação na incidência de lesão miocárdica tem sido replicada em várias publicações por diferentes centros, como também demonstrada por uma meta-análise de 10 estudos envolvendo 3.118 pacientes em Wuhan, China, com prevalência de injúria miocárdica variando de 15% a 44% e o efeito combinado desses estudos mostrou que pacientes com troponina elevada tiveram risco de mortalidade 21 vezes maior (OR = 21,15).⁹ Essa variação reflete a heterogeneidade das definições de injúria miocárdica da população estudada e das características regionais, o que de certa forma também vai refletir nas taxas de letalidade, com dados mostrando incidência de 13% a 67% de pacientes com troponina elevada internados na UTI.⁹

Faz-se, portanto, necessário um estudo brasileiro para avaliação da presença de injúria miocárdica na nossa população, no que diz respeito à mortalidade desse grupo de pacientes, bem como à presença de comorbidades como preditor de óbito.

Nesta edição, autores brasileiros¹⁰ apresentam o resultado de um estudo observacional, retrospectivo, realizado na UTI de um hospital particular no Rio de Janeiro, entre março e abril de 2020. Foram incluídos inicialmente 105 casos confirmados de Covid-19. Após exclusão de 35 pacientes por ausência de dosagem de troponina I e 9 por insuficiência renal grave, restaram 61 pacientes e destes 36% evoluíram com injúria miocárdica, ou seja, troponina I elevada. O objetivo primário foi o de descrever a incidência de injúria miocárdica e identificar variáveis associadas à sua ocorrência. O objetivo secundário foi o de avaliar a troponina I ultrassensível como preditor de mortalidade hospitalar.

Após análise univariada e regressão logística multivariada de uma série de variáveis gerais e comorbidades, os preditores de injúria miocárdica com significância estatística foram a hipertensão arterial sistêmica e o índice de massa corpórea. A taxa de mortalidade do grupo foi de 24,6%, sendo que o valor da troponina I teve relação com a mortalidade hospitalar.

Apesar deste estudo ter limitações importantes, como o pequeno número de pacientes e a perda de casos por ausência de dosagem de troponina I, ficou demonstrado o impacto da

injúria miocárdica na mortalidade hospitalar e a identificação de preditores de risco como a hipertensão arterial sistêmica e o índice de massa corpórea.

Estudos nacionais mais robustos e multicêntricos] poderão confirmar os achados revelados neste estudo, bem como traçar um perfil da população brasileira.

Referências

1. Wei-jie G, N Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou Cq, et al. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 - March 2020. [Cited in 2021 Jan 12] Available from: who.int/diretor-general/speeches/details/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020
3. Wu Z, McGoogan JW. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA.2020;323(13):1239-42.
4. Massimo I, Croft LB, Oates CP, Takotsubo T. "COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis?. Heart.2020 [Epub ahead print]2020-317186. Doi 10.1136/heartjnl
5. Giustino G. "Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol.2020;76(17):2111-23.
6. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Progr Cardiovasc Dis. 2020;63(3):390-1.
7. Zhou F, Yu T, D R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet.2020;395(10229):1038.
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA.2020;323(11):1061-9.
9. Xintao J, Guan Bo, Su T, Liu W, Chen M, Waleed KB, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Heart.2020;106(25):11754-74.
10. Nascimento JH, Costa RL, Simvoulidis LFN, Pinho JC, Pereira RS, Porto AD, et al. COVID-19 e injúria miocárdica em UTI brasileira: alta incidência e maior risco de mortalidade intra-hospitalar. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):275-282.



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

Associação entre Terapia com Estatinas e Menor Incidência de Hiperglicemia em Pacientes Internados com Síndromes Coronarianas Agudas

Association between Statin Therapy and Lower Incidence of Hyperglycemia in Patients Hospitalized with Acute Coronary Syndromes

Remo Holanda de Mendonça Furtado,^{1,2} Paulo Rizzo Genestreti,¹ Talia F. Dalçóquio,¹ Luciano Moreira Baracioli,¹ Felipe Galego Lima,¹ André Franci,¹ Roberto R. C. V. Giraldez,¹ Fernando R. Menezes,¹ Aline Gehlen Ferrari,¹ Viviane Moreira Lima,¹ Cesar A. C. Pereira,¹ Carlos Alberto Kenji Nakashima,¹ Rocio Salsoso,¹ Lucas Colombo Godoy,³ José C. Nicolau¹

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil
Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP - Brasil

University of Toronto Ringgold standard institution - Peter Munk Cardiac Centre Toronto,³ Ontario - Canadá

Resumo

Fundamento: O maior risco de se desenvolver diabetes com o uso de estatinas é um desafio para a segurança do uso dessa classe de medicamentos em longo prazo. No entanto, poucos estudos analisaram essa questão durante síndromes coronarianas agudas (SCA).

Objetivos: Investigar a associação entre início precoce da terapia com estatina e níveis de glicemia em pacientes admitidos com SCA.

Métodos: Este foi um estudo retrospectivo de pacientes hospitalizados por SCA. Pacientes que nunca haviam usado estatinas foram incluídos e divididos segundo uso ou não de estatina nas primeiras 24 horas de internação. O desfecho primário foi a incidência de hiperglicemia na internação (definida como pico de glicemia > 200mg/dL). Modelos de regressão logística e modelos lineares multivariados foram usados para ajuste quanto a fatores de confusão e um modelo de pareamento por escore de propensão foi desenvolvido para comparações entre os dois grupos de interesses. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Um total de 2357 pacientes foram incluídos, 1704 deles alocados no grupo que receberam estatinas e 653 no grupo que não receberam estatinas nas primeiras 24 horas de internação. Após os ajustes, uso de estatina nas primeiras 24 horas foi associado com uma menor incidência de hiperglicemia durante a internação (OR ajustado = 0,61, IC95% 0,46-0,80; p < 0,001) e menor necessidade de uso de insulina (OR ajustado = 0,56, IC 95% 0,41-0,76; p < 0,001). Essas associações mantiveram-se similares nos modelos de pareamento por escore de propensão, bem como após análises de sensibilidade, como exclusão de pacientes que desenvolveram choque cardiogênico, infecção grave ou pacientes que foram a óbito durante a internação hospitalar.

Conclusões: Entre os pacientes internados com SCA que não receberam estatinas previamente, a terapia precoce com estatina associou-se independentemente com menor incidência de hiperglicemia durante a internação. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):285-294)

Palavras-chave: Estatinas; Síndrome Coronariana Aguda; Infarto do Miocárdio; Glicemia; Inibidores de Hidroximetilglutril-CoA Redutases.

Abstract

Background: Increased risk of new-onset diabetes with statins challenges the long-term safety of this drug class. However, few reports have analyzed this issue during acute coronary syndromes (ACS).

Objective: To explore the association between early initiation of statin therapy and blood glucose levels in patients admitted with ACS.

Correspondência: Remo Holanda de Mendonça Furtado •

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: rhmfurtado@gmail.com

Artigo recebido em 17/02/2020, revisado em 02/06/2020, aceito em 10/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200128>

Methods: This was a retrospective analysis of patients hospitalized with ACS. Statin-naïve patients were included and divided according to their use or not of statins within the first 24 hours of hospitalization. The primary endpoint was incidence of in-hospital hyperglycemia (defined as peak blood glucose > 200 mg/dL). Multivariable linear and logistic regression models were used to adjust for confounders, and a propensity-score matching model was developed to further compare both groups of interest. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 2,357 patients were included, 1,704 of them allocated in the statin group and 653 in the non-statin group. After adjustments, statin use in the first 24 hours was associated with a lower incidence of in-hospital hyperglycemia (adjusted OR=0.61, 95% CI 0.46-0.80; $p < 0.001$) and lower need for insulin therapy (adjusted OR = 0.56, 95% CI 0.41-0.76; $p < 0.001$). These associations remained similar in the propensity-score matching models, as well as after several sensitivity analyses, such as after excluding patients who developed cardiogenic shock, severe infection or who died during index-hospitalization.

Conclusions: Among statin-naïve patients admitted with ACS, early statin therapy was independently associated with lower incidence of in-hospital hyperglycemia. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):285-294)

Keywords: Statins; Acute Coronary Syndrome; Myocardial Infarction; Blood Glucose; Hidroxymetilglutaryl-CoA-Reductase Inhibition.

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

Introdução

Há evidências bem estabelecidas de que as estatinas melhoram desfechos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável.^{1,2} Ao mesmo tempo, pacientes com risco aumentado de DAC mas sem aterosclerose evidente podem se beneficiar do tratamento com estatinas,^{3,4} de modo que as diretrizes recomendam seu uso para esses dois grupos de pacientes.⁵ Ainda, as estatinas exercem importante papel nas síndromes coronarianas agudas (SCA)^{6,7} e, nos pacientes submetidos à revascularização percutânea, a terapia precoce pode prover benefício adicional.^{8,9} Apesar disso, existe a preocupação acerca do risco aumentado de se desenvolver diabetes mellitus (DM) com o uso prolongado de estatina.¹⁰⁻¹² Ainda, as estatinas podem piorar o controle da glicemia em pacientes com diagnóstico de DM, ou antecipar a evolução para DM evidente em pacientes com síndrome metabólica, níveis alterados de glicemia de jejum ou intolerância à glicose.^{13,14} Muitos mecanismos foram propostos para explicar a influência de estatinas sobre a glicemia.¹⁵ As estatinas poderiam afetar o funcionamento de células beta e diminuir a secreção de insulina, um mecanismo diretamente relacionado à inibição de 3-hidroxi-3-metilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase ou a outros potenciais mecanismos intracelulares.^{16,17} Por outro lado, também há evidência de que as estatinas possam diminuir a resistência insulínica, o que compensaria o mecanismo danoso mencionado anteriormente.¹⁸

Embora existam muitos dados acerca da influência em longo prazo das estatinas sobre a glicemia em pacientes com DAC, dados sobre indivíduos com SCA são escassos. Apesar da preocupação mencionada com os efeitos sobre a tolerância à glicose em longo prazo, devido à ação anti-inflamatória das estatinas,^{19,20} estes medicamentos poderiam diminuir a inflamação na fase aguda das SCA e, portanto, indiretamente reduzir os níveis de glicose relacionados ao estresse da fase aguda. Assim, nossa hipótese é a de que, em pacientes internados com SCA, o uso precoce de estatina estaria associado a menor incidência de hiperglicemia durante a internação hospitalar na unidade coronariana (UCO).

Métodos

População e variáveis do estudo

Conduzimos uma análise retrospectiva de dados de pacientes admitidos com diagnóstico de SCA na UCO

do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes consecutivos admitidos em nossa UCO com diagnóstico de SCA foram prospectivamente registrados em um banco de dados específico, de 01 de janeiro de 1998 a 01 de maio de 2019. Nós identificamos pacientes que nunca haviam recebido estatinas na admissão hospitalar, e comparamos pacientes que receberam estatinas nas primeiras 24 horas de admissão (e continuaram o uso durante toda a internação) com pacientes que não as receberam.

Variáveis relacionadas ao tipo de SCA – infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST), e angina instável (AI) – características demográficas basais, fatores de risco, história de DAC, procedimentos prévios, uso de medicamentos concomitantes, e resultados laboratoriais basais também foram coletados. A glicemia foi obtida por amostras diárias de sangue, e a primeira glicemia (obtida na admissão) e o valor mais alto de glicemia observado durante a internação (isto é, pico de glicemia) foram registrados no banco de dados para posterior análise.

Casos de SCA foram definidos como pacientes apresentando sintomas de isquemia em repouso ou piora de sintomas isquêmicos em esforço, que o levaram à internação urgente na UCO dentro dos primeiros sete dias do início dos sintomas. Infarto do miocárdio (IM) foi definido segundo a definição universal atual de IM durante a coleta de dados. IAMCSST foi definido como elevação persistente do segmento ST de pelo menos 1 mm em duas ou mais derivações contíguas (exceto em V2-V3, em que se definiu um aumento de pelo menos 1,5mm em homens e mulheres com idade maior que 40 anos e de pelo menos 2 mm em homens com idade menor que 40 anos) ou bloqueio do ramo esquerdo novo ou presumidamente novo no eletrocardiograma de admissão. Os casos que não atingiram os critérios para IM foram classificados como AI. Pacientes em uso de estatina imediatamente antes da internação-índice ou pacientes que não possuíam informações de níveis de glicemia ou terapia com estatina na internação-índice foram excluídos.

O desfecho de interesse primário em nossa análise foi a ocorrência de hiperglicemia durante a internação, definida como pico de glicemia > 200 mg/dL em qualquer momento

durante internação, e os desfechos secundários foram glicemia > o valor mediano de pico de glicemia em nossa amostra e hiperglicemia que necessitasse terapia insulínica endovenosa. Esse ponto de corte de 200 mg/dL baseou-se nas mais recentes diretrizes considerando o nível alvo sugerido para controle de glicemia em pacientes com SCA.²¹ Também exploramos as associações entre hiperglicemia e mortalidade hospitalar.

Rotina laboratorial

Todos os pacientes admitidos com SCA tiveram amostra de sangue coletada de uma veia do antebraço durante a admissão. O sangue foi centrifugado e enviado para o laboratório, onde os níveis de glicose foram determinados por um procedimento padrão. Para essa primeira amostra, não foi requerido jejum, uma vez que estávamos interessados no primeiro valor aleatório da glicemia, além de outros valores laboratoriais de rotina.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, e foram descritas como números absolutos e porcentagens. As variáveis contínuas foram descritas como médias e desvios padrões ou mediana e intervalos interquartis (IIQ), e comparadas usando-se o teste t de Student (se distribuição normal) para duas amostras ou o teste de Mann-Whitney (distribuição não normal). O teste de Shapiro Wilk e análise visual de histogramas foram usados para avaliação de normalidade.

Especificamente, o teste de Mann-Whitney foi usado nas análises não ajustadas para comparar os desfechos contínuos de glicemia entre os dois grupos de interesse. Para as análises não ajustadas em relação aos desfechos binários (incidência de hiperglicemia e morte hospitalar), foram usados modelos de regressão logística univariada.

Para ajuste quanto aos fatores de confusão, foram usados modelos de regressão multivariados nas análises ajustadas. Níveis de glicemia com transformação logarítmica para a glicemia de admissão e pico de glicemia foram incluídos em um modelo de regressão linear múltiplo. A transformação foi realizada a fim de manter a premissa de normalidade dos resíduos no modelo. O modelo incluiu, como variáveis independentes, dados demográficos basais e variáveis relacionadas a comorbidades. Um procedimento de seleção *stepwise* foi usado para ajustar o modelo, com um valor limiar de 0,02 para remover covariáveis e de 0,05 para adicionar covariáveis ao modelo. Um modelo de regressão logística foi desenvolvido seguindo-se as mesmas etapas para avaliar hiperglicemia como uma variável categórica (considerando as três definições mencionadas) e morte hospitalar. Os modelos foram ajustados quanto às seguintes covariáveis: idade, raça, sexo, DM, hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, insuficiência cardíaca (IC), IM prévio, intervenção coronária percutânea (ICP) prévia, cirurgia de revascularização miocárdica prévia (CABG), acidente vascular cerebral prévio, *clearance* de creatinina (ClCr) < 60 mL/min, fenótipo de SCA (IAMCSST versus IAMSSST ou AI), Classe II de Killip ou mais, anos de admissão (antes ou após o ano de 2010, o qual foi o ponto médio do período de tempo do banco de dados),

cobertura do seguro saúde (privado *versus* público), e escore GRACE (registro global de eventos coronarianos agudos; do inglês *Global Registry of Acute Coronary Events*).²² Alguns pacientes não possuíam valores de hemoglobina glicada (HbA1c) e índice de massa corporal (IMC) disponíveis e não foram incluídos no modelo principal, mas foram incluídos em análises de sensibilidade (ver abaixo).

Além disso, um modelo de pareamento por escore de propensão foi desenvolvido considerando a probabilidade de se receber estatina nas primeiras 24 horas após admissão. O modelo foi construído a partir de regressão logística, com um vizinho mais próximo de 1, e nível de calibração (*caliper*) de 0,001, utilizando as mesmas variáveis usadas nos modelos de regressão. Após o pareamento, as variáveis basais foram conferidas entre os dois grupos para verificar eventual desequilíbrio, com valor de p maior que 0,10 e uma diferença padronizada menor que 10% considerados apropriados, segundo literatura prévia sobre o tópico.²³

Para análise de sensibilidade, também aplicamos modelos ajustados para as variáveis basais, bem como para o uso de aspirina, inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptor da angiotensina II (BRA), betabloqueadores orais, inibidores de P2Y₁₂, heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, betabloqueadores endovenosos, nitratos e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa endovenosos nas primeiras 24 horas da admissão. Além disso, usamos também um modelo incluindo IMC (Kg/m²) e outro incluindo HbA1c na admissão hospitalar e covariáveis. Finalmente, também aplicamos modelos excluindo pacientes que apresentaram choque cardiogênico, infecção grave, ou que evoluíram a óbito durante a hospitalização.

Não foi empregada imputação de dados faltantes. Somente indivíduos com informações válidas sobre uso de estatina e níveis de glicemia foram incluídos. Todos os testes foram bicaudais. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas usando o programa Stata,TM versão 15.1 (Statacorp, College Station, TX, EUA).

Resultados

Análises descritivas

Dos 7099 pacientes incluídos no banco de dados entre 01 de janeiro de 1998 e 01 de maio de 2019, 2357 pacientes que nunca usaram estatinas foram incluídos nesta análise, 1704 desses receberam estatina nas primeiras 24 horas da admissão e 653 não (Figura 1). Na população total do estudo, a idade média foi de 62,9 ± 12,6 anos, 713 pacientes (30,3%) eram do sexo feminino, 789 (33,5%) tinham história de DM na admissão, e 1073 (45,5%) IAMCSST como apresentação clínica das SCA (Tabela 1).

Como o esperado, houve várias diferenças entre pacientes recebendo estatinas em comparação aos que não receberam estatinas nas primeiras 24 horas de internação. Os pacientes que receberam estatinas eram mais jovens, e mais propensos a apresentarem história de hipertensão, DM, e ClCr < 60 mL/min na admissão, entre outras diferenças. Ainda, apresentavam maior chance de serem incluídos no banco de dados após

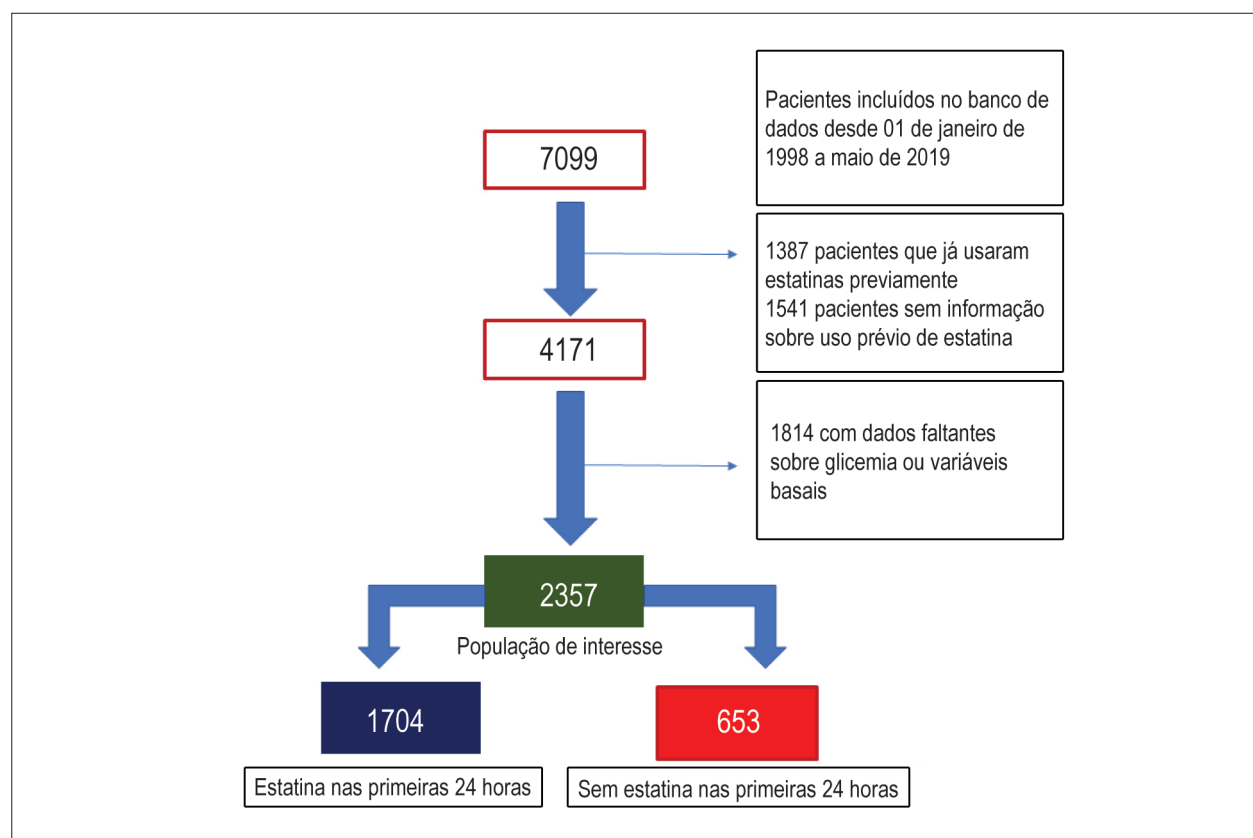


Figura 1 – Fluxograma representando o processo de inclusão e alocação dos pacientes.

janeiro de 2010. Contudo, esses pacientes apresentavam menos chance de serem da raça branca e possuírem seguro de saúde privado (Tabela 1). Os pacientes que receberam estatinas nas primeiras 24 horas também tinham maior probabilidade de serem tratados com aspirina, inibidor de P2Y₁₂, e IECA ou BRA nas primeiras 24 horas (Tabela 1). Em relação aos valores laboratoriais, os pacientes recebendo estatinas nas primeiras 24 horas apresentaram níveis mais elevados de triglicerídeos e uma tendência de maiores níveis de HbA1c, mas níveis similares de colesterol total, LDL colesterol, e HDL colesterol (Tabela 1).

Associação entre uso de estatina nas primeiras 24 horas e níveis de glicemia

Na análise não ajustada, os níveis de glicemia na admissão não foram diferentes entre pacientes que receberam estatinas e aqueles não recebendo estatinas nas primeiras 24 horas. No entanto, os pacientes tratados com estatinas apresentaram pico mais baixo de glicemia em comparação aos pacientes que não as receberam (Tabela 2A).

Na análise multivariada ajustada, a terapia com estatina nas primeiras 24 horas permaneceu independentemente associada com picos glicêmicos mais baixos na hospitalização (média geométrica ajustada de 139,0 versus 150,3 mg/dL, respectivamente; IC 95% da diferença de -15,9 a -6,5 mg/dL, p ajustado < 0,001). Após ajustes, não foram observadas diferenças significativas na glicemia de admissão (Tabela 2B).

Na análise baseada no pareamento por escore de propensão, 500 pacientes do grupo de estatina foram pareados com um número similar de pacientes do grupo sem estatina. Após o pareamento, as características basais usadas para construir o modelo estavam bem balanceadas entre os dois grupos, sem nenhum valor de p inferior a 0,10, ou nenhuma diferença média padronizada maior que 10% (1 Suplementar e Figura 1 Suplementar). Considerando a análise de pareamento por escore de propensão, a terapia com estatina permaneceu significativamente associada com níveis mais baixos de pico de glicemia (Tabela 2 Suplementar).

Associação entre estatina e ocorrência de hiperglicemia durante internação

Na análise não ajustada, a terapia com estatina nas primeiras 24 horas foi associada com menor incidência de hiperglicemia, incluindo pico de glicemia acima de 200mg/dL, pico de glicemia acima da mediana, e hiperglicemia com necessidade de uso de insulina (Tabela 3 Suplementar).

Após análise multivariada ajustada, a terapia com estatina permaneceu independentemente associada com menor incidência de pico de glicemia acima de 200 mg/dL (OR ajustado de 0,61, IC95% 0,46-0,80; p <0,001), e pico glicêmico acima da mediana e hiperglicemia com necessidade de terapia insulínica (ver Tabela 3 Suplementar e Figura 2A para mais detalhes).

Tabela 1 – Características basais, valores laboratoriais, medicamentos nas primeiras 24 horas e estratégias de revascularização para o evento-índice de acordo com o grupo do estudo

Variáveis	Total (N = 2357)	Grupo com estatina (N=1704)	Grupo sem estatina (N=653)	Valor p
Raça branca	2102 (89,2)	1500 (88,0)	602 (92,2)	0,004
Sexo feminino	713 (30,3)	522 (30,6)	191 (29,3)	0,51
Idade (anos); média ± DP	62,9 ± 12,6	62,6 ± 12,5	63,8 ± 12,9	0,038
Diabetes	789 (33,5)	591 (34,7)	198 (30,3)	0,045
Hipertensão	1688 (71,6)	1246 (73,1)	442 (67,7)	0,009
Dislipidemia	1241 (52,7)	912 (53,5)	329 (50,4)	0,17
Tabagismo	611 (25,9)	450 (26,4)	161 (24,7)	0,39
IM prévio	653 (27,7)	461 (27,1)	192 (29,4)	0,25
CABG prévia	327 (13,9)	234 (13,7)	93 (14,2)	0,75
ICP prévia	413 (17,5)	304 (17,8)	109 (16,7)	0,51
AVC prévio	113 (4,8)	87 (5,1)	26 (4,0)	0,25
IC prévia	212 (9,0)	162 (9,5)	50 (7,7)	0,16
ClCr ≤ 60 mL/min	1316 (55,8)	1053 (61,8)	263 (40,3)	< 0,001
IAMCSST como evento-índice	1073 (45,5)	781 (45,8)	292 (44,7)	0,63
Classe II (ou mais) de Killip	447 (19,0)	308 (18,1)	139 (21,3)	0,075
Escore de GRACE, média ± DP	141,6 ± 47,5	140,5 ± 46,7	144,3 ± 49,4	0,14
Seguro de saúde público	1736 (73,7)	1334 (78,3)	402 (61,6)	< 0,001
Incluídos após janeiro 2010	950 (40,3)	870 (51,0)	80 (12,2)	< 0,001
IMC (kg/m ²), mediana (IIQ) ¹	25,7 (23,4 – 28,7)	25,7 (23,3 – 28,6)	25,9 (25,0 – 29,1)	0,19
Colesterol total (mg/dL), mediana (IQR) ²	182 (151-215)	182 (150-217)	178 (152-213)	0,51
LDL colesterol (mg/dL); mediana (IIQ) ²	113 (87 – 143)	114 (86 – 144)	113 (90- 141)	0,96
Triglicerídeos (mg/dL); mediana (IIQ) ²	128 (91-180)	129 (92-184)	122 (89-171)	0,042
HDL colesterol (mg/dL); mediana (IIQ) ²	37 (31-44)	37 (31-44)	38 (31-45)	0,36
HbA1c (%); mediana (IIQ) ³	5,9 (5,6 – 6,8)	5,9 (5,6 – 6,8)	5,9 (5,3 – 6,5)	0,054
Aspirina	2247 (95,4)	1646 (96,7)	601 (92,0)	< 0,001
Inibidor de P2Y ₁₂ ⁴	1199 (50,9)	1024 (60,1)	175 (26,8)	< 0,001
Betabloqueador oral	1424 (60,4)	1048 (61,5)	376 (57,6)	0,081
Betabloqueador endovenoso	189 (8,0)	95 (5,6)	94 (14,4)	< 0,001
Nitrato	1461 (62,0)	1002 (58,8)	459 (70,3)	< 0,001
HBPM	1326 (56,3)	1099 (64,5)	227 (34,8)	< 0,001
HNF	772 (32,8)	463 (27,2)	309 (47,3)	< 0,001
IECA/BRA	1651 (70,1)	1227 (72,0)	424 (64,9)	0,001
Inibidor da GpIIb/IIIa	867 (36,8)	632 (37,1)	235 (36,0)	0,62
ICP primária	544 (23,1)	409 (24,0)	135 (20,7)	0,086
Fibrinolíticos	264 (11,2)	195 (11,4)	69 (10,6)	0,55
Revascularização para o manejo do evento-índice⁵				
ICP	1341 (56,9)	986 (57,9)	355 (54,5)	0,13
CABG	423 (18,0)	285 (16,7)	138 (21,1)	0,013
Abordagem clínica	637 (27,0)	460 (27,0)	177 (27,1)	0,96

Dados em número e % exceto se especificado de outra forma; 1- informação sobre índice de massa corporal (IMC) estava disponível em 287 pacientes; 2- informação sobre perfil de colesterol estava disponível de 2062 pacientes; 3- informação sobre hemoglobina glicada (HbA1c) estava disponível de 540 pacientes; 4- Sete pacientes, todos do grupo com estatina, estavam tomando ticagrelor nas primeiras 24 horas da internação, e todos os pacientes em terapia com inibidor de P2Y₁₂ estavam em uso de clopidogrel; 5- o procedimento de revascularização cardíaca (CABG, coronary artery bypass grafting) e a intervenção coronária percutânea (ICP) não são necessariamente mutuamente exclusivas, uma vez que alguns pacientes possam ter sido submetidos a ambos. IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina II; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina 2; ClCr: clearance de creatinina; GpIIb/IIIa: glicoproteína IIb/IIIa; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; IC: insuficiência cardíaca; IIQ: intervalo interquartil; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; IM: infarto do miocárdio; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

Artigo Original

Tabela 2A – Análise não ajustada 1: valores medianos da primeira medida de glicemia e do pico de glicemia de acordo com os grupos de estudo (com estatina ou sem estatina)

	Grupo com estatina (N=1704)	Grupo sem estatina (N=653)	Valor de p
Primeira medida de glicemia (mg/dL); mediana (IIQ)	116 (97 – 159)	113 (95 – 153)	0,22
Pico de glicemia (mg/dL); mediana (IIQ)	124 (101 – 175)	134 (106 – 196)	< 0,001

Tabela 2B – Análise multivariada 2: médias geométricas ajustadas da medida de glicemia de acordo com o grupo de estudo (com estatina e sem estatina)

	Grupo com estatina (N=1704)	Grupo sem estatina (N=653)	IC95% da diferença	Valor de p ajustado
Primeira medida de glicemia (mg/dL)	124.4	125.2	- 5.2 to 3.3	0.64
Pico de glicemia (mg/dL)	139.0	150.3	-15.9 to -6.5	< 0.001

Ajustado por idade, raça, sexo, diabetes mellitus, hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio prévio, intervenção coronária percutânea prévia, revascularização do miocárdio prévio, clearance de creatinina < 60 ml/min, fenótipo de síndromes coronarianas agudas (IAMCSST versus IAMSSST), Classe II (ou mais) de Killip, escore GRACE, tipo de seguro saúde e período de inclusão (antes de janeiro 2010 versus depois de janeiro de 2010).
1- análise não ajustada pelo teste de Mann-Whitney. 2- análise multivariada realizada por regressão linear multivariada.

Tabela 3 – Associações entre níveis de glicemia e morte hospitalar

	OR não ajustado (IC 95%); valor p	OR ajustado (IC 95%); valor p
Glicemia na admissão (para cada 10 mg/dL)	1,03 (1,01 – 1,06); < 0,001	1,02 (0,99 – 1,04); 0,12
Pico de glicemia (para cada 10 mg/dL)	1,06 (1,04 – 1,08); < 0,001	1,05 (1,03 – 1,07); < 0,001
Glicemia na admissão > 200 mg/dL	1,72 (1,15 – 2,56); 0,008	1,42 (0,90-2,24); 0,14
Pico de glicemia > 200 mg/dL	3,06 (2,20-4,28); <0,001	2,70 (1,76-4,16); <0,001

Ajustado por idade, raça, sexo, diabetes mellitus, hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio prévio, intervenção coronária percutânea prévia, revascularização do miocárdio prévio, clearance de creatinina < 60 ml/min, fenótipo de síndromes coronarianas agudas (IAMCSST versus IAMSSST), Classe II (ou mais) de Killip, escore GRACE, tipo de seguro saúde e período de inclusão (antes de janeiro 2010 versus depois de janeiro de 2010).
Modelos desenvolvidos usando regressão logística univariada para análises não ajustadas e regressão logística multivariada para análises ajustadas.

Na análise de pareamento por escore de propensão, os resultados foram similares àqueles obtidos na regressão multivariada, com associações significativas entre uso de estatina e risco mais baixo de hiperglicemia de acordo com as três definições (Tabela 3 Suplementar e Figura 2B).

Análises de sensibilidade

As associações entre a terapia com estatina e menor incidência de hiperglicemia (pico de glicemia > 200mg/dL) permaneceram consistentes mesmo após várias análises de sensibilidade, como por exemplo incluindo-se outras medicações concomitantes no modelo. Os resultados para o desfecho primário também mantiveram-se consistentes em um modelo que considerou a data de inclusão no banco de dados como uma variável contínua. Em outra análise, onde os pacientes foram estratificados de acordo com o período de inclusão (antes versus após janeiro de 2010), não houve modificação de efeito significativo para o desfecho primário. Além disso, quando os pacientes que desenvolveram choque cardiogênico ou infecção grave, ou que não sobreviveram até a alta hospitalar foram excluídos da análise, não restaram associações significativas entre o uso de estatinas nas primeiras 24 horas e a menor ocorrência de hiperglicemia. Finalmente, nos modelos que

incluíram HbA1c (%) ou IMC como covariáveis, apesar de a estimativa-ponto para as OR ter sido similar, não restaram associações significativas, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com aquelas duas variáveis disponíveis. Esses resultados estão descritos nas Tabelas Suplementares 4-11.

Associação entre níveis de glicemia e mortalidade hospitalar

Na população do estudo, observou-se uma associação independente entre valores mais altos de pico de glicemia e maior mortalidade hospitalar (OR 1,05; IC95% 1,03-1,07 para cada 10 mg/dL; p < 0,001). Por outro lado, a glicemia de admissão não se associou independentemente com mortalidade hospitalar (Tabela 3).

Discussão

Principais achados do estudo

Obtivemos resultados importantes neste estudo. Primeiramente, o uso de estatina nas primeiras 24 horas de internação hospitalar nas SCA foi altamente associado a comorbidades e, mais importante, observou-se uma associação temporal relevante, de modo que, em nossos

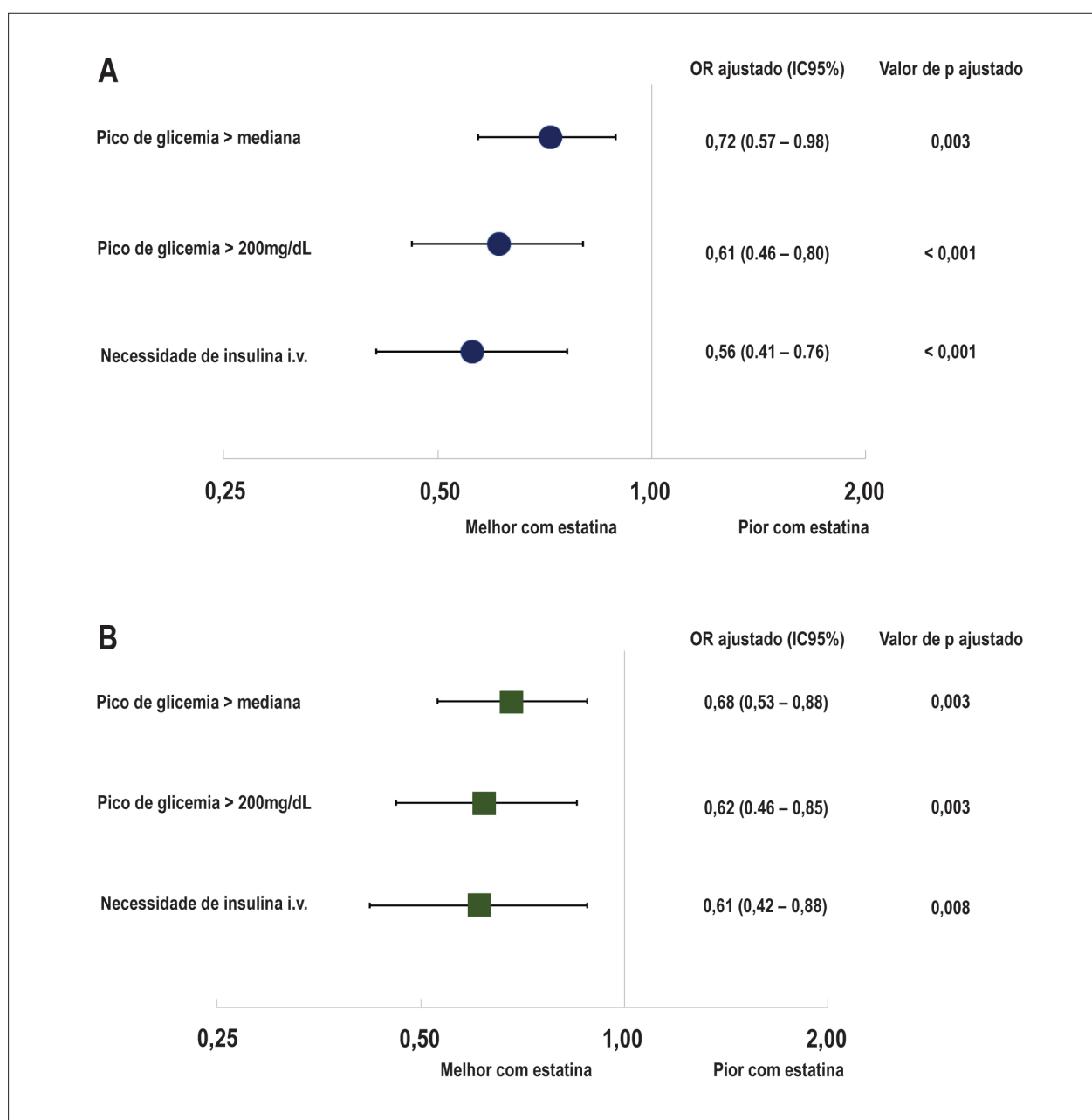


Figura 2 - Risco ajustado de hiperglicemia durante internação segundo diferentes definições. A: ajustado por regressão logística multivariada; B: ajustado por pareamento por escore de propensão. Ajustado por idade, raça, sexo, diabetes mellitus, hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio prévio, intervenção coronária percutânea prévia, revascularização do miocárdio prévio, clearance de creatinina < 60 ml/min, fenótipo de síndromes coronarianas agudas (IAMCSST versus IAMSSST), Classe II (ou mais) de Killip, escore GRACE, tipo de seguro saúde e período de inclusão (antes de janeiro de 2010 versus depois de janeiro de 2010).

dados, observou-se diferença importante entre pacientes incluídos antes de 2010 versus pacientes incluídos após 2010. Tal fato está provavelmente relacionado às evidências acumuladas sobre o uso de estatinas nas SCA,^{6,7} apesar de não existir nenhuma recomendação para se iniciar a terapia com estatina nas primeiras 24 horas de admissão.^{5,21} Segundo, houve uma associação independente entre o uso precoce de estatina e uma incidência mais baixa de hiperglicemia hospitalar. Essa associação foi observada em dois diferentes modelos ajustados (regressão

logística e pareamento por escore de propensão) e após várias análises de sensibilidade realizadas para verificar a consistência dos achados. Portanto, apesar do risco de se desenvolver nova DM na fase crônica, nossos resultados provavelmente excluem qualquer prejuízo aparente à tolerância à glicose causado pelas estatinas durante a fase aguda de SCA, um período em que o aumento de catecolaminas e mediadores inflamatórios podem aumentar a susceptibilidade à hiperglicemia de estresse e suas potenciais consequências clínicas.²⁴

Comparação com estudos prévios

Apesar da vasta literatura investigando os efeitos crônicos das estatinas sobre a tolerância à glicose, poucos estudos investigaram qualquer efeito possível no cenário agudo. Yan et al.,²⁵ relataram um risco aumentado de hiperglicemia de estresse em pacientes com IM agudo recebendo estatinas. Mas a ausência de análises ajustadas e a definição arbitrária do ponto de corte para hiperglicemia de estresse enfraquecem as conclusões daquele estudo. Sposito et al.,²⁶ estudaram essa questão em pacientes hospitalizados com IAMCSST, e mostraram que 80mg de sinvastatina diminuiu a sensibilidade à insulina em comparação à 10 mg de sinvastatina avaliada pelo método do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico.²⁶ Apesar desses resultados parecerem contrastar com os nossos, a inclusão de somente pacientes sem DM e o uso do método do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico limitam a generalização de seus resultados para um cenário real como é o caso do nosso estudo. No entanto, é possível que, apesar do efeito adverso sobre a resistência à insulina precocemente na fase aguda das SCA, as estatinas poderiam compensar tal efeito pela redução da resposta inflamatória, levando a uma diminuição nos níveis de glicemia.

A associação entre estatinas e glicemia mais baixa em situações de estresse poderia ser atribuída, ao menos em parte, pelos efeitos diretos das estatinas sobre inflamação, o que está bem estabelecido na literatura.¹⁹ Outros estudos sugeriram que aqueles efeitos pleiotrópicos das estatinas possam ocorrer precocemente nas SCA. Dois estudos randomizados demonstraram que o tratamento de curta duração (menos que 5 dias) com rosuvastatina, comparado a placebo, reduziu a incidência da lesão renal aguda pós-contraste.^{27,28} Esse efeito parece ser mediado por uma ação anti-inflamatória, uma vez que nenhum efeito hipolipemiante seria esperado em um prazo tão curto.²⁹ Ainda, uma metanálise mostrou que uma dose de ataque precoce de estatina diminui a incidência de IM relacionado ao procedimento.⁸ Contudo, um ensaio randomizado mais amplo, o SECURE-PCI, não detectou uma redução em eventos isquêmicos pós SCA com atorvastatina precoce na dose de 80 mg,⁹ apesar do potencial benefício no subgrupo de pacientes submetidos à ICP após a randomização.³⁰

Hiperglicemia e mortalidade após SCA

O impacto da hiperglicemia sobre a sobrevida após SCA está bem estabelecido tanto em diabéticos como em pacientes sem DM.²⁴ Em uma análise no estudo CARDINAL, Goyal et al.,³¹ sugeriram que a persistência de níveis elevados de glicose nas 24 horas após a admissão estava ainda mais associada com menor sobrevida que níveis elevados na admissão.³¹ Embora exista uma associação entre glicemia e mortalidade, ainda não se sabe se a hiperglicemia é um mediador direto de morte celular aumentada e lesão durante o IM, ou somente um marcador de risco basal aumentado. De uma perspectiva biológica, a hiperglicemia possivelmente está associada com danos diretos na microcirculação e remodelamento ventricular esquerdo.³² Por outro lado, resultados de estudos randomizados que não conseguiram demonstrar um melhor prognóstico com um controle mais rígido da glicemia apoiam a segunda hipótese.^{33,34} Apesar disso, se a hiperglicemia estiver de fato parcialmente implicada no dano miocárdico no IM, nossos resultados são tranquilizadores, uma vez que eles provavelmente excluem um efeito deletério das estatinas sobre o metabolismo glicêmico durante a fase aguda das SCA.

Limitações do estudo

Nosso estudo possui várias limitações. Primeiramente, não coletamos informações detalhadas sobre dosagens e tipos de estatinas usadas. Enquanto alguns estudos mostraram distintos efeitos de diferentes estatinas sobre o metabolismo da glicose, outros sugeriram que o risco de DM com estatinas pode ser um efeito de classe.^{35,36} Segundo, nosso banco de dados abrange um longo período de tempo, incluindo pacientes desde 1998, ano em que o uso de estatinas na fase aguda do IM era menor. Porém, nós consideramos essa covariável nos modelos ajustados e em análises de sensibilidade, reforçando que a associação encontrada não foi enganosamente causada por esse fator de confusão. Terceiro, nós não coletamos informações detalhadas sobre indicações e contraindicações de se iniciar ou não terapia com estatina precocemente nas SCA. Assim, é possível que a chance de pacientes com maior risco de morte ou em condição clínica crítica receber estatinas nas primeiras 24 horas pelo médico tenha sido menor. Vários fatores, além do efeito do medicamento sobre o metabolismo da glicose, poderiam ter influenciado na decisão de se iniciar ou não estatinas nas primeiras 24 horas. Ainda, apesar de ajustes para várias comorbidades e outros fatores demográficos e socioeconômicos tenham sido realizados, fatores de confusão residuais desconhecidos podem ter permanecido. Entretanto, o escore GRACE, um preditor bem estabelecido de mortalidade hospitalar em pacientes com SCA²² foi incluído como covariável, e nós também conduzimos análises de sensibilidade excluindo pacientes que desenvolveram choque cardiogênico ou infecção grave, e pacientes que foram a óbito durante a primeira internação. Quarto, devido à natureza retrospectiva de nossa análise, não foi possível determinar se nossos resultados estiveram sujeitos a viés de recordação. Quinto, pelo fato de nossos dados serem derivados de um banco de dados de um único centro, não está claro se nossos resultados podem ser extrapolados para outros países ou para a realidade de outros hospitais. Finalmente, dada a natureza observacional do estudo, não podemos fazer nenhuma inferência causal, mas apenas concluir sobre associações, de modo que nossos achados são somente geradores de hipóteses e devem ser confirmados em ensaios randomizados específicos.

Conclusão

Em pacientes admitidos com SCA, a terapia com estatina nas primeiras 24 horas associou-se com menor incidência de hiperglicemia durante internação hospitalar. Esse resultado sugere que, embora as estatinas possam aumentar o risco de novo DM em longo prazo, esses medicamentos podem estar associados a efeitos benéficos ao metabolismo da glicose em curto prazo nas SCA.

Aspectos éticos

Este estudo está de acordo com as recomendações da declaração de Helsinki e normas de boas práticas em pesquisa médica envolvendo humanos. O estudo prescindiu de termo de consentimento segundo normas locais, uma vez que consistiu em análise retrospectiva de um banco administrativo de dados, relativos aos cuidados de rotina de pacientes não identificados, admitidos em nosso hospital.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Furtado RHM, Nicolau JC; Obtenção de dados: Furtado RHM, Dalção TF, Baracioli LM, Lima FG, Franci A, Giraldez RRCV, Menezes FR; Análise e interpretação dos dados: Furtado RHM, Genestreti PR, Dalção TF, Nicolau JC; Análise estatística e Redação do manuscrito: Furtado RHM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Genestreti PR, Dalção TF, Baracioli LM, Lima FG, Franci A, Giraldez RRCV, Menezes FR, Ferrari AG, Lima VM, Pereira CAC, Nakashima CAK, Salsoso R, Godoy LC, Nicolau JC.

Potencial conflito de interesses

Dr. Remo Holanda de Mendonça Furtado – Honorários: Astrazeneca. Bolsa científica: Astrazeneca, Dal Cor, Boehringer, Pfizer, Bayer, Sanofi.

Dr. Paulo Rizzo Genestreti - Conselho Consultivo: Novo Nordisk, Sanofi, Astrazeneca, Eli-Lilly, Boehringer.

Dr. Jose Carlos Nicolau – Bolsa científica: Amgen, Bayer, Bristol-Myers, CLS Behring, Dal Cor, Jansen, Novartis, Population Research Institute, Novo Nordisk, Sanofi, Astrazeneca,

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. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344(8934):1383-9.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(14):1425-35.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21):2195-207.
4. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26; 374(21):2021-31.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2019; 139(25):e1082-e1143.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
7. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8.
8. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavy AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1099-109.
9. Berwanger O, Santucci EV, Silva PG, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(13):1331-40.
10. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735-42.
11. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JC, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012; 380(9841):565-71.
12. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013; 346: f2610.
13. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia*. 2016; 59(2):299-306.
14. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57(12):2444-52.
15. Braut M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014; 63(6):735-45.
16. Yaluri N, Modi S, López Rodríguez M, Stančáková A, Kuusisto J, Kokkola T, et al. Simvastatin Impairs Insulin Secretion by Multiple Mechanisms in MIN6 Cells. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0142902.
17. Shen L, Gu Y, Qiu Y, Cheng T, Nie A, Cui C, et al. Atorvastatin Targets the Islet Mevalonate Pathway to Dysregulate mTOR Signaling and Reduce β -Cell Functional Mass. *Diabetes*. 2020; 69(1):48-59.
18. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Akbasheva O, Karetnikova V, Barbarash O. Early Effects of Treatment Low-Dose Atorvastatin on Markers of Insulin Resistance and Inflammation in Patients with Myocardial Infarction. *Front Pharmacol*. 2016; 7:324.
19. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286(1):64-70.
20. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352(1):20-8.
21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2):119-77.
22. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Werf FV, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333(7578):1091.

23. Elze MC, Gregson J, Baber U, Williamsom E, Sartori S, Mehran R, et al. Comparison of Propensity Score Methods and Covariate Adjustment: Evaluation in 4 Cardiovascular Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(3):345-57.
24. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355(9206):773-8.
25. Yan C, Qin M, Juan YS, Tao LY, Dong GM, Zechun Z, et al. Association of statin use and stress-induced hyperglycemia in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016; 5:2048004016639442.
26. Sposito AC, Carvalho LSF, Moura FA, Staffico AM, Cintra RM, Nadruz W, et al. Statin Short-term Inhibition of Insulin Sensitivity and Secretion During Acute Phase of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Sci Rep*. 2019; 9(1):16401.
27. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(1):71-9.
28. Han Y, Zhu G, Han L, Hou F, Huang W, Liu H, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(1):62-70.
29. Toso A, Leoncini M, Maioli M, Tropeano F, Vincenzo E, Villani S, et al. Relationship Between Inflammation and Benefits of Early High-Dose Rosuvastatin on Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The Pathophysiological Link in the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7(12):1421-9.
30. Lopes RD, Silva PG, Jesuino IA, Santucci EV, Barbosa LM, Damiani LP, et al. Timing of Loading Dose of Atorvastatin in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes: Insights From the SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(11):1113-8.
31. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006; 27(11):1289-97.
32. Yana M, Chena K, Suna R, Lin K, Qian X, Yuan M, et al. Glucose impairs angiogenesis and promotes ventricular remodeling following myocardial infarction via upregulation of microRNA-17. *Exp Cell Res*. 2019; 381(2):191-200.
33. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005; 26(7):650-61.
34. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1283-97.
35. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87(1):98-107.
36. Kim J, Lee HS, Lee KY. Effect of statins on fasting glucose in non diabetic individuals: nationwide population based health examination in Korea. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1):155.

*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

Avaliação de Padrões Pressóricos Dipper e Não-Dipper e Qualidade de Vida entre Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Evaluation of Dipper and Non-dipper Blood Pressure Patterns and Quality of Life Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Meryem Askin,¹ Esra Meltem Koc,¹ Kaan Sozmen,² Muzaffer Onur Turan,³ Zeki Soypacaci,⁴ Saliha Aksun⁵

Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine - Department of Family Medicine,¹ Izmir - Turquia

Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine - Department of Public Health,² Izmir - Turquia

Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine - Department of Chest Diseases,³ Izmir - Turquia

Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine - Department of Nephrology,⁴ Izmir - Turquia

Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine - Department of Medical Biochemistry,⁵ Izmir - Turquia

Resumo

Fundamento: O padrão pressórico não-dipper é definido por uma redução inferior a 10% na pressão arterial noturna e está associado a doenças cardiovasculares. Acredita-se que a inflamação desempenhe um papel na patogênese da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e no padrão pressórico não-dipper e ambas as doenças estão associadas a uma qualidade de vida mais baixa.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi o de investigar os efeitos do padrão pressórico não-dipper em pacientes com DPOC.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal incluindo 142 pacientes com DPOC. O Questionário Respiratório de Saint George e a Escala de Qualidade de Vida Euro foram utilizados para a coleta de dados. Para entender a rigidez arterial, o índice de aumento e a velocidade da onda de pulso foram medidos; subsequentemente, foi realizada a monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas. Foi aplicado um modelo de regressão logística multivariável para entender a relação entre as diferentes variáveis independentes e o padrão pressórico. Foram considerados estatisticamente significativos valores de *p* inferiores a 0,05.

Resultados: Como resultado, 76,1% (*n* = 108) dos pacientes apresentaram o padrão pressórico não-dipper. Os pacientes com padrão não-dipper apresentaram valores mais altos de proteína C reativa (OR: 1,123; IC 95%: 1,016;1,242), índice de aumento (OR: 1,057; IC 95%: 1,011;1,105) e pontuação total no Questionário Respiratório de Saint George (OR: 1,021; IC 95%: 1,001;1,042), em comparação com os pacientes com padrão dipper. Adicionalmente, com o aumento do número de pessoas que habitavam o domicílio, verificou-se que o padrão pressórico não-dipper era mais frequente (OR: 1,339; IC 95%:1,009;1,777).

Conclusão: O padrão pressórico não-dipper pode aumentar o risco cardiovascular ao desencadear a inflamação e pode afetar adversamente o prognóstico da DPOC diminuindo a qualidade de vida relacionada à doença. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):295-302)

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Doenças Cardiovasculares; Monitoramento; Dipper; Não Dipper; Prognóstico; Qualidade de Vida.

Abstract

Background: Non-dipper blood pressure is defined by less than a 10% reduction in nighttime blood pressure, and it is associated with cardiovascular disease. Inflammation is thought to play a role in the pathogenesis of both chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and non-dipper blood pressure pattern, and both diseases are associated with lower quality of life.

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of non-dipper blood pressure pattern in patients with COPD.

Methods: A cross-sectional study was carried out with 142 patients with COPD. The Saint George Respiratory Questionnaire and the Euro Quality of Life Scale were used to collect data. To understand arterial stiffness, the augmentation index and pulse wave velocity were measured, and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring was subsequently performed. A multivariable logistic regression model was used to understand the relationship between different independent variables and blood pressure pattern. *P* values lower than 0.05 were considered statistically significant.

Correspondência: Meryem Askin •

Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine - Family Medicine - Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Balatçık Neighborhood No: 33/2 Çiğli Izmir, Turkey 35620 – Turquia

E-mail: obgndrmeryem@hotmail.com

Artigo recebido em 09/08/2019, revisado em 07/12/2019, aceito em 22/01/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190536>

Results: As a result, 76.1% ($n = 108$) of the patients had non-dipper blood pressure pattern. Non-dipper patients had higher C-reactive protein (OR: 1.123; 95% CI: 1.016; 1.242), augmentation index (OR: 1.057; 95% CI: 1.011; 1.105) and Saint George Respiratory Questionnaire total score (OR: 1.021; 95% CI: 1.001; 1.042) than dipper patients. Also, as the number of people living at home increased, non-dipper blood pressure pattern was found to be more frequent (OR: 1.339; 95% CI: 1.009; 1.777).

Conclusion: Non-dipper blood pressure pattern may increase cardiovascular risk by triggering inflammation and may adversely affect the prognosis of COPD by lowering the disease-related quality of life. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):295-302)

Keywords: Pulmonary Disease Chronic Obstructive; Monitoring; Dipper, No-Dipper; Prognosis; Quality of Life.

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

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é altamente prevalente em todo o mundo; caracteriza-se pela limitação do fluxo aéreo e, segundo a Organização Mundial da Saúde, será a terceira causa de morte em 2030.¹

Uma redução de mais de 10% da pressão arterial noturna é um processo fisiológico². Quando a redução da pressão arterial noturna é inferior a 10%, isto é chamado de padrão pressórico não-dipper, que é conhecido por estar associado a doenças cardiovasculares e lesões em órgãos-alvo.² O índice de aumento (Aix) e a velocidade da onda de pulso (VOP) são indicadores de rigidez arterial que podem prever eventos cardiovasculares futuros, e os valores de Aix e VOP são mais elevados no padrão pressórico não-dipper.^{3,4} É controverso como o padrão pressórico não-dipper causa esses efeitos, mas acredita-se que esse padrão induz a expressão de citocinas do endotélio e desencadeia um processo inflamatório.⁵ Os marcadores de inflamação, como a proteína C reativa (PCR), a relação neutrófilos/linfócitos (NLR) e a relação plaquetas/linfócitos (PLR), são mais altos entre os indivíduos com pressão arterial não-dipper em comparação com seus pares.⁵

A inflamação sistêmica desempenha um papel importante na patogênese da DPOC, e acredita-se que a PCR e a NLR podem ser usados como marcadores diagnósticos e prognósticos da DPOC.^{6,7} A presença de um processo inflamatório na patogênese tanto da DPOC quanto da pressão arterial não-dipper sugere que a incidência de padrão pressórico não-dipper possa ser alta em pacientes DPOC.⁸ Seus efeitos negativos na qualidade de vida constituem outro ponto comum de ambas as doenças.^{9,10} A qualidade de vida é a percepção de saúde do indivíduo e tem um impacto direto na sua saúde física e mental; também está relacionado ao número de exacerbações e hospitalizações agudas na DPOC.⁹

Estudos que investigaram os efeitos dos padrões de pressão arterial na DPOC são bastante limitados e a elucidação deste assunto pode ser um guia para o manejo da DPOC. O objetivo deste estudo é investigar o efeito do padrão pressórico não-dipper nos valores laboratoriais e na qualidade de vida na DPOC.

Métodos

O diagnóstico da DPOC deve ser confirmado por espirometria em pacientes com dispneia, tosse crônica, produção crônica de expectoração e exposição a fatores de risco de DPOC. Em nosso estudo, pacientes com diagnóstico de DPOC por especialistas em doença torácica e, portanto, em uso de medicação, foram aceitos como DPOC. Além disso, os

exames espirométricos dos pacientes foram verificados pelo sistema de computador.

Participantes

Este estudo transversal foi realizado em pacientes com DPOC, com idades entre 18 e 80 anos, que foram admitidos à clínica de internamento ou ambulatória para doenças pulmonares do Hospital de Treinamento e Pesquisa Atatürk da Universidade Izmir Katip Celebi. O estudo excluiu pacientes que, além da DPOC, apresentavam infecção ativa conhecida, malignidade, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus ou insuficiência renal. O estudo foi realizado entre janeiro e junho de 2018.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado por meio do programa GPOWER 3.1. Usando o achado de uma pesquisa anterior, presumimos que os níveis médios de PCR seriam de $4,9 \pm 1,7$ mg/Lt no grupo não-dipper e de $3,8 \pm 1,5$ mg/Lt no grupo dipper. Para mostrar as diferenças entre os dois grupos, o tamanho da amostra necessário foi calculado em 128, com poder de 95% e uma taxa de erro tipo 1 bilateral de 5%. Aumentamos o tamanho da amostra em 10% e visamos chegar a 140 pacientes.¹¹

Ferramentas de coleta de dados

Características sociodemográficas

Para examinar os dados sociodemográficos, o nível de escolaridade foi categorizado em dois grupos (ensino fundamental 2 ou básico e ensino médio ou superior). A faixa de renda foi categorizada em três grupos (≥ 1.500 liras turcas (TL), 1.501 a 3.499 TL e ≤ 3.500 TL). Os valores do índice de massa corporal foram divididos em três categorias (normal [$\leq 24,99$ kg/m²], sobrepeso [25 a 29,99 kg/m²] e obeso [≥ 30 kg/m²]). O estado civil foi dividido em dois grupos (solteiro e casado). O consumo de álcool também foi dividido em dois grupos (sim e não). Os locais onde os pacientes foram incluídos no estudo foram divididos em dois grupos (serviço de internação e ambulatório) e o histórico familiar de DPOC foi categorizado em dois grupos (sim e não). Os pacientes com diagnóstico de hipertensão por um médico e em uso de medicamentos prescritos foram considerados hipertensos. Pacientes que fumavam regularmente, pelo menos uma vez ao dia, foram considerados fumantes ativos. Em relação às variáveis contínuas, os pacientes foram solicitados a responder a perguntas como idade, número de pessoas que moravam

em seus domicílios, anos de tabagismo e número de maços, número de admissões na unidade de emergência devido à DPOC durante o último ano e número de internações hospitalares por DPOC.

Questionário Respiratório de Saint George

O Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) é uma escala de qualidade de vida desenvolvida especialmente para o sistema respiratório que pode ser utilizada em pacientes com asma e DPOC, bem como em pacientes com bronquiectasia e sarcoidose.¹² A escala inclui os componentes de sintomas, atividade e efeito; no final, são obtidas as pontuações de todos os três componentes e da qualidade de vida total.¹² A escala é pontuada de 0 a 100. Para cada componente e para a pontuação total produzida, '0' indica 'perfeito' e '100' indica a 'pior' qualidade de vida.¹² A validade e a confiabilidade da versão turca da escala foram confirmadas.¹²

Escala de Qualidade de Vida Euro

A Escala de Qualidade de Vida Euro (EQ-5D) é uma escala de qualidade de vida geral de 5 questões, cada uma consistindo de 3 níveis.¹³ A escala é composta por 5 dimensões, incluindo mobilidade, autocuidado, atividades diárias, dor e humor. As pontuações mais altas indicam maior qualidade de vida.¹³ A utilidade da pontuação EQ-5D foi calculada usando o algoritmo MVH-A1 por Dolan.¹⁴ Este algoritmo fornece uma faixa de -0,594 a +1, onde valores mais altos indicam melhor qualidade de vida. A validade e a confiabilidade da escala foram confirmadas para o contexto turco.¹³

Índice de aumento e velocidade da onda de pulso

Após a aplicação do questionário e da coleta de sangue, os pacientes foram examinados quanto ao Aix e à VOP. Um aparelho Mobil-O-Graph® (IEM; Stolberg, Alemanha) calculou o Aix e a VOP registrando a pressão arterial braquial oscilométrica; o manguito subsequentemente reinsuflou na fase diastólica durante aproximadamente 10 segundos, registrando as ondas de pulso braquial com um sensor de pressão de alta fidelidade.

Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas e coleta de sangue

Para medição da pressão arterial de 24 horas, os pacientes foram monitorados com um dispositivo Mobil-O-Graph NG® (IEM; Stolberg, Alemanha). O dispositivo foi ajustado para realizar medição de 24 horas, uma vez a cada 15 minutos durante o dia e uma vez a cada 30 minutos à noite. No dia seguinte, no mesmo horário, os pacientes devolveram os dispositivos. O braço não dominante foi usado para a medição, e as medidas diurnas e noturnas foram ajustadas de acordo com as horas de sono e vigília dos pacientes. Os pacientes foram orientados a continuar suas atividades habituais e a evitar exercícios exaustivos. Os exames de sangue foram obtidos dos pacientes antes da administração do tratamento. Entre os pacientes hospitalizados no serviço de doenças pulmonares, o questionário foi aplicado no mesmo dia. O dispositivo de monitorização ambulatorial da pressão

arterial de 24 horas (MAPA 24h) foi aplicado em condições semelhantes para os pacientes ambulatoriais.

Os resultados da medição da MAPA 24h foram examinados e, quando os valores médios noturnos das pressões arteriais sistólica e diastólica apresentavam um descenso de 10% ou mais em relação aos valores médios diurnos, considerava-se como pressão arterial dipper.² Quando o descenso da pressão arterial foi inferior a 10%, foi considerada como padrão pressórico não dipper.² Os exames de sangue de PCR foram realizados no analisador automático Architect C16000 (Abbott Diag., EUA) e o hemograma foi analisado no dispositivo de sangue total Mindray BC-6800 (Mindray, China).

Aprovação ética

A aprovação ética deste estudo foi obtida do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica Intervencionista da Universidade Izmir Katip Celebi sob parecer número 164 (data de aprovação: 22 de dezembro de 2016). Todos os procedimentos deste estudo estavam de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, atualizada em 2013. Foi obtido o consentimento informado de todos os participantes incluídos no estudo.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada no SPSS versão 16. Neste estudo, a distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e os dados não foram distribuídos normalmente. As variáveis contínuas foram apresentadas como medianas e intervalos interquartis (IIQ). A comparação estatística dos dois grupos independentes foi realizada usando o teste U de Mann Whitney. As comparações entre grupos de variáveis categóricas foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado. A força de associação entre duas variáveis contínuas foi avaliada por meio de testes de correlação de Spearman.

Os efeitos independentes com respeito à presença de pressão arterial não-dipper dos diferentes fatores de identificação foram examinados usando modelos de regressão logística. O teste de Hosmer-Lemeshow foi usado para avaliar o ajuste do modelo. As variáveis independentes com $p \leq 0,10$ na análise bivariada foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada com método de eliminação para trás. Devido à alta correlação entre a pressão sanguínea sistólica noturna e a pressão arterial média noturna, apenas a pressão arterial média noturna foi adicionada ao modelo. Os coeficientes ajustados são apresentados com seus intervalos de confiança de 95%. Todos os valores de p foram bicaudais e os valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Foram convidados para o estudo 167 pacientes; destes, 12 não quiseram usar o aparelho MAPA 24h ou não quiseram participar no estudo devido a falta de tempo. Foram excluídos 13 pacientes devido a medidas inadequadas de MAPA 24h, e o estudo foi concluído com 142 pacientes. No total, 23,9% (n = 34) dos pacientes tinham padrão pressórico dipper e 76,1% (n = 108) tinham

Artigo Original

padrão não dipper. Desses pacientes, 43% (n = 61) foram incluídos da clínica de internação e 57% (n = 81) eram pacientes ambulatoriais.

De acordo com a análise univariada, as variáveis sociodemográficas como idade, sexo e estado civil não afetaram significativamente o padrão pressórico. Por outro lado, o número mediano de pessoas que habitavam o domicílio foi mais alto nos pacientes que tinham padrão pressórico não-dipper em comparação com aqueles com padrão pressórico dipper. A relação entre as variáveis sociodemográficas e o padrão pressórico é apresentada na Tabela 1.

Os valores médios da pressão sanguínea sistólica noturna, pressão arterial média noturna, Aix e PCR foram significativamente maiores entre os participantes com padrão pressórico não-dipper em comparação com seus pares. A associação entre a pressão arterial de 24 horas e os resultados laboratoriais é mostrada na Tabela 2. Quando a qualidade de vida do paciente foi examinada de acordo com o padrão pressórico, os sintomas, efeitos e pontuações totais do SGRQ foram maiores entre os pacientes com pressão arterial não-dipper, e a pontuação do EQ-5D foi menor; as diferenças foram estatisticamente significativas. (Tabela 3).

De acordo com a análise de regressão logística multivariada, a PCR (OR: 1,123; IC 95%: 1,016;1,242), o Aix (OR: 1,057; IC 95%: 1,011;1,105) e a pontuação total do SGRQ (OR: 1,021; IC 95%: 1,001;1,042) eram mais altos nos pacientes com padrão pressórico não-dipper do que naqueles com o padrão dipper. Além disso, os indivíduos com padrão pressórico não-dipper viviam em domicílios mais lotados, em comparação com os indivíduos com padrão pressórico dipper (OR: 1,339; IC 95%: 1,009;1,777) (Tabela 4).

Discussão

Neste estudo, nós investigamos os efeitos dos padrões pressóricos dipper e não-dipper nos resultados laboratoriais e na qualidade de vida de pacientes com DPOC. De acordo com os achados do nosso estudo, os pacientes com DPOC e padrão pressórico não-dipper apresentaram valores mais altos de PCR e Aix, bem como menor qualidade de vida devido à DPOC. O aumento na prevalência do padrão pressórico não-dipper com o número de pessoas habitando o domicílio foi outro achado do estudo.

A MAPA 24h usada para diagnóstico e acompanhamento da hipertensão fornece informações sobre a presença de pressão dipper e não-dipper.² Em nosso estudo, 76,1% dos pacientes com DPOC apresentaram o padrão pressórico não-dipper. Nersesyan et al. verificaram que a taxa do padrão pressórico não-dipper em pacientes com DPOC foi de 72,7%.¹⁵ No estudo realizado por Aidar et al.,⁸ o descenso na pressão noturna foi superior a 10%, em relação à pressão diurna, no grupo controle saudável, enquanto o valor médio da pressão noturna em pacientes com DPOC foi inferior a 10%, em relação à pressão diurna.⁸ Embora os dados de frequência não tenham sido compartilhados no estudo de Aidar et al.,⁸ entende-se que a queda da pressão

arterial noturna era insuficiente em pacientes com DPOC. A presença de processos inflamatórios com base em ambas as condições pode explicar a associação entre a pressão não-dipper e a DPOC. No entanto, os efeitos de cada fator um sobre o outro ainda não são claros.⁸ Neste estudo, os níveis de PCR foram mais altos entre os indivíduos com padrão pressórico não-dipper. Um estudo anterior conduzido por Kaya et al.¹¹ apresentou o mesmo achado, onde os valores de PCR foram mais altos em pacientes com padrão não-dipper, em comparação com pacientes com o padrão dipper.¹¹ Estudos prévios têm demonstrado que a pressão não-dipper diminui o número de células progenitoras endoteliais, interrompe os mecanismos de reparo vascular e a homeostase endotelial e conseqüentemente induz a inflamação, aumentando a expressão de citocinas endoteliais.⁵ Em nosso estudo, sugerimos que os níveis mais elevados de PCR em indivíduos com padrão pressórico não-dipper foram causados por mecanismos semelhantes.

Em nosso estudo, não houve diferença significativa entre os valores de NLR e PLR com respeito aos padrões pressóricos. Estudos anteriores mostraram que os valores de NLR e PLR são mais elevados em pacientes com pressão arterial não-dipper.⁵ Golpe et al. investigaram a relação entre o padrão pressórico e marcadores inflamatórios em pacientes com DPOC, concluindo que o padrão pressórico não afeta os níveis de neutrófilos e linfócitos.¹⁶ Visto que a amostra do nosso estudo consistia apenas de pacientes com DPOC e que as vias inflamatórias desempenham um papel importante na DPOC, os valores de NLR e PLR podem não ter sido afetados pelo padrão pressórico.

Como resultado de nosso estudo, encontramos valores de Aix mais altos entre os pacientes com pressão arterial não-dipper; este achado está de acordo com os resultados de estudos anteriores na literatura.⁴ O Aix é considerado um dos melhores indicadores de rigidez arterial e condições relacionadas à aterosclerose e acredita-se que ele preveja eventos cardiovasculares próximos.³ A pressão arterial não-dipper desencadeia o processo inflamatório e causa aterosclerose e arteriosclerose, e acredita-se que esteja associada ao aumento do risco de mortalidade cardiovascular e danos aos órgãos-alvo.^{2,3} Considerando o risco aumentado de inflamação e aterosclerose causado pela pressão arterial não-dipper, pode-se esperar que o Aix seja mais alto em indivíduos com padrão pressóricos não-dipper. Como resultado desse achado corroborado por nosso estudo, pode ser útil monitorar de perto os pacientes com DPOC e o padrão pressórico não-dipper, a fim de melhorar o manejo de doenças cardiovasculares.

Em nosso estudo, a qualidade de vida geral medida pela EQ-5D foi menor em pacientes com padrão pressórico não-dipper de acordo com as análises univariadas; no entanto, essa relação perdeu sua importância nas análises multivariadas. As pontuações da escala de qualidade de vida do SGRQ, que são específicas para a DPOC, foram mais altas em pacientes com padrão pressórico não-dipper e essa relação permaneceu significativa nas análises multivariadas. Um dos motivos para isso pode ser o fato de que a EQ-5D mede a qualidade de vida geral, enquanto o SGRQ é específico para a DPOC. Considerando que a

Tabela 1 – Variáveis sócio-demográficas

Variáveis categóricas	Dipper	Não-dipper	Total	Valor p
	(n = 34)	(n = 108)	(n = 142)	
Sexo n (%)				
Feminino	7 (20,6)	25(23,1)	32 (22,5)	0,819
Masculino	27 (79,4)	83 (76,9)	110 (77,5)	
Índice de massa corporal n (%)				
Normal (18,5 a 24,5)	19 (55,9)	51 (47,2)	70 (49,3)	0,571
Sobrepeso (25 a 29,9)	10 (29,4)	33 (30,6)	43 (30,3)	
Obeso (30 a 40)	5 (14,7)	24 (22,2)	29 (20,4)	
Nível de educação n (%)				
Ensino fundamental 2 ou básico	11 (32,4)	43 (39,8)	54(38)	0,544
Ensino médio ou superior	23(67,6)	65 (60,2)	88 (62)	
Faixa de renda n (%)				
1500 libras turcas ou menos (baixa)	0 (0)	9 (8,3)	9 (6,3)	0,217
1501 a 3500 libras turcas (média)	20 (58,8)	60 (55,6)	80 (56,3)	
3501 libras turcas ou mais (alta)	14 (41,2)	39 (36,1)	53 (37,3)	
Estado civil n (%)				
Solteiro	9 (26,5)	24 (22,2)	33 (23,2)	0,644
Casado	25 (73,5)	84 (77,8)	109 (76,8)	
Lugar de atendimento n (%)				
Serviço de internamento	11 (32,4)	50 (46,3)	61 (43)	0,169
Clínica ambulatoria	23 (67,6)	58 (53,7)	81 (57)	
Presença de hipertensão n (%)				
Sim	18 (52,9)	49 (47,1)	67 (48,6)	0,693
Não	16 (47,1)	55 (52,9)	71 (51,4)	
Histórico familiar de DPOC n (%)				
Sim	9 (26,5)	43 (39,8)	52 (36,6)	0,221
Não	25 (73,5)	65 (60,2)	90 (63,4)	
Tabagismo n (%)				
Sim	8 (23,5)	21 (29,4)	29 (20,4)	0,629
Não	26 (76,5)	87 (80,6)	113 (79,6)	
Uso de álcool n (%)				
Sim	12 (35,3)	25 (23,1)	37 (26,1)	0,182
Não	22 (64,7)	83 (76,9)	105 (73,9)	
Variáveis não categóricas				
Idade, mediano (IIQ)	65 (59,75-73)	66 (55-71,75)	66 (55,75-72)	0,739
Número de moradores no domicílio, mediano (IIQ)	2 (1-2)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,038*
Tabagismo, maços-ano, mediano (IIQ)	42,5 (23,75-60)	50 (30-80)	50 (30-74,25)	0,317
Número de visitas ao departamento de emergência, mediano (IIQ)	3,5 (1-6)	3 (1,25-6)	3 (1-6)	0,929
Número de hospitalizações durante o último ano, mediano (IIQ)	2 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,296

p: percentis; IIQ: intervalo interquartil. * Significância estatística ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Valores de pressão arterial ambulatorial de 24 horas e resultados laboratoriais

Valores de pressão arterial e resultados laboratoriais	Dipper (n = 34)	Não-dipper (n = 108)	Total (n = 142)	Valor p
PAS média de 24 h, mmHg, mediano (IIQ)	122 (111-129)	122,5 (116-129,75)	122 (115,75-129,25)	0,985
PAD média de 24 h, mmHg, mediano (IIQ)	76 (71-85,75)	73,5 (67,25-82)	74 (68-84)	0,236
PA média de 24 h, mmHg, mediano (IIQ)	97 (88-113)	97 (90-105)	97 (88,75-106)	0,305
Frequência cardíaca média de 24 h, mediano (IIQ)	84 (69,75-88)	77 (70-84,75)	77,5 (70-88)	0,152
Pressão de pulso de 24 h, mmHg, mediano (IIQ)	47 (37-51)	47 (42-52)	47 (42-51,25)	0,979
PAS média diurna, mmHg, mediano (IIQ)	128 (110,75-145)	124 (116-131)	124,5 (116-133)	0,224
PAD média diurna, mmHg, mediano (IIQ)	74 (71-83)	75 (67-82)	74 (69-82)	0,622
PA média diurna, mmHg, mediano (IIQ)	99 (73,25-91,5)	97 (90-104)	98 (91-106)	0,098
Frequência cardíaca média diurna, mediano (IIQ)	84 (73,25-91,5)	78 (71-86,75)	80 (71-87)	0,127
Pressão de pulso diurna, mmHg, mediano (IIQ)	47 (38-52,25)	47 (42-52)	47 (42-52)	0,781
PAS média noturna, mmHg, mediano (IIQ)	118 (107,75-120)	120 (115-133)	118 (114-131,5)	0,012*
PAD média noturna, mmHg, mediano (IIQ)	71 (64,75-73)	72 (65-80)	72 (65-78)	0,099
PA média noturna, mmHg, mediano (IIQ)	94 (82,5-94)	94 (87-104,5)	94 (86-101)	0,045*
Frequência cardíaca média noturna, mediano (IIQ)	74,5 (54-88)	73 (61-82)	73 (61-82)	0,698
Pressão de pulso noturna, mmHg, mediano (IIQ)	44 (43,25-51,5)	47,5 (44-52)	47 (44-52)	0,105
Índice de aumento, mediano (IIQ)	20,40 (14,75-24,3)	27 (18-35)	23,05 (17-33)	0,020*
Velocidade da onda de pulso, mediano (IIQ)	9,65 (8,67-10,32)	9,2 (8-10,2)	9,45 (8,2-10,8)	0,794
Contagem de leucócitos, mediano (IIQ)	8,85 (7,71-10,63)	9,61 (8,64-11,18)	9,44 (8,32-11,14)	0,073
PCR, mediano (IIQ)	0,97 (0,02-3)	4,34 (1,12-7,42)	2,86 (0,6-6,54)	<0,001*
NLR, mediano (IIQ)	2,89 (2,29-5,47)	3,93 (2,28-6,19)	3,76 (2,31-5,88)	0,210
PLR, mediano (IIQ)	130,5 (95,16-203,58)	160,37 (115,38-201,61)	152,06 (107,74-201)	0,110

IIQ: intervalo interquartil; NLR: relação neutrófilos/linfócitos; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PCR: proteína C reativa; PLR: relação plaquetas/linfócitos. * Significância estatística ($p < 0,05$)

Tabela 3 – Pontuações no Questionário Respiratório de Saint George e na Escala de Qualidade de Vida Euro

Pontuações	Dipper (n = 34)	Não-dipper (n = 108)	Total (n = 142)	Valor p
SGRQ sintomas, mediano (IIQ)	74,13 (56,43-78,97)	78,08 (64,97-83,68)	76,08 (61,4-82,27)	0,021*
SGRQ atividade, mediano (IIQ)	62,49 (48,38-86,72)	74,48 (60,67-87,53)	71,4 (53,83-87,53)	0,091
SGRQ impacto, mediano (IIQ)	47,64 (25,15-67,32)	58,1 (46,33-74,77)	56,99 (38,33-74,3)	0,025*
SGRQ total, mediano (IIQ)	53,84 (35,64-73,64)	65,23 (53,84-79,85)	63,71 (52,01-78,63)	0,021*
EQ5D, mediano (IIQ)	0,51 (0,51-0,58)	0,51 (0,51-0,51)	0,51 (0,51-0,51)	0,034*

EQ5D: Escala de Qualidade de Vida Euro; IIQ: intervalo interquartil; p: percentis; SGRQ: Questionário Respiratório de Saint George. * Significância estatística ($p < 0,05$)

qualidade de vida geral de indivíduos com DPOC é inferior à de indivíduos saudáveis, o padrão pressórico não-dipper em pacientes com DPOC pode diminuir a qualidade de vida ainda mais.¹⁷ O estudo de Wacker et al. relatou que, em associação com a carga da doença, a pontuação do SGRQ prediz exacerbações agudas da DPOC, hospitalizações devido a exacerbações e mortalidade devido a todas as causas.⁹ Em indivíduos com o padrão pressórico não-dipper, a nossa

pontuação média no SGRQ foi mais alto; isto pode indicar a importância do controle da pressão arterial durante o manejo da DPOC.

Em nosso estudo, verificamos que o aumento no número de pessoas habitando o domicílio aumentou a prevalência do padrão pressórico não-dipper. Maior número de pessoas morando no mesmo domicílio e o número de filhos são fatores que aumentam a responsabilidade e, conseqüentemente,

Tabela 4 – Análise de regressão logística do padrão pressórico não-dipper

Fatores determinantes	Razão de chances (Univariado)			Razão de chances (Multivariado)		
	β	IC 95%	Valor p	β	IC 95%	Valor p
Idade	0,997	0,961;1,034	0,879	0,995	0,950;1,042	0,817
Sexo						
Feminino	1	1	1	1	1	1
Masculino	0,861	0,335;2,212	0,756	1,100	0,341;3,546	0,873
Número de moradores no domicílio	1,169	0,903;1,515	0,236	1,339	1,009;1,777	0,043*
PA média noturna, mmHg	1,038	0,999;1,078	0,055	1,033	0,991;1,077	0,122
Índice de aumento	1,049	1,008;1,092	0,018*	1,057	1,011;1,105	0,015**
PCR	1,141	1,025;1,270	0,016*	1,123	1,016;1,242	0,024*
SGRQ Total	1,023	1,003;1,043	0,025*	1,021	1,001;1,042	0,040*
EQ5D	0,440	0,076;2,540	0,358	0,766	0,118;4,960	0,780

β : coeficiente de regressão; EQ5D: Escala de Qualidade de Vida Euro; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PA: pressão arterial; PCR: proteína C reativa; SGRQ: Questionário Respiratório de Saint George. * Significância estatística ($p < 0,05$).

levam ao estresse em indivíduos.¹⁸ Visto que o estresse fisiologicamente desencadeia a liberação da epinefrina e da norepinefrina, pode-se esperar que o padrão pressórico não-dipper seja mais frequente em pessoas com fatores de alto estresse.¹⁹ Além disso, a taxa de superlotação descreve a proporção de pessoas que vivem em moradias superlotadas, conforme definido pelo número de cômodos disponíveis para a família, o tamanho da família, a idade de seus membros e a sua situação familiar; 40% da população da Turquia vive em moradias superlotadas.²⁰ Esta realidade pode constituir um alto risco para o a população turca em relação ao desenvolvimento do padrão pressórico não-dipper.

É necessário mencionar que existem algumas limitações em nosso estudo. Primeiro, considerando que o nosso estudo é transversal, há um problema de temporalidade em que não podemos ter certeza se o fator precedeu ou não a ocorrência do desfecho. Em nosso caso, não sabemos se a inflamação causou o padrão pressórico não-dipper ou vice-versa; portanto, estudos prospectivos são necessários para avaliar a causalidade. A não inclusão de um grupo de controle saudável pode ser uma limitação. Comparar indivíduos saudáveis com pacientes com DPOC pode fornecer melhores informações sobre os efeitos dos padrões pressóricos. Além disso, em nosso estudo, não foi investigada a presença de síndrome da apnéia do sono. Tem sido verificado que o padrão pressórico não-dipper é alto em pacientes com síndrome da apnéia do sono e a síndrome da apnéia do sono é comum em pacientes com DPOC.^{21,22} A nossa taxa de participação foi menor do que a esperada; no entanto, determinamos diferenças nos principais indicadores, como PCR e as pontuações de qualidade de vida EQ5D e SGRQ, que estavam relacionados às hipóteses primárias e alcançamos mais de 90% nos cálculos de poder post hoc para esses parâmetros.

Conclusão

O padrão pressórico não-dipper foi mais comum em pacientes com DPOC e os pacientes com DPOC e pressão arterial não-dipper apresentaram níveis de PCR e valores Aix mais elevados. Isto representa um risco aumentado

de doenças cardiovasculares e lesões em órgãos-alvo. Ao mesmo tempo, o padrão não-dipper de pressão arterial afeta adversamente a qualidade de vida dos pacientes com DPOC e isso parece afetar negativamente as exacerbações da doença, hospitalizações e mortalidade. Por estes motivos, o monitoramento rigoroso da pressão arterial em pacientes com DPOC pode contribuir para o aumento da qualidade de vida individual e a redução dos níveis de mortalidade relacionados às doenças cardiovasculares.

Agradecimentos

Este estudo recebeu financiamento da Unidade de Projetos de Pesquisa Científica da Universidade Izmir Katip Celebi sob o acordo de bolsa número 2016-GAP-TIPF-0011.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Askın M, Koc EM, Sozmen K, Turan MO, Soypacaci Z, Aksun S; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Askın M, Turan MO, Soypacaci Z, Aksun S; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Askın M, Koc EM, Sozmen K; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Koc EM, Sozmen K, Turan MO, Soypacaci Z, Aksun S.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Izmir Katip Celebi University Scientific Research Project Unit.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. WHO. World Health statistics 2008.[Accessed in 2018 06]. Available: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf?ua=1
2. Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Nondipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (3): 563–9.
3. Cecelja M, Chowiecnyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *J R Soc Med Cardiovasc Dis*. 2012; 1(4): cvd.2012.012016.
4. Lekakis JP, Zakopoulos NA, Protogerou AD, Papaioannou TG, Kotsis VT, Pitiriga VCh, et al. Arterial stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-h blood pressure profile. *Int J Cardiol*. 2005; 102 (3): 391-5.
5. Kılıçaslan B, Dursun H, Kaymak S, Aydın M, Ekmekçi C, Susam İ, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and blood pressure variability in hypertensive and normotensive subjects. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015; 43 (1): 18-24.
6. Ding GZ, Li WS. The expressions and significance of APN, D-D, IL-17 and hs-PCR in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22 (19): 6463-8.
7. Teng F, Ye H, Xue T. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2018; 13 (9): e0204377.
8. Aïdar NA, Silva MA, Melo e Silva CA, Ferreira Júnior PN, Tavares P. MAPA in DPOC patients with sleep desaturation. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (3): 275-82.
9. Wacker ME, Jörres RA, Karch A, Wilke S, Heinrich J, Karrasch S, et al. Assessing health-related quality of life in DPOC: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BMC Pulm Med*. 2016; 16 (1): 70.
10. Afsar B, Elsurur R, Sezer S, Ozdemir FN. Nondipping phenomenon and quality of life: are they related in essential hypertensive patients? *Clin Exp Hypertens*. 2010; 32 (2): 105-12.
11. Kaya MG, Yarlioglues M, Gunebakmaz O, Gunturk E, Inanc T, Dogan A, et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis*. 2010; 209 (1): 278-82.
12. Polatlı M, Yorgancıoğlu A, Aydemir O, Yılmaz Demirci N, Kırkıl G, Atış Naycı S, et al. Validity and reliability of Turkish version of St. George's respiratory questionnaire. *Tüberk Toraks* 2013; 61 (2): 81-7.
13. Kahyaoglu Sut H, Unsar S. Is EQ-5D a valid quality of life instrument in patients with acute coronary syndrome? *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011; 11 (2): 156-62.
14. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997; 35 (11): 1095-108.
15. Nersesyan Z, Ovcharenko S, Morozova T. Characteristics of essential hypertension in DPOC patients. *European Respiratory Journal*. 2014; 44: P3628.
16. Golpe R, Mateos-Colino A, Testa-Fernández A, Pena-Seijo M. Blood Pressure Profile and Hypertensive Organ Damage in DPOC Patients and Matched Controls. The RETAPOC Study. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157932.
17. Moayeri F, Hsueh YS, Clarke P, Hua X, Dunt D. Health State Utility Value in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (DPOC): The Challenge of Heterogeneity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *DPOC*. 2016; 13 (3): 380-98.
18. Falkson S, Knecht C, Hellmers C, Metzger S. The Perspective of Families With a Ventilator-Dependent Child at Home. A Literature Review. *J Pediatr Nurs*. 2017; 36: 213-224.
19. Lundberg U. Stress hormones in health and illness: the roles of work and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30 (10): 1017-21.
20. Housing statistics in the European Union (Eurostat) 2018. { Accessed in 2019 Jan 10}. Available online: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/1158.pdf>.
21. Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017; 32:58-68.
22. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Nondipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2018; 72 (4): 979-85.



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

Pressão Dipper ou não Dipper na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Eis a Questão!

To Dip or not to Dip Blood Pressure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: That is the Question!

Sofia F. Furlan¹  e Luciano F. Drager¹ 

Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente o artigo: Avaliação de Padrões Pressóricos Dipper e Não-Dipper e Qualidade de Vida entre Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um problema grave de saúde mundial.¹ É caracterizada como uma doença pulmonar inflamatória crônica que causa obstrução do fluxo de ar dos pulmões. É tipicamente causada pela exposição de longo prazo à fumaça do cigarro, mas a poluição do ar doméstico, as partículas ambientais, o ozônio e as partículas ocupacionais, incluindo poeira de carvão, também contribuem para a DPOC.² De acordo com a Carga Global de Doenças, 544,9 milhões de pessoas ao redor do mundo apresentavam uma doença respiratória crônica em 2017, o que representava um aumento de 39,8% em comparação com 1990.¹ Entre as doenças respiratórias, a DPOC permaneceu na condição específica de doença mais prevalente, globalmente, em 2017, respondendo por 55,1% da prevalência de doenças respiratórias crônicas entre homens e 54,8% entre mulheres.¹ Um fato de maior importância é que a maioria dos óbitos atribuíveis a doenças respiratórias crônicas e dos anos de vida ajustados por incapacidade foram devidos à DPOC.¹

Evidências consistentes indicam que a DPOC está associada ao aumento do risco cardiovascular, que é uma importante causa de morte em pacientes com DPOC.^{3,4} A inflamação sistêmica, a hipoxia crônica, a ativação simpática, a hiperinsuflação pulmonar, a eritrocitose secundária e a perda da superfície vascular pulmonar são responsáveis por aumentar o índice de condições como hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita, arritmias, doença coronariana isquêmica, entre outras.³ Mais recentemente, a associação entre DPOC e hipertensão tem ganhado cada vez mais atenção. Em uma coorte dinamarquesa de mais de 70.000 pacientes com DPOC, 47,6% dos pacientes tinham hipertensão (a comorbidade mais comum nestes pacientes).⁵ Embora não esteja claro se a DPOC aumenta a incidência de hipertensão, a pressão arterial (PA) não controlada está associada a um mau prognóstico em pacientes com DPOC.⁶ Estes achados abrem caminho para uma caracterização adicional do impacto da DPOC na variabilidade da PA.

Palavras-chave

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Doenças Cardiovasculares; Monitoramento; Dipper; Não Dipper; Prognóstico; Qualidade de Vida.

Correspondência: Dr. Luciano F. Drager •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Av. Doutor Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05.403-900, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: luciano.drager@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201379>

Nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*,⁷ os autores realizaram um interessante estudo transversal para investigar as associações entre o padrão pressórico não-dipper, que é um marcador de inflamação subclínica, rigidez arterial e qualidade de vida, em 142 pacientes adultos com DPOC. A DPOC foi definida por meio da espirometria e características clínicas sugestivas. Como esperado, todos os pacientes foram classificados como dipper ou não-dipper pelo monitoramento ambulatorial de PA de 24 horas (MAPA). Além disso, os autores avaliaram os parâmetros de rigidez arterial usando um dispositivo validado, calculando o índice de aumento e a velocidade da onda de pulso. A qualidade de vida foi avaliada por duas escalas, Questionário Respiratório de Saint George e a Escala de Qualidade de Vida Euro (EQ-5D). O primeiro é um questionário padronizado auto-aplicado para doenças das vias aéreas, dividido em três subescalas: sintomas (oito itens), atividade (16 itens) e impactos (26 itens). Para cada subescala e para o questionário geral, os escores variam de zero (sem comprometimento) a 100 (comprometimento máximo). A EQ-5D é um instrumento não específico de doença para descrever e avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde. É notável que a intenção inicial dos autores ao usar essas duas escalas não estava clara. Os autores encontraram uma porcentagem muito alta de padrão pressórico não-dipper (< 10% de redução na PA durante o sono em comparação com o período de vigília) em pacientes com DPOC, ou seja, 76,1% (n = 108). Conforme descrito anteriormente em outras investigações, foram encontrados valores mais altos do índice de aumento naqueles com padrão pressórico não-dipper. É interessante que a qualidade de vida (medida pela EQ-5D) foi inferior em pacientes com DPOC que apresentavam o padrão pressórico não-dipper. De modo consistente, o Questionário Respiratório de Saint George revelou valores mais elevados (menor qualidade de vida) ao comparar nos padrões não-dipper e dipper. Na regressão logística multivariada, os participantes com padrão pressórico não-dipper apresentaram maiores valores de proteína C reativa (12%), índice de aumento (5,7%) e maior pontuação total no Questionário Respiratório de Saint George (2,1%), em comparação com o grupo de referência (padrão pressórico dipper). A EQ-5D não foi independentemente associada ao padrão pressórico não-dipper. Além disso, a frequência do padrão pressórico não-dipper aumentou paralelamente ao aumento do número de pessoas que habitavam o domicílio (33%).

O estudo realizado por Askin et al.⁷ tem mérito por abordar não somente a MAPA na DPOC, mas também as interfaces potenciais nesta associação. Três quartos dos pacientes com DPOC apresentaram padrão pressórico não-dipper, uma

taxa comparável a outras condições crônicas, como diabetes e doença renal crônica.^{8,9} A associação independente do padrão não-dipper com a inflamação subclínica pode ter as seguintes duas implicações potenciais: 1) A inflamação pode ser um dos mecanismos potenciais do padrão pressórico não-dipper em pacientes com DPOC, mas o oposto também pode ser verdadeiro; 2) Esta combinação potencialmente denota um subgrupo de pacientes com DPOC com maior risco cardiovascular. A associação independente entre o número de pessoas que habitavam o domicílio e o padrão pressórico não-dipper é interessante e é potencialmente não específico para DPOC. Conforme especulado pelos autores, quanto maior o número de pessoas que habitam um local, maiores são os níveis de ansiedade (e possivelmente insônia) que, por sua vez, podem influenciar o padrão circadiano da PA. Apesar dos pontos fortes, é importante comentar algumas limitações para orientar possíveis investigações no futuro. Primeiro, esse desenho transversal torna impossível qualquer inferência sobre causalidade. Algumas associações (por exemplo, inflamação e padrão pressórico não-dipper) podem ser bidirecionais. Em segundo lugar, cerca de 50% dos pacientes com DPOC apresentavam diagnóstico

formal de hipertensão. A inclusão detalhada dos efeitos do tratamento anti-hipertensivo seria necessária para melhorar a qualidade da análise multivariada. Terceiro, pacientes com o padrão pressórico não-dipper podem sofrer de distúrbios respiratórios do sono importantes e prevalentes, como apneia obstrutiva do sono (AOS).¹⁰ A síndrome de sobreposição, ou seja, a coexistência de DPOC e AOS, é relativamente comum e tem um impacto adicional no sistema cardiovascular, multiplicando o risco de morbimortalidade.^{11,12} Portanto, é concebível que a AOS seja um fator residual importante para explicar os principais resultados. Apesar da falta de dados detalhados sobre a MAPA na síndrome de sobreposição, evidências anteriores sobre a AOS mostraram que a PA diastólica atenuada e sistólica/diastólica com dipping inverso estão independentemente associadas com a AOS moderada a grave.

Em conclusão, a DPOC é potencialmente um “calouro” em termos de impacto no perfil de PA de 24 horas. Visto que a PA não-dipper possui significado prognóstico, são necessários estudos futuros com o objetivo de avaliar se o risco cardiovascular atribuído à DPOC é parcialmente mediado pelos parâmetros da MAPA.

Referências

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2020 Jun;8(6):585-96
2. Hatipoğlu U. Chronic obstructive pulmonary disease: More than meets the eye. *Ann Thorac Med*. 2018 Jan-Mar;13(1):1-6.
3. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. DPOC- Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019 May-Jun;25(3):168-76.
4. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753465817750524.
5. Hansen NS, Ängquist L, Lange P, Jacobsen R. Comorbidity Clusters and Healthcare Use in Individuals With COPD. *Respir Care*. 2020 Aug;65(8):1120-7.
6. Byrd JB, Newby DE, Anderson JA, Calverley PMA, Celli BR, Cowans NJ, et al. SUMMIT Investigators. Blood pressure, heart rate, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the SUMMIT trial. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3128-34.
7. Askin M, Koc EM, Sozmen K, Turan MO, Soypacaci Z, Aksun S, et al. Avaliação de padrões pressóricos Dipper e Não-Dipper e qualidade de vida entre pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):295-302
8. Pistrosch F, Reissmann E, Wildbrett J, Koehler C, Hanefeld M. Relationship between diurnal blood pressure variation and diurnal blood glucose levels in type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*. 2007 May;20(5):541-5.
9. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 27;171(12):1090-8.
10. Pio-Abreu, Moreno H Jr, Drager LF. Obstructive Sleep Apnoea and Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Current evidence and research gaps. *J Hum Hypert*. Jan 07 2021 (in press). Doi: 10.1038/s41371-00-00470 [online] ahead print
11. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):132-7.
12. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Nondipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2018; 72 (4): 979-85.
13. Voulgaris A, Archontogeorgis K, Steiropoulos P, Papanas N. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnoea syndrome and overlap syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020 Mar 17 Pub Date: 2021-05-01. doi: 10.2174/1570161118666200318103553. [online] ahead print



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

Uso Atual de Ressonância Magnética Cardíaca Pediátrica no Brasil

Current Use of Pediatric Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Brazil

Marcelo Felipe Kozak,^{1,2} Jorge Yussef Afiane,¹ Lars Grosse-Wortmann^{3,4}

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal - Cardiologia Pediátrica,¹ Brasília, DF - Brasil

Hospital da Criança de Brasília José de Alencar - Ecocardiografia,² Brasília, DF - Brasil

Doernbecher Children's Hospital, Oregon Health and Science University - Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics,³ Portland, Oregon - EUA

The Hospital for Sick Children, University of Toronto - Department of Pediatrics,⁴ Toronto, Ontario - Canadá

Resumo

Fundamento: Dados sobre o uso de ressonância magnética cardíaca (RMC) em crianças no Brasil são escassos.

Objetivos: Buscamos oferecer informações sobre as práticas atuais de RMC pediátricas no Brasil.

Métodos: Um questionário foi enviado a médicos solicitantes de RMC de todo o país, cobrindo informações sobre si próprios, sobre seus serviços de RMC, contexto clínico dos pacientes e sobre os obstáculos para a realização de RMC em crianças. Para a análise estatística, um $p < 0,05$ bilateral foi considerado significativo.

Resultados: A pesquisa obteve 142 respostas. Foi relatado que a RMC está disponível para 79% dos respondentes, dos quais 52% raramente ou nunca a utilizam. As indicações mais comuns são cardiomiopatias (84%), pós-operatório de correção de tetralogia de Fallot (81%) e malformações do arco aórtico (53%). A complexidade do exame se correlacionou à relação RMC/cirurgia ($Rho = 0,48$, IC 95% = 0,32-0,62, $p < 0,0001$) e ao número de exames de RMC ($Rho = 0,52$, IC 95% = 0,38-0,64, $p < 0,0001$). A complexidade da RMC esteve associada à sua realização por cardiologistas pediátricos (RC 2,04, IC 95% 1,2-3,89, $p < 0,01$). Os principais obstáculos ao uso mais frequente de RMC foram o alto custo (65%), a necessidade de sedação (60%) e o número insuficiente de profissionais qualificados (55%).

Conclusão: A RMC pediátrica não é usada frequentemente no Brasil. A presença de um cardiologista pediátrico a frente dos exames esteve associada ao uso de RMC em pacientes mais complexos. O treinamento de especialistas em RMC pediátrica e a educação dos médicos solicitantes são passos importantes na direção de um uso mais abrangente de RMC no Brasil. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):305-312)

Palavras-chave: Pediatria; Cardiopatias Congênitas/cirurgia; Técnicas e Procedimentos Diagnósticos; Imagem por Ressonância Magnética; Cateterismo Cardíaco.

Abstract

Background: Data on the use of cardiac magnetic resonance imaging (CMR) on children in Brazil is lacking.

Objectives: This study sought to provide information on current pediatric CMR practices in Brazil.

Methods: A questionnaire was sent out to referring physicians around the country. It covered information on the respondents, their CMR practices, the clinical context of the patients, and barriers to CMR use among children. For statistical analysis, two-sided $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The survey received 142 replies. CMR was reported to be available to 79% of the respondents, of whom, 52% rarely or never use CMR. The most common indications were found to be cardiomyopathies (84%), status of post-tetralogy of Fallot repair (81%), and aortic arch malformations (53%). Exam complexity correlated with CMR-to-surgery ratio ($Rho = 0.48$, 95% CI = 0.32-0.62, $p < 0.0001$) and with the number of CMR exams ($Rho = 0.52$, 95% CI = 0.38-0.64, $p < 0.0001$). Further, a high CMR complexity score was associated with pediatric cardiologists conducting the exams (OR 2.14, 95% CI 1.2-3.89, $p < 0.01$). The main barriers to a more frequent use of CMR were its high cost (65%), the need for sedation (60%), and an insufficient number of qualified professionals (55%).

Conclusion: Pediatric CMR is not used frequently in Brazil. The presence of a pediatric cardiologist who can perform CMR exams is associated with CMR use on more complex patients. Training pediatric CMR specialists and educating referring providers are important steps toward a broader use of CMR in Brazil. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):305-312)

Keywords: Pediatrics; Heart Defects, Congenital/surgery; Diagnostic Techniques Procedures; Magnetic Resonance Imaging; Cardiac Catheterization.

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

Correspondência: Marcelo Felipe Kozak •

Instituto de Cardiologia - Estrada Parque Contorno do Bosque, S/N. CEP 70658-700, SHCES, Brasília, DF - Brasil

E-mail: marcelo.f.kozak@icloud.com

Artigo recebido em 11/12/2019, revisado em 25/05/2020, aceito em 10/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190860>

Introdução

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é considerada o método padrão-ouro para a avaliação de volumes ventriculares, função sistólica e quantificação de fluxo in vivo.¹⁻⁵ Também pode diagnosticar edema e fibrose com boa concordância com a histologia.^{6,7} Além disso, as imagens de RMC podem ser usadas como matriz para produzir modelos cardíacos tridimensionais, que podem ser usados para ensino, treinamento e planejamento pré-cirúrgico.^{8,9} A combinação dessas qualidades faz da RMC uma ferramenta poderosa no manejo de pacientes com cardiopatia congênita (CC).

Na última década, a RMC tem sido empregada rotineiramente nos principais centros de cardiologia pediátrica do mundo. Em alguns hospitais, o número de exames de RMC ultrapassa o número de cirurgias cardíacas: No Boston Children's Hospital, por exemplo, houve 1270 exames de RMC e 947 cirurgias em 2016/2017 (<http://www.childrenshospital.org>); no Texas Children's Hospital, houve 941 exames de RMC e 926 cirurgias em 2018 (<https://www.texaschildrens.org>); e no Hospital for Sick Children em Toronto, aproximadamente 700 exames de RMC e 600 cirurgias são realizados por ano. Esses números se traduzem em uma relação RMC/cirurgia entre 1,02 e 1,34.

No Brasil, números sobre a utilização de RMC não estão disponíveis para consulta pública. A hipótese deste estudo é que a RMC não está amplamente disponível para a população pediátrica e que vem sendo subutilizada. Informações sobre seu uso, suas indicações mais frequentes e os obstáculos à sua utilização, bem como seu papel na tomada de decisões clínico-cirúrgicas, não estão disponíveis. Dados não publicados do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal relatam que o número médio anual de exames de RMC pediátricos é de 55, enquanto a média anual de cirurgias cardíacas pediátricas é de 180, resultando em uma relação RMC/cirurgia de 0,31. No Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto, onde aproximadamente 300 cirurgias são realizadas todo ano, apenas 21 exames de RMC foram realizados em 2018 (comunicação pessoal), resultando em uma relação RMC/cirurgia de 0,07. Como esses números não são necessariamente representativos, buscamos obter informações sobre o uso de RMC em crianças em todo o Brasil.

Métodos

Uma pesquisa foi distribuída a cardiologistas pediátricos e cirurgiões cardíacos em todo o país. Esses indivíduos foram identificados, principalmente, a partir de três grupos de WhatsApp relacionados à área de cardiologia pediátrica: "Grande INCOR" (grupo formado por cardiologistas pediátricos e cirurgiões cardíacos pediátricos do Instituto do Coração de São Paulo [INCOR]), "DCC/CP" (grupo criado pelo Departamento de Cardiopatias Congênicas e Cardiologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia, composto por cardiologistas pediátricos e cirurgiões cardíacos pediátricos de todo o país) e "GBCO-Ped" (grupo brasileiro de cardi-oncologia pediátrica que inclui cardiologistas pediátricos com interesse em cardio-oncologia). Esses grupos incluem um total de mais de 350 indivíduos. Contatos pessoais do primeiro autor também foram convidados a participar. Um questionário

com 10 perguntas (material suplementar) foi convertido em formato eletrônico via SurveyMonkey (Palo Alto, CA, EUA) e enviado aos participantes. Solicitou-se que os respondentes que trabalhassem em mais de uma instituição, respondessem ao questionário considerando apenas uma delas. A identidade dos respondentes e suas instituições foram preservadas, permitindo, assim a participação de vários respondentes de uma mesma instituição.

Devido ao grande número de contatos da cidade de São Paulo (SP), e como a cidade tem metade dos centros de cirurgia cardíaca do estado, com uma população maior do que a das regiões Norte e Centro-Oeste (figura 1), optamos por tratar a cidade de São Paulo como área geográfica separada, ao invés de considerá-la como parte da região Sudeste, para fins deste estudo.¹⁰

O questionário continha perguntas a respeito dos respondentes (local de trabalho, especialização e número de cirurgias cardíacas realizadas em sua principal instituição de referência), dos serviços de RMC (disponibilidade, especialista a frente dos exames e frequência dos exames), contexto clínico dos pacientes (indicação de RMC, disposição em indicar a operação de Fontan sem cateterismo cardíaco prévio, entre outros) e obstáculos enfrentados para utilizar a RMC nessa população. Questionários contendo apenas respostas sobre os respondentes foram excluídos das análises, já que essas informações sozinhas não teriam acrescentado dados relevantes aos objetivos do estudo. O mesmo questionário foi enviado a um grupo de WhatsApp formado por especialistas em imagem cardíaca pediátrica avançada do Brasil, do qual o autor principal faz parte, com o objetivo de obter dados sobre seus serviços de RMC.

Usamos as respostas à pergunta 3 (número de cirurgias realizadas anualmente) e à pergunta 6 (número de exames de RMC realizados mensalmente) para estimar a relação RMC/cirurgia para cada respondente. Transformamos todas as respostas categóricas individuais em números, já que as opções de resposta eram baseadas em números. Em relação ao número de cirurgias (pergunta 3), se menos de 150 cirurgias são realizadas anualmente, a resposta foi tratada como 100; se entre 150 e 249 cirurgias, a resposta foi tratada como 200; se entre 250 e 349 cirurgias, a resposta foi tratada como 300; e se mais de 350 cirurgias são realizadas por ano, a resposta foi tratada como 500. Em relação ao número de exames de RMC realizados mensalmente (pergunta 6), se nenhum exame de RMC é realizado, a resposta foi tratada como zero; se um ou dois exames de RMC são realizados, a resposta foi tratada como 2; se entre três e cinco exames, a resposta foi tratada como 5; se entre seis e doze exames de RMC, a resposta foi tratada como 12; e se treze ou mais exames de RMC são realizados por mês, a resposta foi tratada como 20. Para transformar o índice de exames de RMC mensal em índice anual, os índices foram multiplicados por 12.

Usando esses números, pudemos estimar a relação RMC/cirurgia para cada local, dividindo o número de exames de RMC pelo número de cirurgias cardíacas.

A complexidade da RMC foi estratificada como apresentado abaixo. Procedimentos de alta complexidade envolveram "CC complexa com dúvida diagnóstica", "pós-operatório de Jatene,



Figura 1 – Distribuição geográfica dos respondentes à pesquisa sobre RMC (adaptado de <https://suportegeografico77.blogspot.com/2019/04/mapa-regioes-do-brasil.html>).

Senning ou Mustard”, “anomalia de Ebstein”, “ventrículo direito ou esquerdo hipoplásico” (ventrículos limítrofes), “pré ou pós-operatório de Glenn e Fontan” e “RMC fetal”. Procedimentos de média complexidade envolveram “pós-operatório de tetralogia de Fallot”, “anomalias de situs” e “anomalia do retorno venoso pulmonar”. Procedimentos de baixa complexidade incluíram todas as demais respostas. Essas indicações receberam uma classificação numérica: Alta complexidade = 3, média complexidade = 2 e baixa complexidade = 1. As respostas individuais dos respondentes foram multiplicadas por essas pontuações somadas. A pontuação máxima possível era de 32 e cobria todas as indicações clínicas possíveis. Por exemplo: se alguém usa a RMC apenas para anomalia de Ebstein, ventrículo esquerdo hipoplásico, pós-operatório de tetralogia de Fallot e cardiomiopatia, a classificação de complexidade do serviço de RMC desse respondente é 9.

Análise Estatística

Considerando que o número de cardiologistas pediátricos registrados no Brasil era de 491 à época (portal.cfm.org.br), o tamanho da amostra estimada para obter um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) com uma margem de erro de $\pm 3\%$, de acordo com a fórmula de Cochran, era de 95. Variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio

padrão ou mediana com intervalo interquartil (25-75), conforme apropriado. Para a avaliação da normalidade dos dados, uma ferramenta de cálculo foi utilizada para calcular a área abaixo da curva normal, presumida como aquela onde aproximadamente 95% da área está até 1,96 desvios-padrão da média. Variáveis categóricas foram apresentadas como números e porcentagens. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar as associações entre variáveis categóricas e razões de chance (RC) ajustadas com seus IC 95%. O teste de posto de Spearman foi utilizado para avaliar as correlações entre variáveis ordinais com distribuições distorcidas. Um $p < 0,05$ bilateral foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas utilizando o programa StatsDirect, v. 2.7.2 2008 (Cheshire, Reino Unido).

Resultados

Nossa pesquisa obteve 142 respostas de um total de 364 entrevistados possíveis (índice de resposta 40%). As respostas foram recebidas das seguintes regiões: Norte (1,4%), Nordeste (14,8%), Centro-Oeste (13,4%), SP (24,65%), Sudeste (não incluindo a cidade de São Paulo) (24,65%) e Sul (21,1%) (Figura 1). Devido à pouca participação de respondentes do Norte, essa região não foi representada em análises posteriores, que foram estratificadas por região. A maioria dos respondentes (75%) trabalha nas capitais

Artigo Original

dos estados. A maioria foi composta de cardiologistas pediátricos (91,5%), seguidos de cirurgiões cardíacos (7%) e cardiologistas de adultos, que também atendem crianças (1,4%). O tamanho dos programas de cirurgia cardíaca onde os médicos de referência trabalham variou de acordo com a região (Tabela 1).

Um total de 79% dos respondentes relatou que a RMC está 'disponível'. Esse índice variou amplamente de acordo com a região (Tabela 1), sendo que respondentes de Goiânia, Belém e Palmas relataram que a RMC não está disponível para eles. A RMC está disponível para 68% dos médicos que trabalham fora das capitais dos estados.

No Brasil, a RMC é realizada por radiologistas, seguida de cardiologistas pediátricos. Em algumas áreas, cardiologistas pediátricos a frente dos exames de RMC são raros ou inexistentes (Figura 2). A maioria dos respondentes (61%) relatou que raramente ou nunca usam a RMC, enquanto 15%

relataram que a usam frequentemente. A frequência do uso de RMC variou por região geográfica (Tabela 1). A relação RMC/cirurgia no Brasil foi estimada entre $0,22 \pm 0,27$, variando de acordo com a região (Tabela 1).

Indicações de Ressonância Magnética Cardíaca

Nossa pesquisa mostrou que as três indicações mais comuns para RMC são cardiomiopatias (84%), pós-operatório de tetralogia de Fallot (81%) e malformações do arco aórtico (53%) (Tabela 2). Também foram encontradas diferenças regionais na complexidade da RMC (Tabela 1). Encontramos correlações entre a complexidade do exame e a relação RMC/cirurgia ($Rho = 0,48$, IC 95% = $0,32-0,62$, $p < 0,0001$) e entre complexidade do exame e número de exames de RMC ($Rho = 0,52$, IC 95% = $0,38-0,64$, $p < 0,0001$). Nenhuma correlação foi encontrada entre a complexidade da RMC e o número de cirurgias ($p = 0,73$).

Tabela 1 – Resumo dos resultados mais importantes de pesquisa estratificados por região e a cidade de São Paulo

	NE (n = 21)	CO (n = 19)	SE (n = 35)	SP (n = 35)	S (n = 30)
Número de cirurgias cardíacas estimado por centro/ano	200 (200-300)	180 (180-180)	200 (100-307.5)	400 (200-500)	300 (200-480)
RMC disponível - sim	67%	95%	86%	94%	83%
Cardiologista ped. realizando exames de RMC - sim	0	68,5%	28,2%	68,6%	30%
Número de exames de RMC estimado por centro/mês (IQ)	2 (2-2)	4,58 (4,58-4,58)	2 (2-5)	5 (2-12)	2 (2-5)
Classificação da complexidade da RMC: 0-32 (IQ)	7 (5-9)	25 (15-25)	8 (5,5-14)	11 (7-17,8)	9 (6-15)
Razão RMC-cirurgia (DP)	$0,11 \pm 0,08$	$0,35 \pm 0,27$	$0,24 \pm 0,35$	$0,36 \pm 0,35$	$0,14 \pm 0,1$

RMC: ressonância magnética cardíaca; Regiões NE: Nordeste; CO: Centro-oeste; SE: Sudeste; SP: São Paulo; S: Sul.

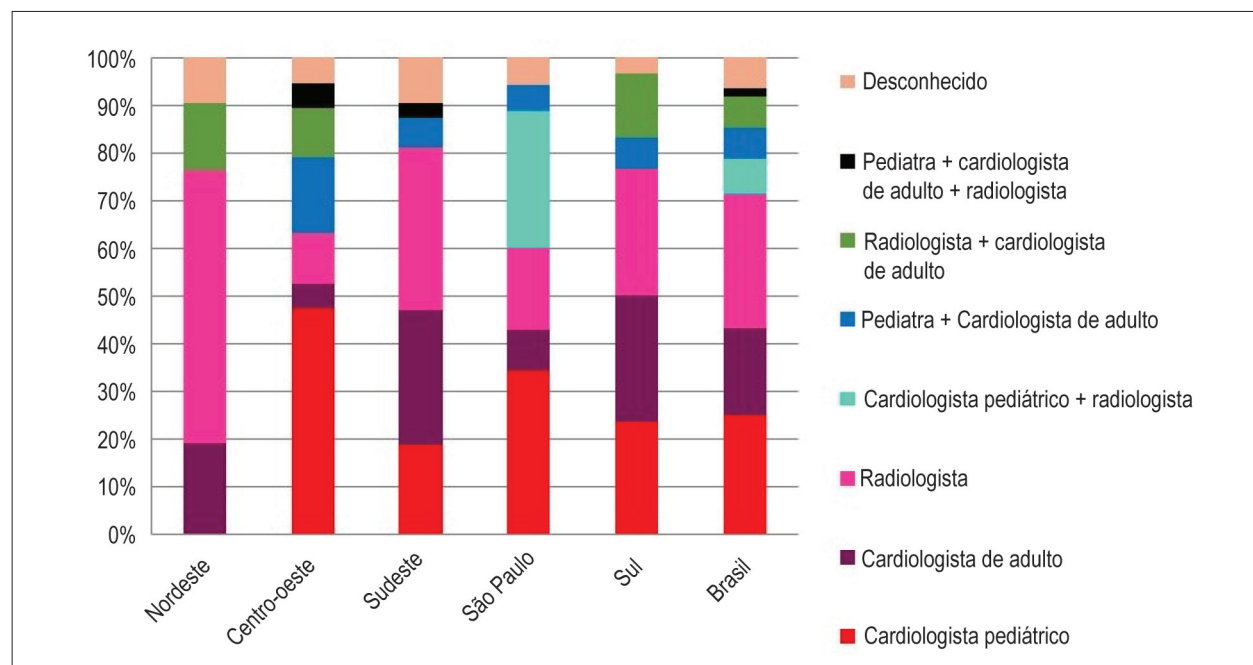


Figura 2 – Tipos de especialistas que realizam RMC pediátrica no Brasil de acordo com a região. Ped: pediatra

Tabela 2 – Indicações de RMC para crianças no Brasil

Indicação de RMC	Respostas afirmativas (%)
Cardiomiopatias	84
Status pós-reparo de tetralogia de Fallot	81
Doença do arco aórtico	53
DCC complexa	46
Anomalia de Ebstein	45
Tumores cardíacos	44
Hipoplasia ventricular direita ou esquerda	36
Pré- e/ou pós-Glenn e Fontan	36
Status de pós-reparo de transposição das grandes artérias	34
Anomalias coronárias	32
Retorno venoso pulmonar	31
Síndrome de Marfan	18
Status pós-transplante cardíaco	16
Cardiotoxicidade	14
Anomalias de situs	14
Arterite de Takayasu	14
RMC fetal	3

RMC: ressonância magnética cardíaca; DCC: doença cardíaca congênita.

Também encontramos uma correlação positiva entre alta complexidade da RMC (≥ 18) e a presença de um cardiologista pediátrico a frente dos exames (RC 2,14, IC 95% 1,2-3,89, $p < 0,01$), bem como uma correlação inversa entre alta complexidade e realização dos exames por um cardiologista de adultos (RC 0,42, IC 95% 0,19-0,89, $p < 0,03$).

Necessidade de Cateterismo de Rotina Antes da Operação de Fontan

Um número relativamente alto de respondentes (43%) consideraria indicar operação de Fontan sem cateterismo cardíaco (CATE) prévio em pacientes selecionados, com base em achados do ecocardiograma (ECO) e da RMC.

Essa disposição em indicar a operação de Fontan sem CATE prévio está inversamente correlacionada ao tamanho do programa de cirurgia cardíaca (RC 0,6, IC 95% 0,38-0,93, $p < 0,02$) e à falta de confiança na avaliação de fluxos pela RMC (RC 0,42, IC 95% 0,31-0,56, $p < 0,0001$).

Confiança no Ecocardiograma e Cateterismo Cardíaco Versus RMC para Avaliação de Fluxos

Entre os respondentes, 74% relataram confiar mais nas avaliações de fluxo por ECO e/ou CATE do que em avaliações de fluxo pela RMC.

Não identificamos associações entre confiança na avaliação de fluxos pela RMC, número de exames de RMC realizados mensalmente, uso de RMC para pré ou pós-operatório de Glenn e Fontan, ou tipo de especialistas à frente dos exames.

Obstáculos ao Uso de RMC

De acordo com os respondentes, os principais obstáculos ao uso mais frequente de RMC foram o alto custo (65%), a necessidade de sedação (60%) e um número insuficiente de profissionais qualificados (55%; Tabela 3). Um dos respondentes mencionou que, em sua cidade, a RMC está disponível apenas para adultos.

Discussão

Até onde sabemos, esta é a primeira pesquisa a avaliar o uso de RMC em crianças no Brasil. Foram encontradas diferenças regionais em vários aspectos da prática com RMC: especialistas que realizam a RMC, indicações para RMC, relação RMC/cirurgia, etc. Isso corrobora nossa impressão de que o uso de RMC é heterogêneo em todo o país. Este estudo identificou que, em comparação com os principais centros na Europa e América do Norte, a RMC não é suficientemente utilizada no Brasil, em relação ao número de cirurgias. Este estudo sugere que a razão para esse achado pode ser multifatorial.

O custo foi citado como o principal obstáculo ao uso mais frequente de RMC. Entretanto, considerando a disponibilidade relativamente alta de RMC pediátrica relatada nesta pesquisa, a resposta pode, por sua vez, refletir uma dificuldade de acesso a RMC. No Brasil, a maioria dos pacientes com cardiopatias congênitas são tratados em instituições públicas, que geralmente atuam com verbas muito restritas. Em evidente contraste com as necessidades de crianças e adolescentes com cardiopatias congênitas, de acordo com os dados de 2012 do Ministério da Saúde do Brasil, havia 84 aparelhos de ressonância magnética disponíveis para uso do Sistema Único de Saúde, e 1.263 aparelhos de ressonância magnética disponíveis para o sistema particular de saúde. A carência de aparelhos disponíveis é acentuada, ainda mais, pela necessidade de compartilhar o aparelho com outras especialidades. Na prática do autor principal, por exemplo, há apenas um aparelho disponível para exames de RMC pediátricos ou congênitos uma manhã por semana. Portanto, a relação RMC/cirurgia mais alta que pode ser atingida é de 0,6:1. Para fins de comparação, no Hospital for Sick Children em Toronto, há seis aparelhos para uso clínico, um

Tabela 3 – Obstáculos ao uso de RMC

Obstáculos	%
Custo	65
Necessidade de sedação	60
Número insuficiente de profissionais qualificados	55
Tempo de espera	40
Conhecimento limitado e pouca promoção da RMC	24
Inferioridade à angiografia por tomografia computadorizada	21
Credibilidade limitada	16
Outros	5

RMC: ressonância magnética cardíaca.

Artigo Original

deles dedicado exclusivamente a exames de RMC pediátrica por 6 horas diariamente. Outra explicação possível para os obstáculos da 'disponibilidade de aparelhos' é a questão do reembolso. Em nossa instituição, o sistema público de saúde reembolsa exames de RMC com R\$403, enquanto uma tomografia computadorizada (TC) é reembolsada com R\$322, e um ECO é reembolsado com R\$165. Em termos relativos, essas diferenças não são diferentes às existentes nos EUA. Portanto, essa não parece ser uma razão adequada para a subutilização da RMC em relação ao ECO e à TC. Em números absolutos, entretanto, o reembolso para todos os tipos de estudos de imagem é insuficiente. (<http://www2.ebserh.gov.br/documents>).

O segundo obstáculo mais importante a uma aplicação mais frequente da RMC foi identificado como sendo a necessidade de sedação ou anestesia, geralmente solicitada para crianças abaixo dos 8 anos de idade. Essa é uma preocupação frequente para os médicos dos pacientes e os pais das crianças. Entretanto, é importante enfatizar que o número de eventos adversos sofridos por crianças como resultado da sedação para RMC é muito baixo.¹¹ Outro ponto a ser considerado é que a RMC é uma técnica não invasiva e que não expõe pacientes à radiação ionizante, caso do CATE cardíaco ou da TC.¹² De qualquer forma, é importante mencionar que são tomadas precauções para evitar a sedação e que há muitas estratégias que podem ser adotadas para esse fim.¹³⁻¹⁶

O terceiro obstáculo mais importante ao uso mais frequente de RMC foi o número insuficiente de profissionais qualificados. A Sociedade de Ressonância Magnética Cardiovascular estratifica o treinamento para RMC em três níveis: 1. treinamento básico, 2. treinamento especializado e 3. treinamento avançado.¹⁷ Existe uma obrigatoriedade de se realizar pelo menos 150 exames de RMC por ano para obtenção do certificado de nível 2, que constitui o nível mínimo exigido na Europa para que cardiologistas pediátricos realizem RMC.¹⁷⁻¹⁹ No Brasil, não há regulamentação a esse respeito, mas não seria irracional buscar o padrão de referência europeu. Pode ser simplesmente uma questão de tempo até que a especialização em RMC pediátrica/congênita evolua em nosso país e que profissionais qualificados estejam disponíveis no mercado. É interessante observar que a força tarefa COCATS 4, reconhece que as habilidades em identificar cardiopatias congênitas simples e complexas em adultos, incluindo a quantificação de shunts cardíacos, geralmente são adquiridas após 36 meses de exposição aos casos de RMC em um serviço de RMC geral.²⁰ Portanto, recomenda-se "concentrar" a experiência de aprendizagem fazendo o treinamento em instituições pediátricas especializadas. Na Europa e na América do Norte, por exemplo, são oferecidas bolsas para treinamento em RMC pediátrica/congênita em locais onde são realizados um alto número de exames pediátricos e congênitos. Os programas geralmente são localizados dentro de hospitais pediátricos, com um grande volume de cirurgias cardíacas. Muito frequentemente, esses locais têm cardiologistas pediátricos como membros integrantes de suas equipes de exames de imagem. No Brasil, esse cenário existe apenas na cidade de São Paulo, onde o número de cirurgias é alto e onde há cardiologistas pediátricos rotineiramente envolvidos na prática de RMC pediátrica. No

momento atual, portanto, nos parece que o treinamento de radiologistas e cardiologistas para se tornarem especialistas em exames de RMC pediátricos, deveria envolver algum treinamento em centros acadêmicos na Europa e na América do Norte.

Quase todos os respondentes já solicitaram exames de RMC para pacientes com cardiomiopatia ou pós-operatório de tetralogia de Fallot, indicações de baixa e média complexidade. Exames mais complexos são realizados em centros com as relações RMC/cirurgia mais altas, especialmente quando cardiologistas pediátricos estão envolvidos nos exames. Por outro lado, não se identificou necessariamente a relação entre a complexidade dos exames e o número de cirurgias realizadas. É provável que locais que ofereçam RMC guiadas por cardiologistas pediátricos atraiam os casos mais complexos, talvez por estarem mais preparados para aceitar esses casos, ou por esses serviços estarem mais integrados à prática cardiológica.

Na ampla maioria dos centros mundiais, é rotina que pacientes com coração univentricular passem por um CATE cardíaco pré-Fontan para avaliar a anatomia arterial pulmonar, medir a pressão do leito arterial pulmonar e estimar a resistência vascular pulmonar. Alguns especialistas têm encorajado o uso apenas de RMC nesses casos, sendo o CATE destinado apenas a pacientes de alto risco.²¹⁻²⁵ Nessa pesquisa, 43% dos respondentes relataram que estariam dispostos a indicar uma operação de Fontan apenas com informações de ECO e RMC, evitando, assim, o CATE em pacientes considerados de risco padrão, embora tenhamos observado uma grande variação nas práticas entre regiões.

Limitações do Estudo

Reconhecemos que, embora o tamanho da amostra estimada seja suficiente para responder nossas perguntas, o alto número de não respondentes, algo esperado nesse tipo de pesquisa, é uma fonte de viés em potencial. A limitação mais importante da pesquisa, entretanto, foi o fato de que o número real de exames de RMC pediátricas por centro continua desconhecido. Tentamos obter esses números de radiologistas e cardiologistas que são responsáveis ou fazem parte de equipes de imagem dos maiores programas de cirurgia cardíaca pediátrica no Brasil, mas apenas uma instituição concordou em compartilhar seus dados. Portanto, as relações RMC/cirurgia encontradas, e todas as associações entre o número de exames de RMC e número de cirurgias foram simples estimativas, e podem não ser, até certo ponto, representativas da situação no Brasil. Para mitigar incertezas e melhorar a comparabilidade entre instituições, oferecemos opções de resposta que incluíram faixas de números ao invés de números precisos. É possível que tenhamos recebido respostas de vários indivíduos da mesma instituição e que essas respostas possam, até certo ponto, ter expressado estimativas individuais e não dados institucionais concretos, e, também, que algumas instituições possam ter sido desproporcionalmente mais representadas no grupo de respondentes. Da mesma forma, não conseguimos avaliar a disponibilidade da RMC e outros aspectos na região Norte do Brasil, devido à baixa participação de colegas dessa área.

Conclusões

A RMC pediátrica está disponível para aproximadamente 2/3 dos médicos, mas não é muito frequentemente utilizada no Brasil. Os exames geralmente são realizados por radiologistas. A RMC é mais comumente indicada para cardiomiopatias e pós-operatório de tetralogia de Fallot. A presença de um cardiologista pediátrico a frente dos exames de RMC está associada ao uso de RMC em pacientes mais complexos. Os obstáculos ao uso mais frequente da RMC foram custo, necessidade de sedação e falta de profissionais qualificados. Um maior treinamento de especialistas em RMC pediátrica e uma maior educação sobre o método aos médicos solicitadores dos exames são passos importantes para o aumento do uso de RMC no Brasil. A colaboração entre instituições é recomendada e necessária a fim de se ter um cenário mais fidedigno sobre o uso da RMC na população pediátrica no Brasil.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos colegas que contribuíram com seu tempo para responder à pesquisa. Gostaríamos de agradecer, especialmente, aos Drs. Antônio Soares Souza e Mari Roedo, radiologistas do Hospital de Base de São José do Rio Preto, por terem compartilhado conosco o número de exames de RMC de sua instituição.

Referências

1. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1475-97.
2. Clarke CJ, Gurka MJ, Norton PT, Kramer CM, Hoyer AW. Assessment of the accuracy and reproducibility of RV volume measurements by CMR in congenital heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):28-37.
3. Hundley WG, Li HF, Hillis LD, Meshack BM, Lange RA, Willard JE, et al. Quantitation of cardiac output with velocity-encoded, phase-difference magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 1995;75(17):1250-5.
4. Hundley WG, Li HF, Lange RA, Pfeifer DP, Meshack BM, Willard JE, et al. Assessment of left-to-right intracardiac shunting by velocity-encoded, phase difference magnetic resonance imaging. A comparison with oximetric and indicator dilution techniques. *Circulation*. 1995;91(12):2955-60.
5. Powell AJ, Maier SE, Chung T, Geva T. Phase-velocity cine magnetic resonance imaging measurement of pulsatile blood flow in children and young adults: in vitro and in vivo validation. *Pediatr Cardiol*. 2000;21(2):104-10.
6. Mewton N, Liu CH, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):891-903.
7. Jordan JH, Vasu S, Morgan TM, D'Agostino Jr RB, Melendez GC, Hamilton CA, et al. Anthracycline-associated T1 mapping characteristics are elevated independent of the presence of cardiovascular morbidities in cancer survivors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e004325.
8. Costello JP, Olivieri LJ, Su L, Krieger A, Alfares F, Thabit O, et al. Incorporating three-dimensional printing into a simulation-based congenital heart disease and critical care training curriculum for resident physicians. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(2):185-90.
9. Costello JP, Olivieri LJ, Krieger A, Thabit O, Marshall MB, Yoo SJ, et al. Utilizing three-dimensional printing technology to assess the feasibility of high-fidelity synthetic ventricular septal models for simulation in medical education. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2014;5(3):421-6.
10. Caneio LF, Jatene MB, Yatsuda N, Gomes WJ. A reflection on the performance of pediatric cardiac in the State of São Paulo. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(3):457-62.
11. Rangamani S, Varghese J, Li L, Harvey L, Hammel JM, Fletcher SE, et al. Safety of cardiac magnetic resonance and contrast angiography for neonates and small infants: a 10-year single-institution experience. *Pediatr Radiol*. 2012;42(11):1339-46.
12. Callahan MJ, MacDougall RD, Bixby SD, Voss SD, Robertson RL, Cravero JP. Ionizing radiation from computed tomography versus anesthesia for magnetic resonance imaging in infants and children: patient safety considerations. *Pediatr Radiol*. 2018;48(1):21-30.
13. Kharabish A, Mkrtchyan N, Meierhofer C, Martinoff S, Ewert P, Stern H, et al. Cardiovascular magnetic resonance is successfully feasible in many patients aged 3 to 8 years without general anesthesia or sedation. *J Clin Anesth*. 2016 Nov;34:11-4.
14. Lu JC, Nielsen JC, Morowitz L, Musani M, Mahani MG, Agarwal PP, et al. Use of a 1.0 Tesla open scanner for evaluation of pediatric and congenital heart disease: a retrospective cohort study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):39.
15. Shariat M, Mertens L, Seed M, Grosse-Wortmann L, Golding F, Marcer-Rosa L, et al. Utility of feed-and-sleep cardiovascular magnetic resonance in young infants with complex cardiovascular disease. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(4):809-12.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e análise estatística: Kozak MF. Análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kozak MF, Afiune JY, Grosse-Wortmann L.

Potencial Conflito de Interesses

Declaramos 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.

16. Windram J, Grosse-Wortmann L, Shariat M, Greer ML, Crawford CW, Yoo SJ. Cardiovascular MRI without sedation or general anesthesia using a feed-and-sleep technique in neonates and infants. *Pediatr Radiol*. 2012;42(2):183-7.
17. Kim RJ, Simonetti OP, Westwood M, Kramer CM, Narang A, Friedrich MG, et al. Guidelines for training in cardiovascular magnetic resonance (CMR). *J Cardiovasc Mag Reson*. 2018;20:57.
18. Helbing WA, Mertens L, Sieverding L. Recommendations from the Association for European Paediatric Cardiology for training in congenital cardiovascular magnetic resonance imaging. *Cardiol Young*. 2006;16(4):410-2.
19. Plein S, Schulz-Menger J, Almeida A, Mahrholdt H, Rademakers F, Pennell D, et al. Training and accreditation in cardiovascular magnetic resonance in Europe: a position statement of the working group on cardiovascular magnetic resonance of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(7):793-8.
20. Kramer CM, Hundley WG, Kwong RY, Martinez CW, Raman SV, Ward RP. COCATS 4 task force 8: training in cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(17):1822-31.
21. Downing TE, Whitehead KK, Dori Y, Gillespie MJ, Harris MA, Fogel MA, et al. Accuracy of conventional oximetry for flow estimation in patients with Superior cavopulmonary connection: a comparison with phase-contrast MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):943-9.
22. Fogel MA, Pawlowski TW, Whitehead KK, Harris MA, Keller MS, Glatz AC, et al. Cardiac magnetic resonance and the need for routine cardiac catheterization in single ventricle patients prior to fontan: a comparison of 3 groups. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1094-1102.
23. Prakash A, Khan MA, Hardy R, Torres AJ, Chen JM, Gersony WM. A new diagnostic algorithm for assessment of patients with single ventricle before a Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(4):917-23.
24. Ven JPG, Bosch E, Bogers AJCC, Helbing WA. State of the art of the Fontan strategy for treatment of univentricular heart disease. *F1000Res*. 2018 Jun 27;7:F1000.
25. Brown DW, Gauvreau K, Powell AJ, Lang P, Nido PJ, Odegard KC, et al. Cardiac magnetic resonance versus routine cardiac catheterization before bidirectional Glenn anastomosis: long-term follow-up of a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(5):1172-8.



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

Imagem Cardiovascular em Cardiopatias Congênitas: Por que não Alavancar Novas Modalidades de Imagem?

Cardiovascular Imaging in Congenital Heart Diseases: Why not Leverage New Imaging Modalities?

Vitor Guerra¹ 

Sickkids Hospital/ The Hospital for Sick Children, Department of Pediatrics, University of Toronto,¹ Toronto, Ontario – Canadá

Minieditorial referente ao artigo: *Uso Atual de Ressonância Magnética Cardíaca Pediátrica no Brasil*

“Não existe revelação mais nítida da alma de uma sociedade do que a forma como ela trata as suas crianças.”

Nelson Mandela (8 maio 1995)

Mundialmente, estamos vivendo uma era sobrecarregada por doenças cardíacas congênitas (DCC).¹ Ao tirar uma fotografia instantânea no ano de 2018, vemos que houve 2.944.932 nascidos vivos no Brasil (Tabnet, DATASUS). Considerando a incidência das DCC, cerca de 9 a cada 1.000 nascidos vivos (índice que tem permanecido estável em todos os países e populações), seria de se esperar cerca de 26.000 novos pacientes com alguma forma de DCC em nosso país. Por outro lado, a taxa de sobrevivência mundial para as DCC durante as últimas 3 décadas tem sido próxima a 98%.² Dito isso, as DCC continuam um problema de saúde pública em todo o mundo.

Durante os últimos quatro séculos, a especialidade da cardiologia pediátrica tem crescido imensamente, alcançando diversos marcos no cenário clínico e cirúrgico, devido, principalmente, aos incríveis avanços nas ferramentas diagnósticas de imagem cardiovascular. Isso permite o diagnóstico não invasivo em todas as idades, desde a vida fetal até a idade adulta. A modalidade relativamente nova de imagem por ressonância magnética cardíaca (RMC) fornece informações clinicamente úteis em várias situações de pacientes com DCC. As diretrizes atuais para diagnóstico e tratamento incluem ecocardiograma, RMC e cateterismo cardíaco para a maioria dos pacientes com DCC.³

Kozak et al.,⁴ tiraram uma “fotografia instantânea” da situação brasileira em relação ao uso da RMC em populações pediátricas, entrevistando cardiologistas da maioria dos estados, incluindo centros com diferentes níveis de atenção e volumes cirúrgicos. A “imagem” foi clara: a RMC não está sendo plenamente utilizada! Aproximadamente metade dos cardiologistas (52%) raramente utilizam a RMC para

crianças. Ao ampliarmos esta imagem, duas camadas principais são reveladas. A primeira camada envolve o processo de mudança de práticas e da incorporação de novas tecnologias. O uso predominante da RMC ainda depende do uso para cardiomiopatias, tetralogia de Fallot pós-reparo e anomalias do arco aórtico, segundo esses dados. No entanto, a era atual da RMC em cardiologia vai além da avaliação anatômica, permitindo acesso a dados hemodinâmicos e outros dados funcionais que impactam no atendimento aos pacientes, na tomada de decisão cirúrgica e até mesmo nos fatores de risco prognóstico. A segunda camada, não surpreendentemente, é o custo da RMC, que deve ser analisado no contexto dos custos de saúde para populações com DCC. À medida que os países se desenvolvem economicamente, a carga das condições relacionadas à pobreza diminui e é substituída por necessidades de cuidados crônicos e frequentemente complexos, como as DCC. A taxa de sobrevivência e a qualidade de vida desses pacientes, desde a infância até a idade adulta, dependem da excelência do atendimento médico. Devido à sua complexidade, as lesões cardíacas cirurgicamente reparadas requerem vigilância ao longo da vida.⁵ Portanto, todos esses pontos devem ser levados em consideração no planejamento de cuidados ideais para pacientes com DCC. É caro e requer investimento ao longo da vida. No entanto, o investimento não é a solução única; há uma tríade que precisa ser abordada simultaneamente, “pessoas, processo e tecnologia”. Kozak et al.,⁴ demonstrou que existem três limitações principais: 1) custo (65%), 2) necessidade de sedação (60%) e 3) número insuficiente de profissionais qualificados (55%). A estas limitações interpõe-se ações para atender à tríade: o investimento em novas tecnologias na área da saúde, a necessidade de desenvolvimento profissional, e um processo para tornar a tecnologia eficaz e impactar a qualidade do atendimento. O treinamento de cardiologistas pediátricos no mundo de hoje requer uma sub-especialidade em diagnóstico por imagem, que tem avançado demasiadamente lenta, principalmente no que diz respeito ao treinamento de RMC.⁶ O aumento do número e da qualidade de profissionais aptos a executar e interpretar os resultados gerará um novo ciclo, incluindo o uso correto da RMC em pacientes com DCC, especialmente na população pediátrica.

Estes dados têm o poder de desencadear múltiplas ações no cuidado aos pacientes com DCC, a saber, alocação de recursos, capacitação profissional e mudanças nas práticas. Todas essas ações aliadas a fortes práticas de cuidado nos moverão na mesma direção, promovendo uma assistência à saúde de qualidade.

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas/cirurgia; Técnicas e Procedimentos de Diagnóstico; Imagem por Ressonância Magnética/métodos; Cateterismo Cardíaco.

Correspondência: Vitor Guerra •

Hospital for Sick Children Research Institute – cardiology - 555 university avenue , Toronto, Ontario M5G 1X8 – Canadá
E-mail: vitor.guerra@sickkids.ca

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201347>

Referências

1. Penny DJ. Global perspectives on pediatric cardiac critical care. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8):S388–93.
2. Zheleva B, Atwood JB. The invisible child: childhood heart disease in global health. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10064):16–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32185-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32185-7)
3. 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: Executive Summary. *Circulation*. 2018;139(14):e637–e697.
4. Kozak MF, Afiune JY, Crosse-Wortmann. Uso atual de ressonância magnética cardíaca pediátrica no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):305-312.
5. 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.
6. Helbing WA, Mertens L, Sieverding L. Recommendations from the Association for European Paediatric Cardiology for training in congenital cardiovascular magnetic resonance imaging. *Cardiol Young*. 2006;16(4):410–2.



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

Os Efeitos da Doxorubicina na Biossíntese e no Metabolismo do Heme em Cardiomiócitos

Effects of Doxorubicin on Heme Biosynthesis and Metabolism in Cardiomyocyte

Zuoyan Wang,¹ Junyi Gao,¹ Haobo Teng,¹ Jianjun Peng¹ 

Capital Medical University Affiliated Beijing Shijitan Hospital,¹ Beijing - China

Resumo

Fundamento: A doxorubicina está associada à cardiotoxicidade e à morbidade cardíaca tardia. O heme está relacionado ao stress oxidativo celular. Entretanto, sua regulação específica em cardiomiócitos sob os efeitos de doxorubicina ainda não foi documentada.

Objetivo: Nosso objetivo é avaliar as alterações de enzimas limitantes de velocidade no caminho metabólico do heme sob o efeito de doxorubicina.

Métodos: Cardiomiócitos H9c2 com doxorubicina em concentrações diferentes (1, 2, 5, 10 μ M respectivamente). Os testes de PCR em tempo real e Western Blot foram usados para determinar a expressão de proteína e mRNA para quatro enzimas cruciais (ALAS1, ALAS2, HOX-1, e HOX-2) que regulam o metabolismo do heme celular, e os níveis de heme foram detectados por ELISA. Um $p < 0,01$ foi considerado significativo.

Resultados: Observamos um padrão com alteração dependendo da dose nos níveis de heme nas células H9c2 com o nível mais alto na concentração de 5 μ M de doxorubicina, o que ocorreu sincronicamente com o nível mais alto de regulação para cima de ALAS1, bem como as enzimas degenerativas HOX-1 e HOX-2 na expressão de proteína e mRNA. Em contraste, observamos que a ALAS2 foi regulada para baixo gradualmente, inversamente proporcional às concentrações de doxorubicina.

Conclusão: O aumento da expressão de ALAS1 pode ter um papel na elevação do nível do heme quando o cardiomiócito H9c2 for exposto à doxorubicina, e pode ser um alvo terapêutico para a toxicidade miocárdica induzida por doxorubicina. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):315-322)

Palavras-chave: Doxorubicina; Biosíntese; Heme; Miócitos Cardíacos; Cardiotoxicidade; ALAS.

Abstract

Background: Doxorubicin is associated with cardiotoxicity and late cardiac morbidity. Heme is related to cellular oxidative stress. However, its specific regulation in cardiomyocytes under doxorubicin effects has not yet been documented.

Objective: This study seeks to evaluate the changing profiles of rate-limiting enzymes in the heme metabolism pathway under the effect of doxorubicin.

Methods: H9c2 cardiomyocytes were incubated with doxorubicin at different concentrations (1, 2, 5, 10 μ M respectively). The real-time PCR and Western Blot were used to determine the mRNA and protein expression for four pivotal enzymes (ALAS1, ALAS2, HOX-1, and HOX-2) regulating cellular heme metabolism, as well as the levels of heme were detected by ELISA. $p < 0.01$ was considered significant.

Results: This study observed a dose-dependent changing pattern in heme levels in H9c2 cells with the highest level at the 5 μ M concentration for doxorubicin, which occurred synchronously with the highest upregulation level of ALAS1, as well as the degradative enzymes, HOX-1, and HOX-2 in mRNA and protein expression. By contrast, ALAS2, contrary to the increasing concentrations of doxorubicin, was found to be progressively down-regulated.

Conclusion: The increase in ALAS1 expression may play a potential role in the heme level elevation when H9c2 cardiomyocyte was exposed to doxorubicin and may be a potential therapeutic target for doxorubicin-induced myocardial toxicity. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):315-322)

Keywords: Doxorubicin; Biosynthesis; Heme; Myocytes, Cardiac; Cardiotoxicity; ALAS.

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

Correspondência: Jianjun Peng •

Capital Medical University Affiliated Beijing Shijitan Hospital - No.10 Tieyi Road, Haidian District, Beijing, 100038, China Beijing 100038

E-mail: pengjianjun2361@bjsjth.cn

Artigo recebido em 30/06/2019, revisado em 19/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190437>

Introdução

Com a progressão contínua das drogas antitumorais e radioterapia, o índice de sobrevivência dos pacientes com tumores malignos melhorou, e seu período de sobrevivência é significativamente aumentado. Entretanto, o uso disseminado de drogas antitumorais é acompanhado de um aumento dos eventos cardiovasculares adversos, que afeta a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente. Antraciclinas são drogas derivadas da estreptomicina, incluindo a doxorrubicina, e da epirubicina, que são amplamente utilizadas para tratar câncer de mama, câncer do pulmão de pequenas células, mieloma, sarcoma, linfoma e leucemia. A miocardiopatia e a insuficiência cardíaca subsequente são as manifestações mais graves de cardiotoxicidade causadas por drogas antraciclinas na quimioterapia. Além disso, a toxicidade cardiovascular das antraciclinas depende da dose e é irreversível.^{1,2}

O mecanismo exato da toxicidade miocárdica induzida por drogas antraciclinas ainda não é clara, embora várias teorias tenham sido propostas, incluindo a inibição da replicação de DNA e transcrição de RNA; o dano ao DNA causado por radicais livres, peroxidação lipídica e alquilação; a ligação cruzada do DNA; interferência no desenrolamento do DNA; a inibição da topoisomerase II, etc.

O heme é uma porfirina ligante importante, como suplemento da proteína do heme, tem a função fisiológica de transportar o O₂ no corpo. Muitas funções biológicas relacionadas à vida, tais como o transporte de elétrons, o armazenamento de oxigênio, a transdução de sinal, e a expressão genética são controladas pelas várias proteínas heme. Estudos recentes detectaram que os níveis de heme aumentaram significativamente em modelos de insuficiência cardíaca isquêmica miocárdica de ratos, sugerindo que o heme possa ter um papel importante em lesões miocárdicas isquêmicas e hipóxicas.^{3,4} Entretanto, não há trabalhos publicados na literatura que explorem a alteração da biossíntese ou do metabolismo do heme em cardiomiócitos, sob tratamento com antraciclinas.

A biossíntese do heme é iniciada pela formação do ácido δ-aminolevulínico (ALA) a partir da glicina (Gly) e succinil coenzima A, catalisada pela sintase do ALA (ALAS), que tem duas isoformas: ALAS1 e ALAS2. Por outro lado, a heme oxigenase (HOX) media o primeiro passo do catabolismo do heme, e divide o heme para formar a biliverdina. Duas isoformas ativas de HOX foram identificadas, a HOX-1 induzível, e a menos regulada HOX-2.

O objetivo deste estudo foi elucidar as alterações de perfis de quatro enzimas cruciais, a sintase do ácido aminolevulínico 1 (ALAS1), a sintase do ácido aminolevulínico 2 (ALAS2), heme oxigenase 1 (HOX-1), e heme oxigenase 2 (HOX-2), no cardiomiócito H9c2 em tratamento com doxorrubicina.

Métodos

Cultura celular e tratamento com doxorrubicina

Foram comprados cardiomiócitos H9c2 da American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, EUA) e foi feita a cultura em meio DMEM/F12 contendo 10% de soro fetal bovino e 1% de meio de anticorpo duplo, nas condições de 37 °C e

5% de CO₂, em câmara umidificada. As células de H9c2 foram distribuídas em placas de titulação de 6 poços, num índice de 2×10^5 células/poço em um volume de 2 mL e em cultura de meio DMEM/F12 contendo 10% de soro fetal bovino, por 24 h. Depois disso, doses diferentes de doxorrubicina (1,2,5,10 μ M, respectivamente) foram adicionados aos poços da placa de titulação. Consideramos células não tratadas com doxorrubicina (tratadas com solução salina) como grupo de controle. Depois de 24 horas de incubação a 37°C, as células de poços diferentes foram coletadas separadamente por centrifugação (10000 rpm por 10 minutos a 4°C) e usadas para estudos posteriores abaixo.

PCR quantitativo em tempo real

O RNA total foi extraído das células H9c2 de todos os grupos utilizando o TRIzol (Invitrogen; Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, EUA), e foi feita a transcrição reversa com o kit SuperScript Double-Strand Synthesis (Invitrogen; Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) de acordo com as instruções do fabricante, e amplificado em um sistema de PCR de tempo real 7500 Fast com SYBR GreenER qPCR SuperMix Universal (Invitrogen; Thermo Fisher Scientific, Inc.). Os primers usados para amplificar ALAS1, ALAS2, HOX-1, e HOX-2 foram projetados usando os softwares Primer3 (v. 0.4.0). Os seguintes primers foram usados para o PCR em tempo real:

ALAS1-F: TTGCCAAAGTCCGTTTCC

R: TGTAGTCATCTGCCATAGGG 3';

ALAS2-F: TCAAGGGAGAGGAGGGTCAAG

R: ACGAGGCACAGTTGGGTAG

HOX-1-F: TCGACAACCCACCAAGTT

R: CTGCGGAAGAACTCTGTCT

HOX-2-F: GCTTACACTCGTTACATGGG

R: CACATGCTCGAACAGGTAGA

GAPDH-F: GATGACATCAAGAAGGTGGTGA

R: ACCCTGTTGCTGTAGCCATATTC.

As condições de reação foram as seguintes: 95 °C por 3 min; 95 °C por 30 seg, 55 °C por 20 seg, 72 °C por 20 seg com 40 ciclos. Foram realizadas análises de curva de fusão para verificar a especificidade de sua amplificação. Os valores de expressão de todos os genes-alvo de cada amostra foram calculados normalizando com GAPDH controle interno, e calculados utilizando o método 2- $\Delta\Delta$ CT.

Western Blot

Células H9c2 foram centrifugadas por tripsinização por 5 min a 1.000 x g e lavadas com PBS frio. Em seguida, as células H9c2 foram ressuspensas em tampão de lise com inibidores de protease e fosfatase. O lisado celular foi mantido em gelo e agitado no vórtex. Depois da centrifugação por 20 a 13.000xg, o sobrenadante foi separado e armazenado a -80 °C até o uso. Depois da desnaturação, 20 μ g de proteína total foram colocados em eletroforese em gel de acrilamida contendo dodecil sulfato de sódio 12% (SDS-PAGE), e foram transferidos por eletroforese para uma membrana de fluoreto de polivinilideno (PVDF). Depois do bloqueio com TBST (50mM Tris-HCl, pH 8; 154 mM NaCl e 0,1% tween20) por 2 horas em temperatura ambiente, as membranas foram

testadas com anticorpos específicos em relação a ALAS1 (diluição, 1:1.000; policlonal de coelho; nº cat. 16200-1-AP; Proteintech), ALAS2 (diluição, 1:1.000; policlonal de coelho; nº cat. ab136799; Abcam), HOX-1 (diluição, 1:1.000; policlonal de coelho; nº cat. ab230513; Abcam), HOX-2 (diluição, 1:500; policlonal de coelho; nº cat. ab229960; Abcam) e GAPDH (diluição, 1:1.000; clone 6C5; cat. no. ab8245; Abcam) durante a noite a 4°C. Anticorpos secundários titulados com Horseradish peroxidase (HRP) (1:1.000 diluição; nº cat. A0208, A0216; Beyotime) foram acrescentados, após a incubação em temperatura ambiente por 2 horas. As membranas foram visualizadas com kits de quimioluminescência amplificada (Biorbyt, Ltd., Cambridge, Reino Unido). Para quantificar a expressão de proteína direcionada, os filmes de raio X foram escaneados, e as intensidades de banda foram quantificadas pelo software ImageJ 1.47. Os resultados foram normalizados em GAPDH.

Medição de heme intracelular

O ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) foi utilizado para determinar os níveis de heme intracelular. As células H9c2 de cada grupo foram lisadas e submetidas a centrifugação a 12000rpm por 15 minutos a 4 °C para retirar detritos. A concentração de proteína do lisado celular foi quantificada pelo kit de Ensaio de Proteína BCA (Beyotime). O heme nos lisados celulares de H9c2 foi medido utilizando-se o Ensaio Heme QuantiChrom (BioAssay Systems), seguindo o protocolo do fabricante e normalizado a uma concentração de proteína de cada amostra.

Citometria de fluxo para determinar o índice de apoptose em células H9c2

A apoptose foi avaliada utilizando-se o kit Annexin V-FITC/PI Apoptosis Detection kit (KeyGEN, China) de acordo

com o protocolo do fabricante. Depois da intervenção, aproximadamente 1×10^5 células H9c2 de cada grupo foram lavadas, digeridas com tripsina e as células ressuspensas com 1x PBS (4°C), centrifugadas a 2.000 rpm por 5-10 minutos para lavar as células. As células foram ressuspensas em 500µl do tampão, seguido da adição de 5 µl de Annexin V-FITC e 5 µl de PI. As células foram incubadas no escuro por 15 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, as células de cada grupo foram examinadas quanto ao índice de apoptose por citometria de fluxo (BD Accuri™ C6), e o experimento foi repetido três vezes. O índice de apoptose foi quantificado como a porcentagem de células coradas com Annexin V.

Análise estatística

Os dados no presente estudo são normalmente distribuídos, o que foi verificado pelo teste de Shapiro-Wilk, e são expressos como média $\pm$ SD. A ANOVA de fator único, seguida do teste post hoc de Tukey, foi usada para examinar a significância estatística das diferenças entre os grupos. A análise estatística foi realizada utilizando-se o software SPSS 24.0 Statistical Package Program for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Um p-valor bilateral de $<0,01$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Alterações nos níveis de heme em células H9c2 com concentrações diferentes de doxorrubicina

Conforme mostrado na Figura 1, em comparação com o grupo de controle ($5088,4 \pm 153,1$ ng/ml), os níveis de heme das células H9c2 foram significativamente regulados para cima 1,27 vezes ($6493,1 \pm 138,8$ ng/ml), 1,56 vezes ($7498,9 \pm 110,2$ ng/ml), e no máximo um aumento de 2,34 vezes ($11896,6 \pm 187,3$ ng/ml)

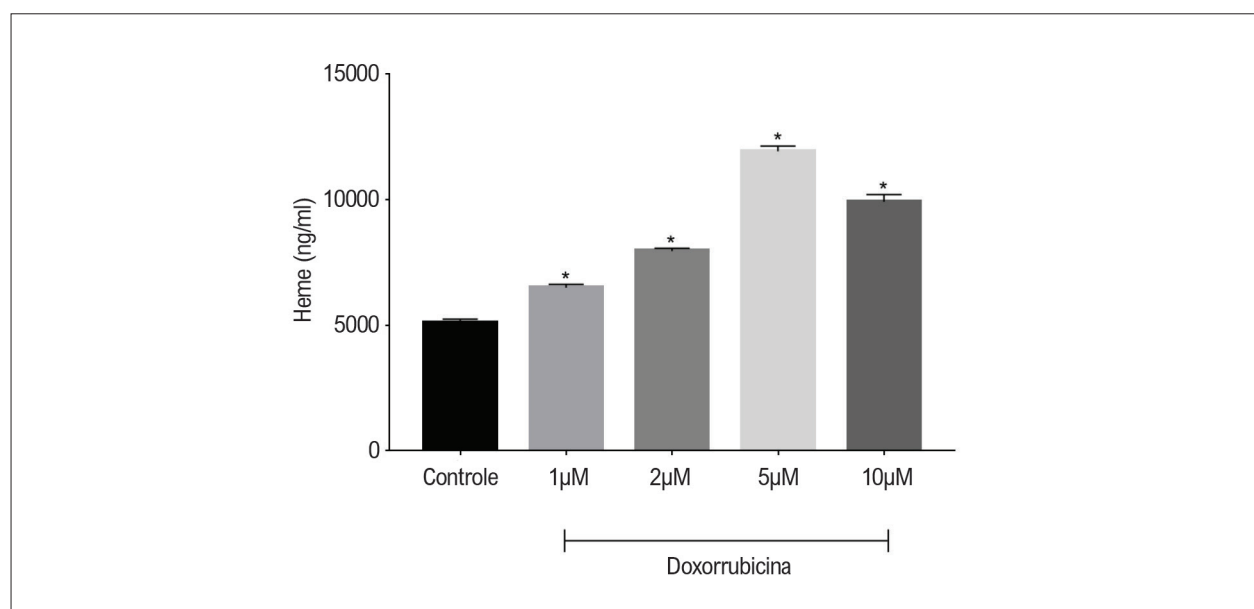


Figura 1 – Efeitos da doxorrubicina nos níveis de heme nas células H9c2 exposta a solução salina (grupo de controle) ou doxorrubicina com concentração diferente por 24 horas. Níveis de heme medidos por ELISA. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. * $p < 0,01$, em comparação ao grupo de controle.

nos grupos com 1 μ M, 2 μ M, e 5 μ M de doxorrubicina, separadamente ($p<0,01$). Essa tendência à regulação para cima passou a ter um aumento de 1,95 vezes ($9911,9\pm 286,8$ ng/ml) no grupo com 10 μ M de doxorrubicina, em comparação com grupo de controle ($p<0,01$).

Efeitos da doxorrubicina nos índices de apoptose de células H9c2

A análise de citometria de fluxo demonstrou que, em comparação com o grupo de controle tratado com solução salina, o índice de apoptose de células H9c2 tratadas com concentrações diferentes de doxorrubicina aumentou significativamente, conforme mostrado na Figura 2. Quando incubado com 1,2,5, e 10 μ M de doxorrubicina por 24 horas, o índice total de apoptose, incluindo a apoptose de estágio inicial e final, de H9c2 foi aumentado para $10,6\pm 1,6\%$, $41,1\pm 1,9\%$, $60,5\pm 3,6\%$, e $76,0\pm 2,5\%$ respectivamente, em comparação com $2,1\pm 0,5\%$ no grupo de controle ($p<0,01$).

Regulação da sintase do ácido aminolevulínico 1 (ALAS1) e da sintase do ácido aminolevulínico 2 (ALAS2) expressão de RNA mensageiro (mRNA) em células H9c2 depois do tratamento com doxorrubicina

Como primeiro passo, foram avaliadas as enzimas limitantes de velocidade da síntese do heme que ocorre nas mitocôndrias, a expressão do mRNA de ALAS1 e ALAS2 em tratamento com doxorrubicina. Depois da incubação com 1 μ M e 2 μ M doxorrubicina, as expressões de mRNA no ALAS1 foram reguladas para baixo (embora não sejam estatisticamente significativos). Depois de tratar com 5 μ M e 10 μ M de doxorrubicina, as expressões de mRNA de ALAS1 foram estatisticamente aumentadas até 41,1 vezes 375,3 vezes, em comparação com o grupo de controle

separadamente. Diferente da ALAS1, a expressão de mRNA de ALAS2 demonstrou um uma regulação para baixo significativa (grupo 1 μ M: 0,88 vezes, grupo 2 μ M: 0,83 vezes, grupo de 5 μ M: 0,49 vezes, grupo 10 μ M: 0,31 vezes respectivamente, conforme mostrado na Figura 3A.)

Regulação da expressão do mRNA para as HOX-1 e HOX-2 em células H9c2 após o tratamento com doxorrubicina

Foram examinadas as enzimas citoplasmáticas limitantes de velocidade in catabolismo do heme, HOX-1, e HOX-2. Detectamos que, depois de incubado com um nível crescente de doxorrubicina, o mRNA de HOX-1 e HOX-2 exibiu o mesmo padrão de regulação, embora com níveis de alteração diferenciados. Não houve alteração significativa na expressão do mRNA depois do tratamento com 1 μ M e 2 μ M, comparado com o grupo de controle, nem em HOX-1, nem HOX-2. Depois de incubado com 5 μ M de doxorrubicina, a expressão de mRNA para HOX-1 e HOX-2 se regularam para uma mudança para cima de 4,3 vezes e 15,5 vezes, respectivamente ($p<0,01$). Entretanto, após o tratamento com 10 μ M de doxorrubicina, a regulação para cima diminuiu até o nível de 2,6 vezes e 3,2 vezes separadamente, em comparação com o grupo de controle, ($p<0,01$), conforme mostrado na Figura 3B

Regulação dos níveis de proteína de ALAS1, ALAS2, HOX-1, e HOX-2 após o tratamento com doxorrubicina

A análise de Western Blot demonstrou que, de forma idêntica ao padrão de expressão de mRNA, os níveis de proteína ALAS1 foram regulados para baixo significativamente no grupo de 2 μ M de doxorrubicina, e regulado para cima no grupo de 10 μ M de doxorrubicina, em comparação com o grupo de controle. Observou-se que os níveis de proteína

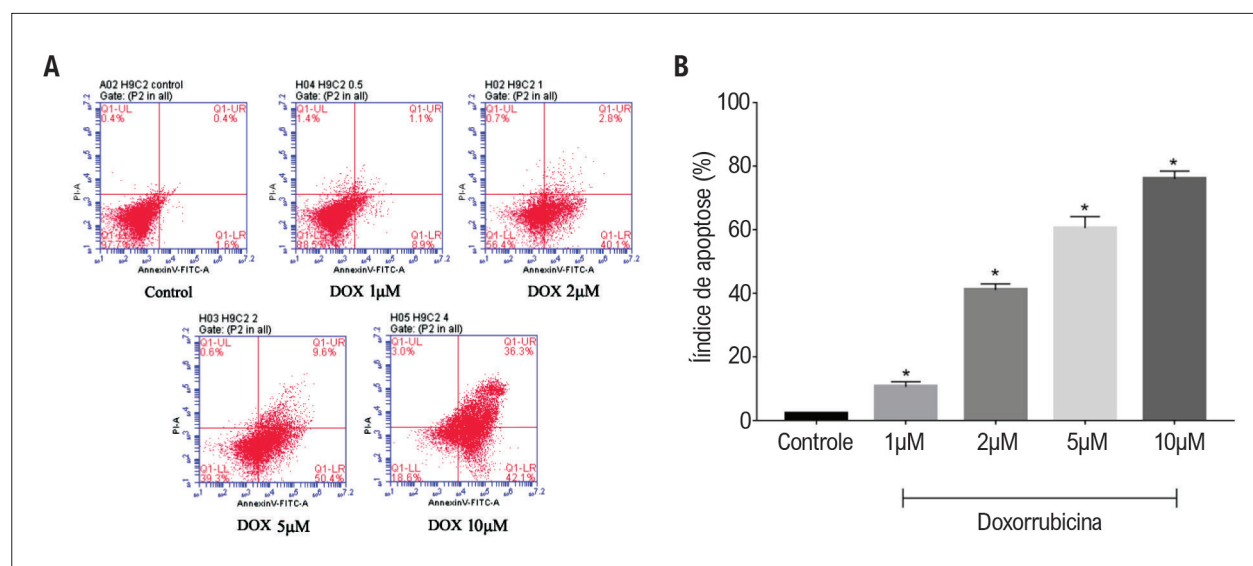


Figura 2 – Análise por citometria de fluxo dos efeitos da doxorrubicina na viabilidade das células H9c2. As células H9c2 foram pré-tratadas com solução salina (controle) e doxorrubicina a 1,2,5 e 10 μ M respectivamente por 24h. (A) Análises representativas de citometria de fluxo de cinco experimentos separados correspondentes ao controle e às várias concentrações de tratamento com doxorrubicina, respectivamente. (B) Gráfico estatístico de coloração annexin V-FITC/PI. Resultados expressos como média ± desvio padrão. * $p<0,01$, em comparação ao grupo de controle.

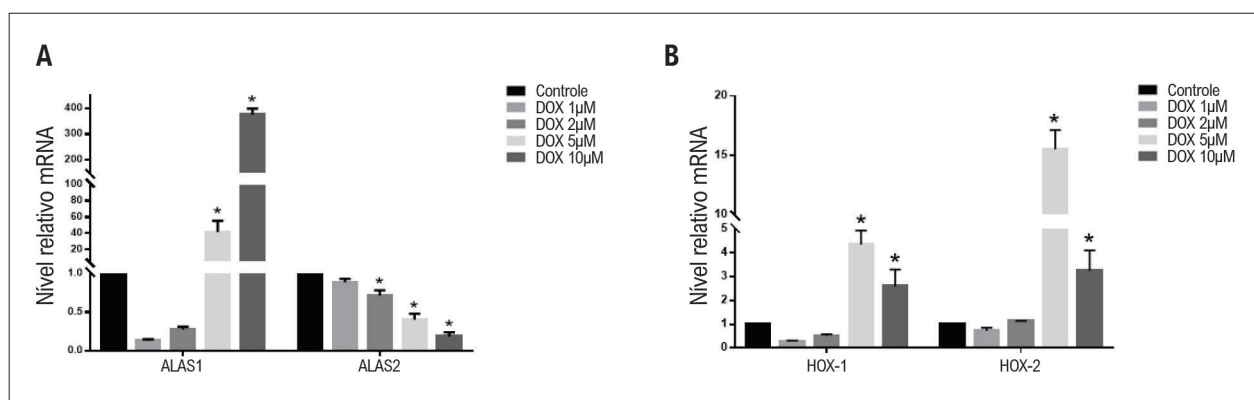


Figura 3 – (A) alteração da expressão de mRNA de ALAS1 e ALAS2 em tratamento com doxorrubicina. sintase do ácido aminolevulínico 1; ALAS2, sintase do ácido aminolevulínico 2. (B) Características da alteração da expressão de mRNA para enzimas catabólicas do heme em tratamento com doxorrubicina. HOX-1, heme oxigenase 1; HOX-2, heme oxigenase2. * indica $p < 0,01$ versus grupo de controle.

foram regulados para baixo progressivamente, à medida que a concentração de doxorrubicina aumentou de $1\mu\text{M}$ a $10\mu\text{M}$, conforme mostrado na Figura 4A.

A expressão de proteína de HOX-1 foi ligeiramente regulada para baixo no tratamento com $1\mu\text{M}$ e $2\mu\text{M}$ de doxorrubicina, e depois regulada para cima de forma abrupta, em comparação com o grupo de controle. No entanto, de forma inconsistente com o padrão de expressão de mRNA, detectamos um aumento progressivo no nível de proteína HOX-2 com o aumento da concentração de doxorrubicina de $1\mu\text{M}$ a $5\mu\text{M}$, e, em seguida, voltou para o nível de linha de base quando tratado com $10\mu\text{M}$ de doxorrubicina (Figura 4B).

Discussão

Doxorrubicina é um tipo de droga antraciclina que é uma droga antitumoral eficiente de amplo espectro. Ela é amplamente utilizada no tratamento de vários tumores malignos, tais como câncer de mama, câncer de pulmão e linfoma.⁵ Entretanto, os efeitos cardíacos tóxicos da doxorrubicina na dose clínica para quimioterapia são graves e dependem da dose, o que pode levar a cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva, e, portanto, limitam muito seu uso clínico.⁶ Diferente do mecanismo de sua atividade antitumoral, o mecanismo primário de toxicidade cardíaca induzido pela doxorrubicina, é a geração de espécies reativas do oxigênio (ERO) e a promoção subsequente do stress oxidativo miocárdico.⁷ O heme é um mediador essencial da disponibilidade bioquímica do ferro.⁸ A função da molécula do heme varia de acordo com a proteína ligante com a qual é coordenado. Ele pode funcionar como mediador de transporte e armazenamento de oxigênio em hemoglobina⁹ ou mioglobina,¹⁰ e, por outro lado, ele age como um transportador de elétrons em citocromos, e é a fonte crítica de ferro redox-ativo.¹¹ Bhoite-Solomon et al. identificaram que o heme livre é tóxico para o miocárdio, e causa citólise por meio de dano no sarcolema, dependendo da concentração.¹² Além dos cardiomiócitos, o heme livre também pode ser tóxico às células epiteliais humanas e a células semelhantes a neurônios,^{13,14} por meio do stress oxidativo causado pela apoptose ou necrose da célula. Além disso, o heme livre pode

causar dano celular endotelial, ao estimular a expressão de fatores inflamatórios.^{15,16}

Entretanto, diferentemente dos vários estudos sobre dano oxidativo a cardiomiócitos mediados por ferro tratados com drogas antraciclina, a variação do nível de heme intracelular e a regulação dos processos de sua síntese e metabolismo não foram bem avaliados no cardiomiócito em tratamento com antraciclina. No presente estudo, examinamos sistematicamente as características de variação de enzimas biossintéticas e degradadoras do heme pela primeira vez.

No caminho de biossíntese, há oito enzimas envolvidas, dentre as quais quatro são enzimas mitocondriais, e quatro são enzimas citoplasmáticas.¹⁷ Na primeira etapa da síntese do heme, a glicina e succinil coenzima A são condensadas no ácido δ -aminolevulínico (ALA). Essa reação precisa ser catalisada pela sintase do ácido aminolevulínico (ALAS).¹⁸ Há dois tipos de ALAS: ALAS1 e ALAS2. A primeira tem uma expressão universal, enquanto a última é predominantemente expressa em células precursoras de hemácias.¹⁹ No presente estudo, observamos que não apenas a ALAS1, mas também a ALAS2 foram expressas nas células H9c2 em níveis de linha de base. Após o tratamento com doxorrubicina, a expressão de mRNA de ALAS1 e ALAS2 apresentam dois padrões de alteração distintos. A expressão de proteína e mRNA de ALAS1, a princípio, apresentou uma tendência à inibição (embora não fosse estatisticamente significativa em nosso estudo) com $1\mu\text{M}$ e $2\mu\text{M}$ de doxorrubicina, e, depois, padrões dramáticos de regulação para cima com o tratamento com $5\mu\text{M}$ e $10\mu\text{M}$ de doxorrubicina.

Por outro lado, a expressão de proteína e mRNA de ALAS2 foi suprimida gradativamente até o nível mais baixo, quando tratada com $10\mu\text{M}$ de doxorrubicina, com 69,0% e 35,0% de redução, respectivamente. Esse fenômeno indica que, sob o efeito da doxorrubicina, a regulação de ALAS1 e ALAS2 pode tomar caminhos diferentes e ter objetivos de bioprocessos direcionadores diferentes. A regulação para baixo de ALAS2 pode ser explicada pelo feedback negativo de uma elevação progressiva do nível de heme. Esse efeito pode ser alcançado reprimindo-se a transcrição de mRNA de ALAS2, conforme mostrado em nossos resultados de PCR em tempo real, bem como interrompendo-se a formação de

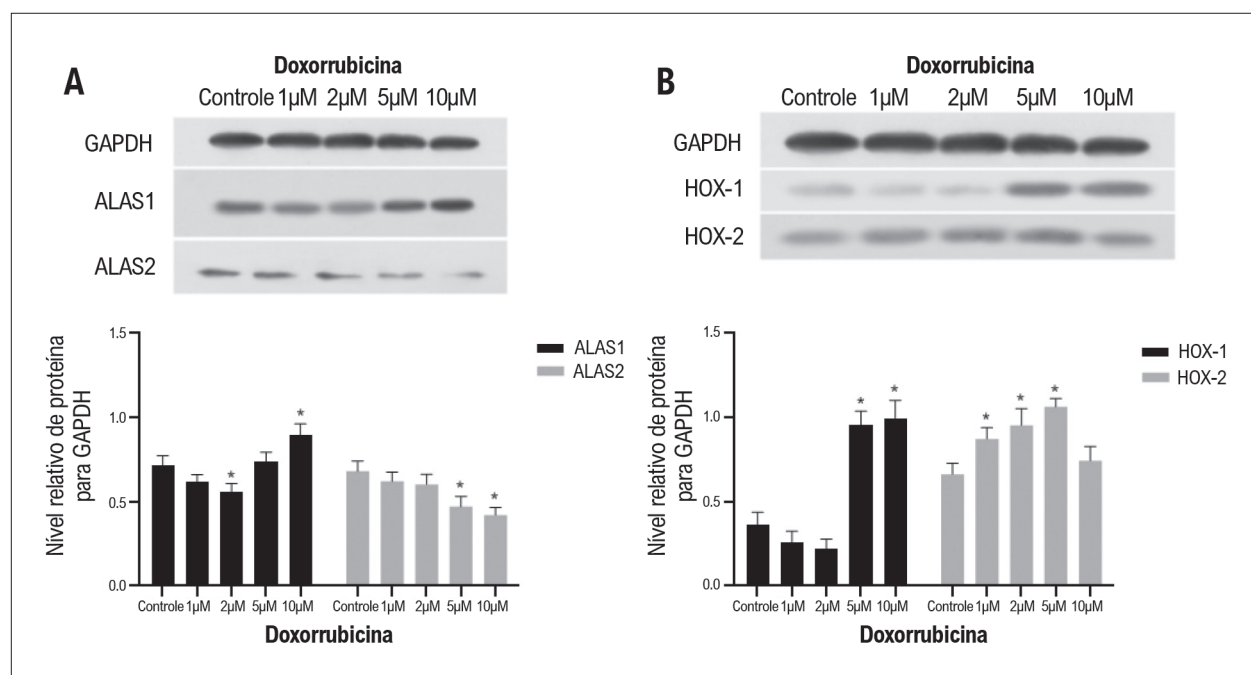


Figura 4 – Análise de dados de Western Blot para alterações de níveis de proteína ALAS (A) e HOX (B) em células H9c2 em concentrações de doxorubicina diferentes. ALAS1: sintase do ácido aminolevulinico 1; ALAS2: sintase do ácido aminolevulinico; HOX-1: heme oxigenase 1; HOX-2: heme oxigenase 2. Cada teste Western Blot foi realizado três vezes. * indica $p < 0,01$ versus grupo de controle.

ALAS2 por meio de um bloco do precursor de ALAS2 até as mitocôndrias.^{20,21} Nas hemácias, a expressão de ALAS2 é determinada pela transativação de locais de fatores nucleares GATA-1, CACC box, e NF-E2-ligante na área promotora, e sua síntese é regulada pela quantidade de ferro livre.²² Entretanto, os mecanismos de regulação de ALAS2 em cardiomiócitos em tratamento com doxorubicina precisa ser pesquisada mais a fundo.

Em nosso estudo, ALAS1, que deveria estar estritamente em controle de feedback negativo em nível baixo para evitar o alto nível citotóxico de heme, foi expresso excessivamente nos aspectos do gene e da proteína, apesar do alto nível de heme que existe simultaneamente. Podvinec et al.,²³ relataram que as drogas que induzem citocromos P450 e outras enzimas associadas que metabolizam drogas podem fazer a regulação para cima de ALAS1 simultaneamente e por meio de transcrição, que foi o primeiro passo na síntese de heme, para coordenar com a necessidade de atividade de citocromo P450 com regulação para cima. Esse processo foi mediado por dois elementos aperfecoidores, localizados a 20 e 16 kb a montante do local de início transcripcional de ALAS1, e sua interação com os xeno-receptores NR112 e NR113.²³ Zordoky et al.,²⁴ revelaram que a doxorubicina causa indução significativa de vários genes P450 do citocromo, tais como expressão genética de CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, e CYP2B2 dependendo da concentração. NR112 e NR113 também demonstraram ser os receptores nucleares cruciais que mediarão a interação entre a doxorubicina e as enzimas metabolizantes.²⁵ Os mecanismos precisos de regulação de padrões de expressão de ALAS no cardiomiócito precisará ser elucidado em estudos futuros.

A heme oxidase (HOX) é a enzima limitante de velocidade no processo de degradação do heme, que pode degradar por oxidação a molécula do heme para produzir monóxido de carbono, ferro e biliverdina. A heme oxidase tem duas isoenzimas, heme oxidase 1 (HOX-1) e heme oxidase 2 (HOX-2). A HOX-2 desempenha basicamente um papel regulatório sob condições fisiológicas normais, enquanto a HOX-2 pode proteger as células e os tecidos em stress oxidativo.²⁶

A expressão de HOX-1 pode ser promovida por uma variedade de estímulos, incluindo a doxorubicina²⁷ e o acúmulo de heme intracelular. Estudos anteriores revelaram que a expressão de HO-1 é regulada principalmente no nível da transcrição, e identificou-se que vários elementos regulatórios têm um papel importante na regulação para cima da HOX-1, incluindo elementos de resposta metal (MREs), elementos de resposta ao stress (StREs), AP-1, e NF-B.²⁸ Por outro lado, demonstrou-se que Bach1 tem um efeito repressor na expressão de HOX-1.²⁹ No presente estudo, identificamos que a HOX-1 nos cardiomiócitos de H9c2 foi inicialmente regulada para baixo quando tratada com baixa concentração de doxorubicina (1µM e 2µM) nas células H9c2 e, em seguida significativamente regulada para cima com incubação com 5µM e 10µM de doxorubicina. Nossa pesquisa indica que serão necessários mais estudos com foco na interação entre vários reguladores de e elementos de gene da HOX-1 em concentrações diferentes de doxorubicina.

Apesar de apresentar padrão semelhante ao da expressão de mRNA com HOX-1, o nível de proteína da HOX-2 foi elevado progressivamente juntamente com o aumento de concentração de doxorubicina de 1µM a 5µM, e baixou abruptamente abaixo do nível de linha de base quando

tratado com 10 μ M de doxorrubicina. A diferença no perfil de alteração do nível de proteína entre HOX-1 e HOX-2 pode ser devida à diferença em seus mecanismos de regulação.^{30,31} Em ratos, a expressão de HO-2 é modulada por glicocorticoides, por meio do elemento de resposta do glicocorticoide (GRE).³² Até onde sabemos, este é o primeiro estudo sobre o efeito da doxorrubicina na expressão de HOX-2 em cardiomiócitos. Entretanto, o mecanismo de ação preciso entre a doxorrubicina e a regulação de HOX-2 ainda é uma questão crítica não resolvida.

Limitações do estudo

Falta de resultados na detecção de atividades de enzimas em células H9c2 era considerado como a principal limitação de nosso estudo. Enquanto isso, o nível de stress oxidativo, de acordo com a alteração do metabolismo de heme não foi explorada, o que pode elucidar melhor a relação entre enzimas metabólicas do heme e cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina. Mais estudos cobrindo esses aspectos são necessários para esclarecer o efeito da doxorrubicina na biossíntese e no metabolismo do heme.

Conclusões

O aumento da expressão de ALAS1 pode ter um papel na elevação do nível do heme quando o cardiomiócito H9c2 for exposto à doxorrubicina. Embora as HOX tenham sido reguladas para cima em concentrações de doxorrubicina de moderada a alta, seus efeitos degradadores foram sufocados pela ativação da síntese do heme não controlada.

Referências

1. Barbar T, Mahmood SS, Liu JE. Cardiomyopathy Prevention in Cancer Patients. *Cardiol Clin*. 2019 Nov;37(4):441-7.
2. Cuomo A, Rodolico A, Galdieri A, Russo M, Campi G, Franco R, et al. Heart Failure and Cancer: Mechanisms of Old and New Cardiotoxic Drugs in Cancer Patients. *Card Fail Rev*. 2019 May 24;5(2):112-8.
3. Sansbury BE, DeMartino AM, Xie Z, Brooks AC, Brainard RE, Watson LJ, et al. Metabolomic analysis of pressure-overloaded and infarcted mouse hearts. *Circ Heart Fail*. 2014;7:634-42.
4. Khechaduri A, Bayeva M, Chang HC, Ardehali H. Heme levels are increased in human failing hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1884-93.
5. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther*. 2014 Oct-Dec;10(4):853-8.
6. Liu H, Wang H, Xiang D, Guo W. Pharmaceutical Measures to Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Mini Rev Med Chem*. 2017;17(1):44-50.
7. Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, Prezioso L, Illiano M, Quaini F, Rossi F, et al. Oxidative Stress and Cellular Response to Doxorubicin: A Common Factor in the Complex Milieu of Anthracycline Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1521020.
8. Gao G, Li J, Zhang Y, Chang YZ. Cellular Iron Metabolism and Regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1173:21-32.
9. Kafina MD, Paw BH. Intracellular iron and heme trafficking and metabolism in developing erythroblasts. *Metallomics*. 2017;9(9):1193-203.
10. Postnikova GB, Shekhovtsova EA. Myoglobin: Oxygen Depot or Oxygen Transporter to Mitochondria? A Novel Mechanism of Myoglobin Deoxygenation in Cells (review). *Biochemistry (Mosc)*. 2018 Feb;83(2):168-83.
11. Yanatori I, Richardson DR, Toyokuni S, Kishi F. How iron is handled in the course of heme catabolism: Integration of heme oxygenase with intracellular iron transport mechanisms mediated by poly (rC)-binding protein-2. *Arch Biochem Biophys*. 2019 Sep 15;672:108071.
12. Bhoite-Solomon V1, Kessler-Ickelson G, Shakkai N. Myocyte injury by hemin. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 1993;29A (8):636-42.
13. Nath KA, Balla J, Croatt AJ, Vercellotti GM. Heme protein-mediated renal injury: a protective role for 21-aminosteroids in vitro and in vivo. *Kidney Int*. 1995;47(2):592-602.
14. Goldstein L, Teng ZP, Zeserson E, Patel M, Regan RF. Hemin induces an iron-dependent, oxidative injury to human neuron-like cells. *J Neurosci Res*. 2003;73(1):113-21.
15. Merle NS, Grunenwald A, Rajaratnam H, Gnemmi V, Frimat M, Figueres ML, et al. Roumenina LT1,2, Intravascular hemolysis activates complement via cell-free heme and heme-loaded microvesicles. *JCI Insight*. 2018 Jun 21;3(12). pii: 96910.
16. Camus SM, De Moraes JA, Bonnin P, Abbad P, Le Jeune S, Lionnet F, et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoconstrictions in sickle cell disease. *Blood*. 2015 Jun 11;125(24):3805-14.
17. van der Vorm LN, Paw BH. Studying disorders of vertebrate iron and heme metabolism using zebrafish. *Methods Cell Biol*. 2017;138:193-220.

Os mecanismos específicos para a perda de controle de feedback negativo na formação do heme em tratamento com doxorrubicina, e o papel possível das ALAS como alvo terapêutico contra a citotoxicidade por heme induzida por doxorrubicina deverá ser estudada em investigações futuras.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Wang Z; Obtenção de dados e Análise estatística: Wang Z, Gao J, Teng H; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Wang Z, Peng J.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Beijing Municipal Natural Science Foundation (Grant nº 7162089).

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.

18. Brown BL, Kardon JR, Sauer RT, Baker TA. Structure of the Mitochondrial Aminolevulinic Acid Synthase, a Key Heme Biosynthetic Enzyme. *Structure*. 2018 Apr 3;26(4):580-9.e4.
19. Chiabrando D, Mercurio S, Tolosano E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6):973-83.
20. Lathrop JT, Timko MP. Regulation by heme of mitochondrial protein transport through a conserved amino acid motif. *Science*. 1993;259(5094):522-5.
21. Lane DJ, Merlot AM, Huang ML, Bae DH, Jansson PJ, Sahni S, et al. Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: key molecules and mechanisms and their roles in disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2015;1853:1130-44.
22. Peoc'h K, Nicolas G, Schmitt C, Mirmiran A, Daher R, Lefebvre T, et al. Regulation and tissue-specific expression of δ -aminolevulinic acid synthases in non-syndromic sideroblastic anemias and porphyrias. *Mol Genet Metab*. 2019 Jan 23. pii: S1096-7192(18)30632-2.
23. Podvinec M, Handschin C, Looser R, Meyer UA. Identification of the xenosensors regulating human 5-aminolevulinic synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(24):9127-9132.
24. Zordoky BN, El-Kadi AO. Induction of several cytochrome P450 genes by doxorubicin/rubicin in H9c2 cells. *Vascul Pharmacol*. 2008;49(4-6):166-72.
25. Hedrich WD, Hassan HE, Wang H. Insights into CYP2B6-mediated drug-drug interactions. *Acta Pharm Sin B*. 2016 Sep;6(5):413-25.
26. Muñoz-Sánchez J, Cháñez-Cárdenas ME. A review on hemoxygenase-2: focus on cellular protection and oxygen response. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:604981.
27. Zhu XF, Li W, Ma JY, Shao N, Zhang YJ, Liu RM, et al. Knockdown of heme oxygenase-1 promotes apoptosis and autophagy and enhances the cytotoxicity of doxorubicin in breast cancer cells. *Oncol Lett*. 2015 Nov;10(5):2974-80.
28. Morse D, Choi AM. Heme oxygenase-1: the "emerging molecule" has arrived. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002 Jul;27(1):8-16.
29. Kitamuro T, Takahashi K, Ogawa K, Udono-Fujimori R, Takeda K, Furuyama K, et al. Bach1 functions as a hypoxia-inducible repressor for the heme oxygenase-1b gene in human cells. *J Biol Chem*. 2003 Mar 14;278(11):9125-33.
30. Dunn LL, Midwinter RG, Ni J, Hamid HA, Parish CR, Stocker R. New insights into intracellular locations and functions of heme oxygenase-1. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:1723-42.
31. Intagliata S, Salerno L, Ciaffaglione V, Leonardi C, Fallica AN, Carota G, et al. Heme Oxygenase-2 (HO-2) as a therapeutic target: Activators and inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2019 Dec 1;183:111703.
32. Liu N, Wang X, McCoubrey WK, Maines MD. Developmentally regulated expression of two transcripts for heme oxygenase-2 with a first exon unique to rat testis: control by corticosterone of the oxygenase protein expression. *Gene*. 2000 Jan 4;241(1):175-83.



Influência do Tratamento com Doxorubicina no Metabolismo da Heme em Cardiomioblastos: Estudo *In Vitro*

Influence of Doxorubicin Treatment on Heme Metabolism in Cardiomyoblasts: An In Vitro Study

Mariana Gatto¹  e Gustavo Augusto Ferreira Mota¹ 

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - Unesp,¹ Botucatu, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Os Efeitos da Doxorubicina na Biossíntese e no Metabolismo do Heme em Cardiomiócitos

As últimas décadas vem sendo marcadas com potencial avanço no diagnóstico e terapia contra o câncer, gerando queda acentuada na mortalidade e aumento da sobrevida dos pacientes.¹ A doxorubicina é um fármaco que pertence à família das antraciclinas, uma classe de drogas anticâncer extraídas da estreptomicina.² Embora o mecanismo de ação deste fármaco no câncer seja complexo, sabe-se que ele interfere na síntese de DNA e RNA além de induzir a produção de radicais livres que prejudicam a membrana celular e o DNA.³ Entretanto, muitos dos quimioterápicos utilizados no protocolo de tratamento das neoplasias induzem diversos efeitos colaterais, entre eles a toxicidade cardíaca e repercussões negativas no sistema vascular como isquemia trombolítica, hipertensão arterial, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca.^{1,4} O efeito cardiotoxico da doxorubicina é dose-dependente e o principal mecanismo de toxicidade é a indução de estresse oxidativo no miocárdio, com produção elevada de espécies reativas do oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) que engatilham danos no DNA e desregulação de vários processos intracelulares.⁵

A molécula heme medeia a disponibilidade do ferro e é essencial para inúmeros processos biológicos nos organismos aeróbicos. No sistema cardiovascular desempenha papel crucial na defesa antioxidante, transdução de sinal, transporte de oxigênio, estocagem de hemoglobina e transporte de elétrons mitocondriais.⁶ No metabolismo da heme participam quatro enzimas mitocondriais e quatro citoplasmáticas. Para a síntese da heme, a glicina e a succinil coenzima A são condensadas no ácido δ -aminolevulínico (ALA) pela enzimas sintases de ácido aminolevulínico (ALAS), conhecidas como ALAS1 e ALAS2.⁷ Já a degradação da heme é realizada por enzimas denominadas heme oxigenase (HOX), que produzem monóxido de carbono, biliverdina e ferro. A isoenzima HOX-1 regula condições fisiológicas normais enquanto que a isoenzima HOX-2 protege células do estresse oxidativo.⁸ Por outro lado,

estudos experimentais mostraram que elevação dos níveis da proteína heme estão relacionados com aumento do estresse oxidativo e toxicidade em cardiomiócitos.^{9,10} No entanto são escassos na literatura trabalhos que verificaram a influência das antraciclinas no metabolismo da proteína heme em cardiomiócitos.

Nesse sentido, o estudo publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia desta edição teve como finalidade explorar as mudanças na biossíntese da heme em linhagem de cardiomiócitos tratados com doxorubicina.¹¹ Para isso os autores avaliaram mudanças no perfil proteico e gênico das enzimas ALAS1, ALAS2, HOX-1 e HOX-2 em culturas de cardiomiócitos H9C2 tratadas com diferentes concentrações do fármaco por 24 horas.¹¹ Os autores demonstraram que o tratamento com doxorubicina aumentou significativamente os níveis de heme e que as enzimas ALAS1 e ALAS2 se comportaram de maneiras distintas. Menores doses de doxorubicina inibiram a expressão de ALAS1 nos cardiomiócitos H9C2 e os autores sugerem que seja um mecanismo de feedback negativo, para prevenir a toxicidade celular induzida por níveis elevados de heme. Quando a dose do fármaco foi aumentada, a expressão de ALAS1 também aumentou, resultado corroborado por estudo prévio.¹² Os níveis de ALAS2 foram decaindo conforme a dose da doxorubicina era aumentada e os autores propuseram que este mecanismo é um efeito para contra regular o elevado nível de heme.

Em relação às enzimas HOX-1 e HOX-2, ambas apresentaram o mesmo comportamento a nível gênico, com expressão aumentada em relação ao controle quando doses maiores do fármaco foram utilizadas. A nível proteico foram detectados níveis aumentados de HOX-1 somente com as doses mais elevadas do medicamento enquanto HOX-2 apresentou aumento dos níveis de maneira dose-dependente.¹¹ Os pesquisadores sugeriram que os resultados relacionados ao perfil proteico de HOX-1 e HOX-2 pode ser devido a diferenças nos mecanismos de regulação dessas enzimas. Além disso, existem poucos estudos que verificaram a relação de HOX-2 e doxorubicina em cardiomiócitos.

Embora a doxorubicina seja amplamente utilizada, muitos dos seus mecanismos cardiotoxicos permanecem incertos. A pesquisa em que se baseia esse minieditorial mostrou que o tratamento com esse medicamento em cardiomiócitos modula de maneira distinta os níveis gênicos e proteicos de enzimas cruciais da síntese e degradação das proteínas heme. Estudos futuros são necessários para elucidar o exato papel dessas enzimas em cardiomiócitos sob o tratamento com doxorubicina.

Palavras-chave

Doxorubicina/uso terapêutico; Antraciclinas; Miócitos Cardíacos; Heme; Hemoglobina E/metabolismo.

Correspondência: Mariana Gatto •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho- Campus de Botucatu
Faculdade de Medicina - Rua Prof. Armando Alves, s/n. CEP 18618-687,
Rubião Júnior, Botucatu, SP - Brasil
E-mail: mariana.gatto@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200662>

Referências

1. Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, Prezioso L, Illiano M, Quaini F, et al. Oxidative Stress and Cellular Response to Doxorubicin: A Common Factor in the Complex Milieu of Anthracycline Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–13.
2. Cuomo A, Rodolico A, Galdieri A, Russo M, Campi G, Franco R, et al. Heart Failure and Cancer: Mechanisms of Old and New Cardiotoxic Drugs in Cancer Patients. *Card Fail Rev*. 2019 May 24;5(2):112–8.
3. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(4):853.
4. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1457–67.
5. Nithipongvanitch R, Ittarat W, Cole MP, Tangpong J, Clair DK St., Oberley TD. Mitochondrial and Nuclear p53 Localization in Cardiomyocytes: Redox Modulation by Doxorubicin (Adriamycin)? *Antioxid Redox Signal*. 2007 Jul;9(7):1001–8.
6. Yanatori I, Richardson DR, Toyokuni S, Kishi F. How iron is handled in the course of heme catabolism: Integration of heme oxygenase with intracellular iron transport mechanisms mediated by poly (rC)-binding protein-2. *Arch Biochem Biophys*. 2019 Sep;672:108071.
7. Brown BL, Kardon JR, Sauer RT, Baker TA. Structure of the Mitochondrial Aminolevulinic Acid Synthase, a Key Heme Biosynthetic Enzyme. *Structure*. 2018 Apr;26(4):580–589.e4.
8. Muñoz-Sánchez J, Cháñez-Cárdenas ME. A Review on Hemeoxygenase-2: Focus on Cellular Protection and Oxygen Response. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:1–16.
9. Khechaduri A, Bayeva M, Chang H-C, Ardehali H. Heme Levels Are Increased in Human Failing Hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May;61(18):1884–93.
10. Bhoite-Solomon V, Kessler-Icekson G, Shaklai N. Myocyte injury by hemin. *Vitr Cell Dev Biol - Anim*. 1993 Aug;29(8):636–42.
11. Wang Z, Gao J, Teng H, Peng J. Os efeitos da doxorubicina na biossíntese e no metabolismo do heme em cardiomiócitos. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):315-322.
12. Podvinec M, Handschin C, Looser R, Meyer UA. Identification of the xenosensors regulating human 5-aminolevulinate synthase. *Proc Natl Acad Sci*. 2004 Jun 15;101(24):9127–32.



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

Valor do Diâmetro do Átrio Esquerdo com Escore CHA2DS2-Vasc na Predição da Trombose Atrial Esquerda/Trombose de Apêndice Atrial Esquerdo na Fibrilação Atrial Não Valvar

Value of Left Atrial Diameter with CHA2DS2-VASc Score in Predicting Left Atrial/Left Atrial Appendage Thrombosis in Non-valvular Atrial Fibrillation

Yu Zhang¹ e Yi-Qiang Yuan¹ 

Cardiovascular Hospital of Zhengzhou, ¹ Zhengzhou - China

Resumo

Fundamentos: A fibrilação atrial é a arritmia persistente mais comum e é o principal fator que leva ao tromboembolismo.

Objetivo: Investigar o valor do diâmetro do átrio esquerdo combinado com o escore CHA2DS2-VASc na predição da trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo na fibrilação atrial não valvar.

Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo. 238 pacientes com fibrilação atrial não valvar foram selecionados e divididos em dois grupos: trombose e não trombose. Determinou-se o escore CHA2DS2-VASc. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: A análise de regressão logística multivariada revelou que histórico de acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório, doença vascular, escore CHA2DS2-VASc, DAE, DDFVE e FEVE foram fatores de risco independentes para trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo ($p < 0,05$). A análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) revelou que a área sob a curva para o escore CHA2DS2-VASc na predição de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo foi de 0,593 quando o escore CHA2DS2-VASc foi ≥ 3 pontos, e a sensibilidade e especificidade foram 86,5% e 32,6%, respectivamente, enquanto a área sob a curva para o DAE na predição de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo foi 0,786 quando o DAE foi $\geq 44,17$ mm, e a sensibilidade e especificidade foram 89,6% e 60,9%, respectivamente. Entre os diferentes grupos CHA2DS2-VASc, a taxa de incidência de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo em pacientes com DAE $\geq 44,17$ mm foi maior do que em pacientes com DAE $< 44,17$ mm ($p < 0,05$).

Conclusão: O escore CHA2DS2-VASc e o DAE estão correlacionados com a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo na fibrilação atrial não valvar. Para pacientes com escore CHA2DS2-VASc de 0 ou 1, quando o DAE é $\geq 44,17$ mm, o risco de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo permaneceu alto. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):325-331)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial Não Valvar; Acidente Vascular Cerebral; Avaliação de Risco; Escore de Propensão; Átrio Esquerdo; Apêndice Atrial; Trombose.

Abstract

Background: Atrial fibrillation is the most common persistent arrhythmia, and is the main factor that leads to thromboembolism.

Objective: To investigate the value of left atrial diameter combined with CHA2DS2-VASc score in predicting left atrial/left atrial appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation.

Methods: This is a retrospective study. 238 patients with non-valvular atrial fibrillation were selected and divided into two groups: thrombosis and non-thrombosis. CHA2DS2-VASc score was determined. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Multivariate logistic regression analysis revealed that the history of stroke/transient ischemic attack, vascular disease, CHA2DS2-VASc score, left atrial diameter (LAD), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were independent risk factors for left atrial/left atrial appendage thrombosis ($p < 0.05$). Receiver operating characteristic curve analysis revealed that the area under the curve for the CHA2DS2-VASc score in predicting left atrial/left atrial appendage thrombosis was 0.593 when the CHA2DS2-VASc score was ≥ 3 points, and sensitivity and specificity were 86.5% and 32.6%, respectively, while the area under the curve for LAD in predicting left atrial/left atrial appendage thrombosis was 0.786 when LAD was ≥ 44.17 mm, and sensitivity and specificity were 89.6% and 60.9%, respectively. Among the different CHA2DS2-VASc groups, the incidence rate of left atrial/left atrial appendage thrombosis in patients with LAD ≥ 44.17 mm was higher than patients with LAD < 44.17 mm ($p < 0.05$).

Correspondência: Yi-Qiang Yuan •

Cardiovascular Hospital of Zhengzhou – Cardiology – No.17 Jingnan 5 Street, Economic & Technological District Zhangzhou 450000 China Zhangzhou 450000 - China
E-mail: yuanyq639841@163.com

Artigo recebido em 26/07/2019, revisado em 15/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190492>

Conclusion: CHA2DS2-VASc score and LAD are correlated with left atrial/left atrial appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation. For patients with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1, when LAD is ≥ 44.17 mm, the risk for left atrial/left atrial appendage thrombosis remained high. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(2):325-331)

Keywords: Atrial Fibrillation Non Valvar; Stroke; Risk Assessment; Propensity Score; Heart Atria; Atrial Appendage.

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

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia persistente mais comum e é o principal fator que leva ao tromboembolismo.¹ Nos últimos anos, com o envelhecimento da população na China, a incidência dessa doença aumentou.² Portanto, essa doença representa uma séria ameaça à vida e à saúde das pessoas. Quando a FA ocorre, o átrio cardíaco não pode se contrair regularmente e efetivamente e o fluxo sanguíneo diminui, o que aumenta muito o risco de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo,³ e a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo aumenta ainda mais o risco de episódios de tromboembolismo.⁴ Portanto, a avaliação científica da trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo é de grande importância para orientar o tratamento e melhorar o prognóstico dos pacientes. O CHA2DS2-VASc é um escore atualmente e amplamente usado para avaliar o risco de acidente vascular cerebral em pacientes com FA não valvar, e desempenha um papel importante na determinação de fatores de alto risco e orientação do tratamento.⁵ No entanto, o escore depende principalmente do registro do histórico do paciente. Um estudo revelou que⁶ o tamanho do átrio esquerdo estava intimamente relacionado à trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. No entanto, não está claro se o diâmetro do átrio esquerdo combinado com o escore CHA2DS2-VASc pode melhorar os resultados preditivos de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. O objetivo deste estudo foi analisar os fatores relacionados à trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo em pacientes com FA não valvar e explorar o valor do diâmetro do átrio esquerdo combinado com o escore CHA2DS2-VASc na predição de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo, a fim de fornecer referências para a prática clínica.

Dados e métodos

Dados gerais

Trata-se de um estudo retrospectivo. Os dados foram coletados em prontuários médicos. No total, 238 pacientes com FA não valvar, hospitalizados no Zhengzhou Cardiovascular Hospital de fevereiro de 2012 a março de 2017, foram incluídos no estudo. Critérios de inclusão: (1) pacientes diagnosticados por eletrocardiograma (ECG) ou ECG dinâmico; (2) pacientes submetidos à ecocardiografia transtorácica. Critérios de exclusão: (1) pacientes com cardiopatia reumática, FA valvar e FA paroxística; (2) pacientes com infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca aguda descompensada em 90 dias e pacientes com histórico de cirurgia cardíaca; (3) pacientes com embolia pulmonar, trombose venosa profunda, histórico de administração de anticoagulantes, como varfarina

e rivaroxabana, ou hipolipemiantes, como estatinas; (4) pacientes com tumores malignos, hipertireoidismo e disfunção hepática e renal grave. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do nosso hospital. Todos os pacientes forneceram consentimento informado assinado.

Método

Aquisição de dados clínicos

Foram coletadas as seguintes informações de todos os pacientes: sexo, idade, curso da FA, tabagismo e alcoolismo, histórico de doença crônica, altura e peso. Calculou-se o índice de massa corporal (IMC). Além disso, glicemia em jejum (GJ), colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), contagem de plaquetas (Plt), ácido úrico sérico (AU) e outros indicadores bioquímicos foram coletados.

Ecocardiografia transtorácica e ecocardiografia transesofágica

Todos os exames foram realizados por um ultrassonografista experiente com o título de Médico Chefe em nosso hospital. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado antes do exame. Para realizar o exame, utilizou-se um aparelho diagnóstico de ultrassom Doppler colorido Philips iE33. Realizou-se ecocardiografia transtorácica de rotina, e a frequência da sonda foi de 2,5 MHz. Foram medidos o diâmetro atrial esquerdo (DAE), a dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo (DDFVE) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Posteriormente, administrou-se anestesia faríngea local com lidocaína. A seguir, a sonda foi colocada no esôfago até a localização do coração, e a frequência da sonda foi de 5,0 MHz. As seções do átrio esquerdo e do apêndice atrial esquerdo foram continuamente observadas para determinar se o trombo estava presente no átrio esquerdo/apêndice atrial esquerdo. Esses pacientes foram divididos em dois grupos: grupo trombose e grupo não trombose.

Escore CHA2DS2-VASc

O escore CHA2DS2-VASc foi calculado de acordo com os dados clínicos básicos dos pacientes:⁷ (1) principais fatores de risco (2 pontos por item): idade ≥ 75 anos, AVC isquêmico e ataque isquêmico transitório; (2) fatores secundários (1 ponto por item): mulheres, com idades entre 65 e 74 anos, hipertensão, diabetes, doença vascular e insuficiência cardíaca crônica; (3) escore mais baixo de 0 e escore mais alto de 9. Quanto maior o escore, maior a possibilidade de trombose.

Análise estatística

Para o agrupamento de dados e análises estatísticas, utilizou-se o programa estatístico SPSS versão 21.0. Os dados contínuos foram expressos como média $\pm$ desvio padrão ($x \pm DP$) e comparados entre dois grupos usando o teste *t* de Student não pareado de distribuição normal, e o teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S) foi usado para distribuição normal. Os dados categóricos foram expressos em taxas (%) e comparados entre dois grupos usando o teste χ^2 . Realizou-se a análise de regressão logística multivariada para analisar os fatores relacionados que afetaram a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. Utilizou-se a curva ROC para analisar os resultados preditivos do diâmetro atrial esquerdo e do escore CHA2DS2-VASc para trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo

No total, 238 pacientes com FA não valvar foram incluídos neste estudo. Entre esses pacientes, 151 pacientes eram do sexo masculino e 87 do sexo feminino, e a idade desses pacientes variou de 29 a 86, com média de $61,1 \pm 12,4$ anos. Nesses 238 pacientes, ocorreu trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo em 46 pacientes, e a incidência foi de 19,3%.

Comparação de dados clínicos entre o grupo trombose e o grupo não trombose

Diferenças de sexo, IMC, curso de FA, proporções de pacientes com histórico de tabagismo e consumo de álcool, proporções de pacientes com diabetes e doença cardíaca coronariana, escore CHA2DS2-VASc, GJ, CT, TG, LDL-c, Plt, AU e terapia medicamentosa entre o grupo trombose e o grupo não trombose não foram estatisticamente significativas ($p > 0,05$). No grupo trombose, a proporção de pacientes com idade ≥ 75 , a proporção de pacientes com hipertensão, a proporção de pacientes com insuficiência cardíaca, a proporção de pacientes com histórico de acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório, a proporção de pacientes com histórico de doença vascular e o escore CHA2DS2-VASc, DAE e DDFVE foram maiores do que aqueles no grupo não trombose, enquanto o HDL-c e FEVE foram menores do que aqueles no grupo não trombose, e todas as diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$, Tabela 1).

Fatores relacionados que afetam a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo

Com a determinação de se a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo existia como uma variável dependente, e as variáveis com um valor de $p < 0,10$ como variáveis independentes, realizou-se análise de regressão logística multivariada. Os resultados revelaram que o histórico de acidente vascular cerebral/ataque isquêmico

transitório, doença vascular, escore CHA2DS2-VASc, DAE, DDFVE e FEVE foram fatores de risco independentes para trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo ($p < 0,05$, Tabela 2).

O valor do DAE e do escore CHA2DS2-VASc na predição de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo

A análise da área sob a curva ROC revelou que quando o escore CHA2DS2-VASc foi usado para prever a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo, a área sob a curva foi de 0,593 (IC 95%: 0,495–0,690). Quando o escore CHA2DS2-VASc foi ≥ 3 , a sensibilidade e a especificidade foram de 86,5% e 32,6%, respectivamente. Quando o DAE foi usado para prever trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo, a área sob a curva foi de 0,786 (IC de 95%: 0,704–0,868). Quando o DAE foi $\geq 44,17$ mm, a sensibilidade e a especificidade foram 89,6% e 60,9%, respectivamente (Figura 1).

Efeito do DAE no risco de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo em pacientes nos diferentes grupos CHA2DS2-VASc

Nos diferentes grupos CHA2DS2-VASc, a incidência de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo em pacientes com DAE $\geq 44,17$ mm foi maior do que em pacientes com DAE $< 44,17$ mm, e a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$, Tabela 3).

Discussão

Como o tipo de arritmia mais comum em Departamentos de Clínica Médica Cardiovascular, a FA é um fator de risco que leva ao tromboembolismo⁸. Em comparação com a população não FA, o risco de AVC em pacientes com FA aumenta cinco vezes.⁹ Além disso, um estudo revelou que¹⁰ o trombo que causou AVC em pacientes com FA veio principalmente do átrio esquerdo/apêndice atrial esquerdo. A trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo é um fator de risco independente para acidente vascular cerebral em pacientes com FA não valvar.¹¹ Isso pode aumentar significativamente o risco de eventos tromboembólicos e é um indicador direto de terapia anticoagulante em pacientes com FA.¹² Portanto, a detecção precoce da trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo ou fatores de alto risco para trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo é de grande importância para orientar o tratamento e melhorar o prognóstico de pacientes com FA. Neste estudo, 238 pacientes com FA, que não receberam anticoagulação e terapia hipolipemiente, foram incluídos. Os resultados da ecocardiografia transesofágica revelaram que a incidência de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo foi de 19,3%. Essa porcentagem se assemelha aos 18,6% relatados por Shuanglun Xie et al.,¹³ e aos 20,7% relatados por Weiwei Fu et al.¹⁴ Esses resultados revelam que a incidência de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo é relativamente alta em pacientes com FA sem anticoagulação e terapia hipolipemiente.

Tabela 1 – Dados clínicos do grupo trombose e do grupo não trombose

Índice	Grupo trombose (n=46)	Grupo não trombose (n=192)	t/χ ²	p
Idade (n, %)				
<65 anos	18 (39,1)	112 (58,3)		
65–74 anos	15 (32,6)	62 (32,3)		
≥75 anos	13 (28,3)	18 (9,4)	12,668	0,002
Sexo (M/F)	32 (69,6)	119 (62,0)	0,921	0,337
IMC (kg/m ²)	26.82±3,70	25.94±3,01	1,696	0,091
Anos de AF (A)	4.69±1,69	5.10±1,38	1,718	0,087
Tabagismo (n, %)	18 (39,1)	71 (37,0)	0,921	0,337
Alcoolismo (n, %)	11 (23,9)	36 (18,8)	0,624	0,429
Hipertensão arterial (n, %)	32 (69,6)	91 (47,4)	7,304	0,007
Diabetes mellitus (n, %)	8 (17,4)	44 (22,9)	0,664	0,415
Doença coronariana (n, %)	4 (8,7)	8 (4,2)	1,590	0,207
Insuficiência cardíaca, (n, %)	7 (15,2)	6 (3,1)	10,508	0,001
Acidente vascular cerebral/Ataque isquêmico transitório (n, %)	17 (37,0)	11 (5,7)	101,138	0,000
Doença vascular (n, %)	22 (47,8)	51 (26,6)	7,890	0,005
GJ (mmol/L)	5,72±0,86	6,13±1,43	1,832	0,068
CT (mmol/L)	4,82±0,96	4,66±0,98	1,036	0,301
TG (mmol/L)	1,84±1,02	1,68±0,92	1,055	0,292
LDL-c (mmol/L)	3,00±0,54	2,96±0,86	0,298	0,766
HDL-c (mmol/L)	0,99±0,18	1,16±0,31	3,458	0,001
Plt (×10 ⁹ /L)	209,08±34,45	214,43±41,26	0,815	0,416
AU (μmol/L)	333,70±64,68	342,74±70,08	0,798	0,426
Escore CHA2DS2-VASc	2,26±1,90	1,64±1,48	2,428	0,016
Grupo CHA2DS2-VASc (n, %)			2,635	0,268
Escore 0	8 (17,4)	55 (28,6)		
Escore 1	14 (30,4)	56 (29,2)		
Escore ≥2	24 (52,2)	81 (42,2)		
DAE (mm)	45,81±6,16	38,55±5,00	6,118	0,000
DDFVE (mm)	51,35±4,38	48,53±4,11	4,133	0,000
FEVE (%)	57,05±10,50	61,84±9,17	3,092	0,002
Tratamento medicamentoso (n, %)				
Betabloqueadores	15 (32,6)	54 (28,1)	0,362	0,547
IECA/BRA	21 (45,7)	75 (39,1)	0,670	0,413

MC: índice de massa corporal; GJ: glicemia em jejum; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; Plt: contagem de plaquetas; AU: ácido úrico sérico; DAE: diâmetro atrial esquerdo; DDFVE: dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina.

O escore CHA2DS2-VASc foi estabelecido otimizando ainda mais o escore CHADS2, que é um método clínico comumente usado para avaliar o risco de acidente vascular cerebral em pacientes com FA atualmente, sendo também usado para orientar o tratamento clínico.¹⁵ Um estudo revelou que¹⁶ um escore CHA2DS2-VASc ≥2 é um fator de risco independente para trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo em pacientes com FA. O presente estudo revelou que o escore CHA2DS2-

VASc foi maior no grupo trombose do que no grupo não trombose. No entanto, a diferença na distribuição dos escores CHA2DS2-VASc entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa. A análise univariada e multivariada revelou que o escore CHA2DS2-VASc é um fator de risco independente para trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. Além disso, esses resultados revelam que o escore CHA2DS2-VASc está correlacionado com a trombose atrial esquerda/trombose

Tabela 2 – Fatores relacionados a trombo em átrio esquerdo ou apêndice atrial esquerdo

Índice	B	EP	Wals χ^2	p	OR (CI: 95%)
AVC/Ataque isquêmico transitório	3,597	1,165	9,528	0,002	36,498 (3,718~358,322)
Doença vascular	1,280	0,574	4,979	0,026	3,597 (1,168~11,071)
HDL-c	2,574	1,021	6,354	0,012	13,124 (1,773~97,142)
Escore CHA2DS2-VASc	-0,441	0,171	6,610	0,010	0,644 (0,460~0,901)
DAE	-0,246	0,058	18,025	0,000	0,782 (0,698~0,876)
DDFVE	-0,173	0,063	7,432	0,006	0,841 (0,743~0,953)
FEVE	0,066	0,027	5,925	0,015	1,068 (1,013~1,126)

AVC: acidente vascular cerebral; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; DAE: diâmetro atrial esquerdo; DDFVE: dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

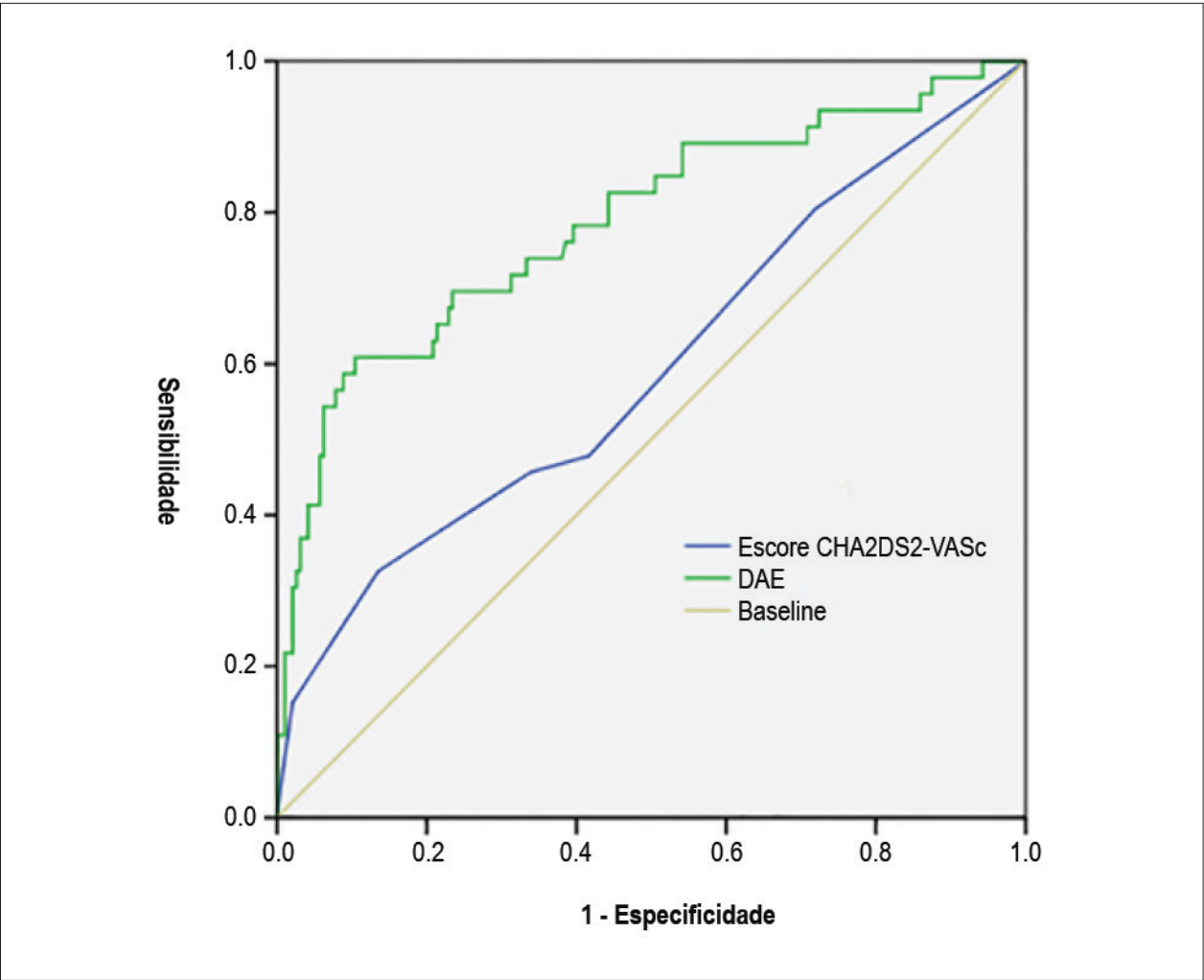


Figura 1 – A análise da área sob a curva ROC revelou que quando o escore CHA2DS2-VASc foi usado para prever a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo, a área sob a curva foi de 0,593 (IC 95%: 0,495–0,690). Quando o escore CHA2DS2-VASc foi ≥ 3 , a sensibilidade e a especificidade foram de 86,5% e 32,6%, respectivamente. Quando o DAE foi usado para prever a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo, a área sob a curva foi de 0,786 (IC 95%: 0,704–0,868). Quando o DAE foi $>44,17$ mm, a sensibilidade e a especificidade foram 89,6% e 60,9%, respectivamente.

Artigo Original

Tabela 3 – Efeito do diâmetro do átrio esquerdo sobre o risco de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo em pacientes com diferentes grupos de CHA2DS2-VASc (mm)

Grupo CHA2DS2-VASc	n	Trombo de átrio esquerdo/trombo de apêndice atrial esquerdo (n,%)		OR	χ ²	p
		DAE ≥ 44,17	DAE < 44,17			
Escore 0	63	6/12 (50,0)	3/51 (5,9)	8,500 (IC 95%: 1,856–38,938)	9,524	0,002
Escore 1	73	11/16 (68,8)	4/57 (7,0)	9,797 (IC 95%: 2,747–34,943)	15,466	0,000
Escore ≥ 2	102	11/19 (57,9)	11/83 (13,3)	4,368 (IC 95%: 1,651–11,559)	9,712	0,002

de apêndice atrial esquerdo. A análise da área sob a curva ROC revelou uma área sob a curva de 0,593 (IC 95%: 0,495–0,690). Quando o escore CHA2DS2-VASc foi ≥ 3, a sensibilidade e a especificidade foram de 86,5% e 32,6%, respectivamente. Esses resultados mostraram que, para pacientes com escore CHA2DS2-VASc ≥ 3, a possibilidade de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo deve ser altamente alertada. No entanto, este estudo também revelou que quando o escore CHA2DS2-VASc era 0 ou 1, a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo ainda ocorria em 9 e 15 pacientes, respectivamente. Além disso, esses resultados revelaram que, para pacientes de baixo risco com escore CHA2DS2-VASc de 0 ou 1, ainda havia risco de acidente vascular cerebral. Esses resultados sugeriram que o escore CHA2DS2-VASc tem algumas limitações na predição de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo.

Um estudo revelou que¹⁷ alterações morfológicas no átrio esquerdo e no apêndice atrial esquerdo podem aumentar o risco de tromboembolismo em pacientes com FA. Quando a FA ocorre, quanto maior o átrio cardíaco, mais facilmente se forma a trombose.¹⁸ Neste estudo, comparou-se o DAE em pacientes com FA. Os resultados revelaram um DAE maior no grupo trombose do que no grupo não trombose, sendo um fator de risco independente para trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. A análise da curva ROC revelou que quando o DAE foi usado para prever a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo, a área sob a curva foi 0,786 (IC de 95%: 0,704–0,868), e quando o DAE era ≥ 44,17 mm, a sensibilidade e a especificidade eram 89,6% e 60,9%, respectivamente. Esses resultados revelaram que o tamanho do DAE se correlacionou com a trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. Portanto, quando o DAE era ≥ 44,17 mm, apresentava boa sensibilidade e especificidade na predição de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. Neste estudo, usamos o DAE como o índice para prever trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. Recentemente, o volume atrial esquerdo tem sido usado como medida do aumento atrial esquerdo.¹⁹ Esse índice pode ser incluído em estudos futuros. Neste estudo, os pacientes foram estratificados de acordo com o escore CHA2DS2-VASc, a fim de analisar o efeito do DAE na trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. Esses resultados revelaram que, independentemente de o escore CHA2DS2-VASc ser 0, 1 ou ≥ 2, um DAE ≥ 44,17 mm aumentou significativamente

o risco de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo. Esses resultados revelaram que uma avaliação adicional do DAE com base no escore CHA2DS2-VASc seria útil para avaliar o risco de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo e orientar a terapia de anticoagulação.

No entanto, considerando que este é um estudo unicêntrico e com amostra pequena, pode haver algumas deficiências na representatividade da amostra. Portanto, estudos de coorte multicêntricos e com amostras maiores são necessários para esclarecer ainda mais a relação entre o escore CHA2DS2-VASc e o DAE na predição de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo e orientação da terapia de anticoagulação.

Conclusão

Em resumo, o escore CHA2DS2-VASc e o DAE estão correlacionados à trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo em pacientes com FA não valvar. Para pacientes com escore CHA2DS2-VASc de 0 ou 1, o tamanho do DAE deve ser considerado. Quando o DAE era ≥ 44,17 mm, o risco de trombose atrial esquerda/trombose de apêndice atrial esquerdo ainda é relativamente alto, sendo necessário conduzir terapias de anticoagulação adicionais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yi-Qiang Y; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Zhang Y.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

- Garwood CL, Korkis B, Grande D, Hanni C, Morin A, Moser LR. Anticoagulation bridge therapy in patients with atrial fibrillation: recent updates providing a rebalance of risk and benefit. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6):712-24.
- Wan H, Wu S, Wang J, Yang Y, Zhu J, Shao X, et al. Body mass index and the risk of all-cause mortality among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter prospective observational study in China. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(4):494-9.
- Wyrembak J, Campbell KB, Steinberg BA, Bahnson TD, Daubert JP, Velazquez EJ, et al. Incidence and predictors of left atrial appendage thrombus in patients treated with nonvitamin K oral anticoagulants versus warfarin before catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;119(7):1017-1022.
- Chen YY, Liu Q, Liu L, Shu XR, Su ZZ, Zhang HF et al. Effect of metabolic syndrome on risk stratification for left atrial or left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2395-2402.
- Zhao LD, Hong J. New research progress of risk evaluation scores of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chin J Integr Tradit West Med Intens Crit Care*. 2017;24(2):213-216.
- Boyd AC, McKay T, Nasibi S, Richards DA, Thomas L. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):269-75.
- Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(1):6-15.
- Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analyses. *Clin Ther*. 2017;39(7):1456-78.
- Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT, et al. Warfarin and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33(6):737-46.
- Chanda A, Reilly JP. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(6):626-35.
- Doukky R, Garcia-Sayan E, Patel M, Pant R, Wassouf M, Shah S, et al. Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):545-553.
- Lobo R, McCann C, Hussaini A, Meany TB, Kiernan TJ. Left atrial appendage thrombus with resulting stroke post-RF ablation for atrial fibrillation in a patient on dabigatran. *Ir Med J*. 2014;107(10):329-30.
- Xie SL, Chen YY, Liu Q, Zhang YJ, Shu XR, Su ZZ, et al. Effect of metabolic syndrome on risk stratification of left atrial thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Chin J Cardiac Arrhythm*. 2015;19(2):87-93.
- Fu WW, Li GD, Wang Z. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol and left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation patients. *J Tianjin Med Univ*. 2015;21(2):498-502.
- Doorn S, Debray TPA, Kaasenbrood F, Hoes AW, Rutten FH, Moons KGM, et al. Predictive performance of the CHA2DS2-VASc rule in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;15(6):1065-77.
- Ma JW, Ma XH, Cui LJ, Li Z. The predictive value of CHADS2 and CHA2DS2-VASc score in left atrial or left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Tianjin Med J*. 2015;43:304-8.
- Qi SY, Tian Y, Shi L, Wang YJ, Lu XY, Chen RM, et al. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation and CHADS2 score ≤ 1 : a case-control study. *Chin J Cardiac Arrhythm*. 2015;19:94-98.
- Taina M, Vanninen R, Hedman M, Jäkälä P, Kärkkäinen S, Tapiola T, et al. Left atrial appendage volume increased in more than half of patients with cryptogenic stroke. *PLoS One*. 2013;8(11):e79519.
- Arsanjani R, Flint N, Beigel R, Khachatryan T, Shalev A, Shturman A, et al. Comparison of accuracy of left atrial area and volume by two-dimensional trans-thoracic echocardiography versus computed tomography. *Am J Cardiol*. 2019;123(7):1180-4.



Além do Escore CHA2DS2-VASc para Predizer o Risco de Tromboembolismo e Acidente Vascular Cerebral - Não é tão Simples!

Beyond CHA2DS2-VASc for Predicting the Risk of Thromboembolism and Stroke - Not That Simple!

M. Julia Machline-Carrion 

ePHealth Primary Care Solutions, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Valor do Diâmetro do Átrio Esquerdo com Escore CHA2DS2-Vasc na Predição da Trombose Atrial Esquerda/ Trombose de Apêndice Atrial Esquerdo na Fibrilação Atrial Não Valvar

O acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico pode ser o resultado de uma variedade de causas, como aterosclerose da circulação cerebral, oclusão de pequenos vasos cerebrais e embolia cardíaca.¹ Dessas causas, o AVC cardioembólico tem um significado especial, porque a embolia cardíaca causa acidentes vasculares cerebrais mais graves do que outros subtipos de AVC isquêmico.² Em cerca de 20% dos pacientes que tiveram AVC isquêmico, uma fonte principal de risco cardíaco, como fibrilação atrial (FA) e/ou trombos do ventrículo esquerdo, é identificada. Assim, avaliar a presença de FA e o risco de tromboembolismo associado a lesões cardíacas têm um papel fundamental na prevenção do AVC.³

Idade, sexo masculino, hipertensão, diabetes mellitus, doença cardíaca valvular, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca coronária, doença renal crônica, distúrbios inflamatórios, apneia do sono e uso de tabaco foram estabelecidos como fatores de risco para FA⁴ e acidente vascular cerebral.⁵ No entanto, pode ser que outros fatores atriais além da FA possam resultar em tromboembolismo e, em alguns casos, a FA pode ser um fator retardador marcador dessas outras anormalidades atriais trombogênicas. A FA frequentemente ocorre no contexto de anormalidades atriais, como disfunção mecânica no apêndice atrial esquerdo.⁶ Essas anormalidades do substrato atrial foram recentemente associadas ao risco de AVC independentemente da FA. O escore CHA2DS2-VASc (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT), doença vascular, idade de 65 a 74 anos, categoria de sexo) é uma ferramenta validada para prever o risco de acidente vascular cerebral e êmbolos sistêmicos em pacientes com fibrilação atrial não-valvular e tem sido amplamente utilizado para orientar a prática clínica.⁷⁻¹⁰

O apêndice atrial esquerdo (AAE) representa uma das principais fontes de trombos cardíacos responsáveis

pelo acidente vascular cerebral em pacientes com FA¹¹ e isso provavelmente se deve às características anatômicas dessa estrutura, que facilitam o fluxo sanguíneo mais lento em seu interior. Um achado interessante é que a trombose do AAE pode ocorrer mesmo em pacientes com escore CHA2DS2-VASc menor (<2) e isso pode estar relacionado à sua morfologia. A relação entre os achados da ecocardiografia transesofágica e o escore CHA2DS2-VASc ainda não foi estabelecida, uma vez que a maioria dos estudos avalia a associação da presença de trombo com o escore.^{12,13} Linhares et al.,¹⁴ recentemente apresentaram resultados interessantes sugerindo que a morfologia trombogênica do AAE identificada na ecocardiografia transesofágica (ETE) apresentou maior risco de acidente vascular cerebral, independentemente do escore CHA2DS2-VASc.¹⁴

Entretanto, não está claro se outro parâmetro, o diâmetro do átrio esquerdo (DAE) combinado com o sistema de escore CHA2DS2-VASc pode melhorar os resultados preditivos de trombose do átrio esquerdo/apêndice atrial esquerdo. O artigo de Zhang Y e Yi Qiang Y,¹⁵ um estudo retrospectivo incluindo 238 pacientes com fibrilação atrial não valvar, propõe investigar o valor do diâmetro do átrio esquerdo combinado com o escore CHA2DS2-VASc na predição da trombose do átrio esquerdo/apêndice atrial esquerdo na fibrilação atrial não valvar. Os autores descobriram que a análise da curva de característica de operação do receptor revelou que a área sob a curva para o escore CHA2DS2-VASc na previsão de trombose atrial esquerda/trombose do apêndice atrial esquerdo foi 0,593 quando o escore CHA2DS2-VASc era ≥ 3 pontos, e a sensibilidade e especificidade foram de 86,5% e 32,6%, respectivamente, enquanto a área sob a curva para o DAE na previsão de trombose atrial esquerda/trombose do apêndice atrial esquerdo foi 0,786 quando o DAE era $\geq 44,17$ mm, e a sensibilidade e especificidade foram de 89,6% e 60,9%, respectivamente. Além disso, eles descobriram que, entre os diferentes grupos CHA2DS2-VASc, a incidência de trombose atrial esquerda/trombose do apêndice atrial esquerdo em pacientes com DAE $\geq 44,17$ mm foi maior do que em pacientes com DAE $<44,17$ mm.

Em vez de uma resposta definitiva a essa pergunta intrigante, o artigo de Zhang Y e Yi-Qiang Y,¹⁵ representa principalmente um importante gerador de hipóteses. Os achados são realmente interessantes. No entanto, os leitores devem considerar aspectos importantes que podem limitar a generalização e a aplicação clínica desses

Palavras-chave

Fatores de Risco; Diabetes; Hipertensão; Aterosclerose; Fibrilação Atrial; Acidente Vascular Cerebral; Embolia e Trombose; Circulação Cerebrovascular.

Correspondência: M. Julia Machline-Carrion •

Rua Inhambu, 635, apt 132. CEP 04520-012, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: mjuliacarrion@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201296>

achados no momento atual. Primeiro, a sensibilidade do modelo preditivo permaneceu moderada mesmo após a adição do parâmetro DAE; segundo, a especificidade do modelo foi muito baixa para ser sugerida como uma ferramenta padrão; terceiro, devido aos grandes intervalos de confiança observados na análise da associação dos

diferentes grupos do escore CHA2DS2-VASc, DAE e ocorrência de trombose, uma considerável incerteza ainda permanece nesses resultados. Finalmente, estudos prospectivos maiores são necessários para entender melhor o papel dos parâmetros cardíacos, como o DAE e o risco de tromboembolismo.

Referências

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
2. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27(10):1760-4.
3. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*.2014;13(4):429-38.
4. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114(9):1453-68.
5. Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke* 2010;41(10 Suppl):S3-8.
6. Warraich HJ, Gandhavadi M, Manning WJ. Mechanical discordance of the left atrium and appendage: a novel mechanism of stroke in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 2014;45(5):1481-4.
7. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
8. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-10.
9. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *The Am J Med*. 2012;125(6):603 e1-6.
10. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1172-9.
11. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531-8.
12. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M, Rowland E, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*.2010;6(2):220-6.
13. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(2):306-11.
14. Linhares RR, Moreira DAR, Peixoto LB, Cruz AP, Garcia LP, Barreto RB, et al. Association between Morphodynamic Variables by Transesophageal Echocardiography and CHA2DS2-Vasc Values. *Int J Cardiovasc Sci*. 2019;32(5):460-470.
15. Zhang Y e Yi-Qiang Y. Valor do Diâmetro do Átrio Esquerdo com Escore CHA2DS2-Vasc na Predição da Trombose Atrial Esquerda/Trombose de Apêndice Atrial Esquerdo na Fibrilação Atrial Não Valvar. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):325-331.



Fibrilação Atrial (Parte 2) – Ablação por Cateter

Atrial Fibrillation (Part 2) - Catheter Ablation

Eduardo B. Saad^{1,2} e Andre d'Avila^{3,4}

Hospital Pró-Cardíaco - Serviço de Arritmias e Estimulação Cardíaca Artificial,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Samaritano,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital SOS Cardio,³ Florianópolis, SC - Brasil

Beth Israel Deaconess Hospital, Harvard Medical School,⁴ Boston - EUA

Resumo

Após mais de 20 anos desde sua utilização inicial, a ablação por cateter se tornou um procedimento rotineiramente realizado para tratamento de pacientes com fibrilação atrial (FA). Fundamentado inicialmente no isolamento elétrico das veias pulmonares em pacientes com FA paroxística, subsequentes avanços no entendimento da fisiopatologia levaram a técnicas adicionais não só para obter melhores resultados, mas também para tratar pacientes com formas persistentes de arritmia, assim como pacientes com cardiopatia estrutural e insuficiência cardíaca.

Significativos avanços tecnológicos, em especial no mapeamento eletroanatômico 3D, no uso de ecocardiograma intracardíaco e na forma de energia aplicada (crioablação e força de contato tecidual com radiofrequência), permitiram redução significativa na taxa de complicações e no uso de radiação ionizante.

Atualmente, a ablação é o tratamento mais eficiente para pacientes com FA, sendo uma excelente alternativa ao uso de fármacos antiarrítmicos, cujo desenvolvimento foi insignificante nas últimas décadas.

Com as pioneiras observações feitas por Haissaguerre et al.,¹ demonstrou-se o papel fundamental de focos arritmogênicos nas veias pulmonares (VP) na fisiopatologia da iniciação e na manutenção dos episódios de FA. Nestas foi estabelecido o conceito de FA focal, em que uma arritmia atrial que acomete difusamente ambos os átrios tem origem bem determinada, logo, passível de intervenções terapêuticas. Técnicas utilizando a ablação por cateter foram desenvolvidas e aperfeiçoadas, visando à eliminação dos focos geradores da FA por meio da ablação circunferencial ao redor das VP,²⁻⁴ com índices de sucesso e *performance* superiores quando comparados com a melhor terapêutica farmacológica.⁵⁻¹⁰

O objetivo deste artigo é revisar os avanços ocorridos no tratamento ablativo da FA e descrever para o cardiologista

clínico o atual estado da arte em relação a suas indicações, técnicas, resultados e complicações.

Estratégias de ablação

Ao longo dos últimos 20 anos, diversas estratégias de ablação foram utilizadas para controle da FA. Em comum, é consenso atual que o isolamento de todas as VP é fundamental em todos os grupos de pacientes (FA paroxística, persistente ou persistente de longa duração).¹¹⁻¹⁵ Esse isolamento deve ser comprovado eletricamente por mapeamento circular no interior das VP (Figuras 1 e 2), pois essa etapa é primordial para o sucesso do procedimento. Estudos recentes mostram que deve, inclusive, ser realizado sem interrupção da anticoagulação oral, estratégia que reduz os riscos trombóticos e hemorrágicos.¹⁶⁻¹⁸

Em pacientes com FA paroxística, em geral, o isolamento das VP é tudo que é necessário, realizando-se lesões adicionais apenas em situações específicas (p. ex., focos deflagradores mapeados fora das VP). Alguns centros realizam de rotina o isolamento da veia cava superior,^{19,20} visto que também pode ser, mais raramente, *fonte deflagradora de ectopias e arritmias*, podendo induzir FA. A maioria das publicações demonstra resultados favoráveis, com taxas de sucesso superiores a 70%.^{6,7,9}

O isolamento das VP pode ser realizado utilizando: 1) energia de radiofrequência (RF), por meio de aplicações focais ponto a ponto (Figura 1A), idealmente com cateteres com sensores da pressão tecidual exercida (Figura 1B), ou 2) congelamento (crioablação), utilizando um cateter-balão posicionado no antro das VP, capaz de realizar toda a lesão tecidual simultaneamente na circunferência em contato com o tecido (Figura 1D). Estudo randomizado (Fire and ICE)²¹ comparando diretamente as duas estratégias para tratamento de FA paroxística demonstrou resultados semelhantes. Esses achados foram replicados em um segundo estudo randomizado (CIRCA-DOSE)²² que comparou dois regimes de crioablação (4min vs. 2min de congelamento) ao uso da RF com força de contato para isolamento das VP em pacientes com FA paroxística. Nesse estudo, observou-se redução da carga de FA >98% por meio de monitoramento eletrocardiográfico contínuo. Importante salientar que o cateter-balão usualmente não é utilizado para ablação em outras regiões além das VP; quando necessário, deve-se utilizar um cateter de RF (Figura 1C).

Já nas formas persistente e persistente de longa duração, a criação de barreiras elétricas adicionais é frequentemente realizada, visto que o simples isolamento das VP é insuficiente e associado a altas taxas de recorrência.²³⁻²⁵ Diversas estratégias foram estudadas,²⁶⁻³⁷ sendo as mais frequentemente utilizadas: ablação de deflagradores fora

Palavras-chave

Arritmias Cardíacas; Fibrilação Atrial/terapia; Ablação por Cateter/métodos; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Eduardo B. Saad •

Rua Visconde de Pirajá 351, sala 623. CEP 22410-906, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: eduardobsaad@hotmail.com

Artigo recebido em 30/05/2020, revisado em 05/09/2020, aceito em 22/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200477>

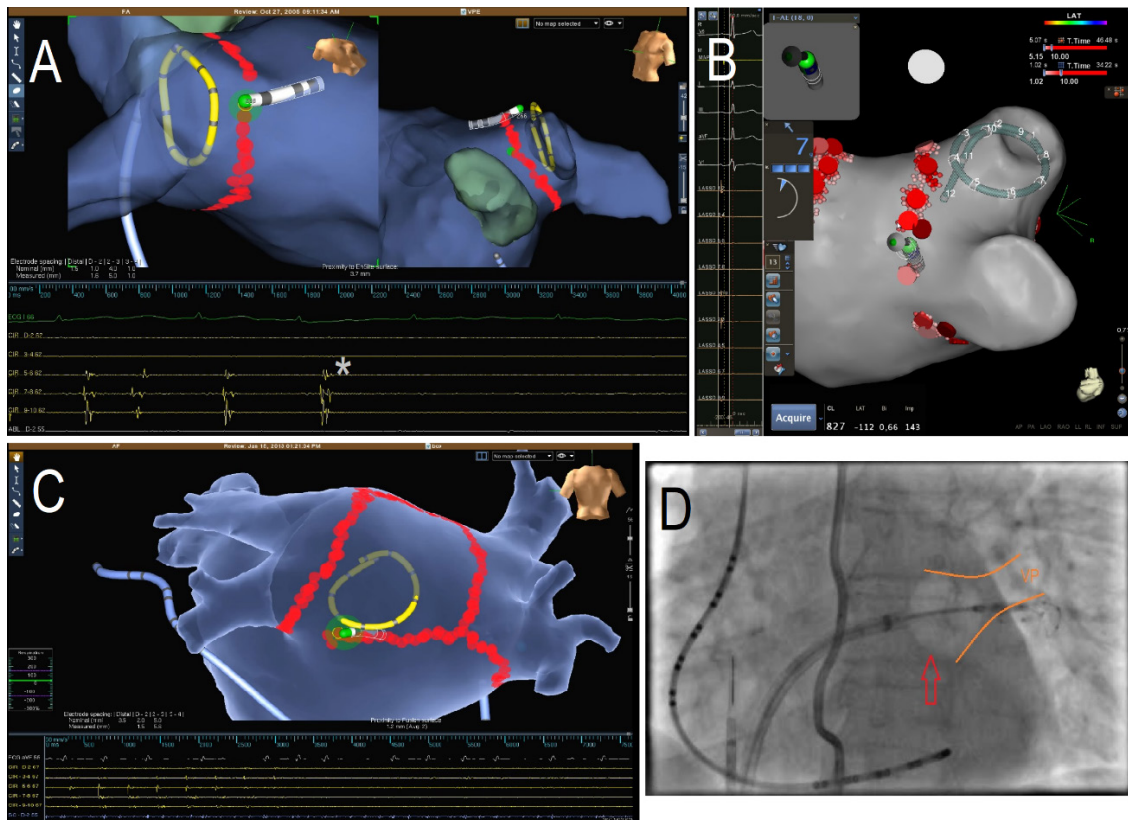


Figura 1 - Ablação por cateter para tratamento da FA paroxística. A) Isolamento das VP esquerdas por ablação circunferencial (RF ponto a ponto) guiado por mapeamento eletroanatômico 3D (sistema NAVx – Abbott), demonstrando o desaparecimento dos eletrogramas (*) registrados por um cateter circular no interior das VP. B) Isolamento das VP direitas (sistema CARTO – Biosense Webster) com cateter com sensor de contato tecidual (demonstrado pelo vetor de força e pela quantificação = 7g); o cateter circular de mapeamento está no interior da VP superior direita. C) Ablação de FA persistente (sistema NAVx – Abbott) demonstrando a extensão das lesões de RF para isolamento da parede posterior do AE (lesão linear no teto e na parte inferior), levando ao desaparecimento dos eletrogramas na parede posterior (registrados pelo cateter circular de mapeamento). D) Imagem fluoroscópica durante criablação para isolamento da VP superior esquerda, demonstrando o cateter-balão (seta) insuflado e em contato com o óstio dessa veia. A ablação em toda a circunferência da VP é realizada simultaneamente pelo balão, que usualmente é restrito para isolamento das VP – quando necessário ablação adicional, um cateter de RF deve ser utilizado.

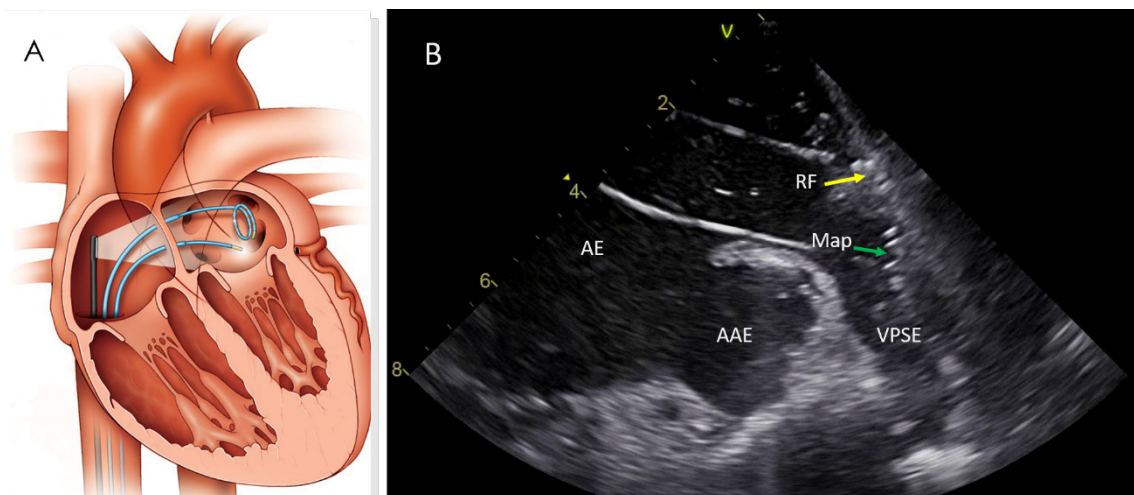


Figura 2 - Uso do eco intracardiaco (ICE) durante ablação da FA. A) Desenho esquemático mostrando o cateter de ICE na cavidade atrial direita com feixe direcionado para guiar as duas punções transeptais e o posicionamento dos cateteres de mapeamento circular e de ablação no AE. B) Imagem do ICE demonstrando o posicionamento antral e o contato tecidual durante aplicação de RF ao redor da VP superior esquerda (VPSE). AE: átrio esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; Map: cateter de mapeamento; RF: cateter de ablação.

Artigo de Revisão

das veias pulmonares, lesões lineares no átrio esquerdo (AE) e extensas aplicações de RF em sítios com registro de eletrogramas fracionados durante a FA (mais comumente observados na parede posterior, septo, teto, anel mitral, base do apêndice atrial esquerdo (AAE) e no interior do seio coronário). Durante a aplicação de RF nesses locais, pode ocorrer reversão a taquicardias atriais regulares ou até mesmo ao ritmo sinusal.

Merece ressalva o resultado negativo do estudo randomizado Star AF II,³⁸ que comparou a adição de lesões lineares e ablação de potenciais fragmentados ao isolamento das VP em pacientes com FA persistente. Nesse estudo, não houve diferença na manutenção do ritmo sinusal aos 18 meses entre os grupos (59% para o isolamento apenas vs. 49% e 46% nos outros grupos, sem significância estatística). Por isso, muitos centros ainda praticam apenas o isolamento das VP mesmo em pacientes com FA persistente.

Uma estratégia mais agressiva para eliminação de deflagradores foi também testada em um estudo randomizado controlado (BELIEF Trial)³⁹ – o isolamento elétrico do AAE. Neste, o isolamento dessa estrutura em adição à ablação convencional foi associado à redução de 55% no risco relativo de recorrência de FA em uma população de pacientes com FA persistente de longa duração. O isolamento do AAE é atualmente realizado seletivamente devido ao fato de exigir extensas aplicações de RF e adicionar risco para fenômenos embólicos – a perda da contração do AAE leva à remora e formação de trombo. Pacientes com AAE eletricamente isolado devem ser anticoagulados cronicamente independente do escore CHADSVASC, e devem ser submetidos à oclusão dessa estrutura caso o anticoagulante seja contraindicado.⁴⁰

Portanto, em formas mais persistentes de FA com significativo remodelamento atrial, há necessidade de mudança do substrato atrial, implicando maior número e extensão das aplicações de RF. Não há consenso na literatura quanto a melhor estratégia a ser utilizada (Tabela 1). A

evolução da FA para formas persistentes representa progressão de um processo patológico^{41,42} e deve servir de motivação para o tratamento mais precoce, quando ainda paroxística. Um grande estudo retrospectivo com mais de 4.500 pacientes analisou o impacto do tempo entre o diagnóstico de FA e a realização da ablação.⁴³ Os resultados são contundentes, demonstrando que quanto mais cedo a ablação é realizada, melhores são os resultados – estabelecendo o “conceito oncológico da FA”, ou seja, os melhores resultados são obtidos quando se faz o tratamento nas fases iniciais da doença (isolamento das VP em pacientes com FA paroxística). Em fases mais avançadas (FA persistente e permanente), o tratamento é bem mais extenso e com resultados inferiores. Por isso, aqui também, quanto mais cedo, melhor.

Tecnologias para guiar a ablação

Independentemente da estratégia utilizada, métodos de mapeamento por imagem frequentemente são utilizados em adição ao tradicional mapeamento eletrofisiológico. Dois tipos de tecnologia são apropriados nesta circunstância:

a) Mapeamento eletroanatômico: esta forma de mapeamento em 3D permite definir com precisão a anatomia da cavidade atrial esquerda e das VP, delinear o substrato funcional pela medida da voltagem tecidual, marcar as lesões de RF (Figura 1) no mapa formado e traduzir em cores a informação elétrica obtida. É possível, também, navegar em imagens da anatomia real originada em tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Essa metodologia é especialmente útil para reduzir o tempo de exposição à fluoroscopia, tornando de fácil apreciação o circuito ou o foco da arritmia e as lesões realizadas para tratá-las. Dois sistemas estão atualmente disponíveis no Brasil: CARTO – Biosense Webster e NavX – Abbott Medical.

b) Ecocardiograma intracardíaco (ICE): através de um cateter inicialmente posicionado no átrio direito, é possível obter

Tabela 1 – Estratégias durante ablação da fibrilação atrial

Para o isolamento elétrico das veias pulmonares	
Classe I – A	Isolamento das VP é recomendado para todos os procedimentos de ablação de FA
Classe I – B	Demonstração de bloqueio de entrada nas VP
Classe IIa – B	Monitoramento para reconexão das VP por 20 minutos após o isolamento inicial
Classe IIb – B	Administração de adenosina 20min após isolamento das VP
	Estimulação ao longo da linha de ablação circunferencial
	Demonstração do bloqueio de saída nas VP
Em conjunto com isolamento das veias pulmonares	
Classe I – B	Ablação do ICT em pacientes com histórico de flutter típico ou se a arritmia é indutível durante a ablação da FA
Classe I – C	Se forem realizadas lesões lineares, o bloqueio bidirecional deve ser demonstrado
	Se forem identificados gatilhos reprodutíveis extra-VP, a ablação deve ser considerada
Classe IIa – C	Ao usar um cateter de RF com sensor de contato, um mínimo de 5 a 10g de força é razoável
Classe IIb – B	O isolamento da parede posterior do AE pode ser considerado para ablação inicial ou repetida de AF persistente ou persistente de longa duração.
	Isoproterenol em altas doses para detecção e ablação de gatilhos extra-VP pode ser considerado para procedimentos iniciais ou reintervenções para FA paroxística, persistente ou persistente de longa duração

VP: veia pulmonar; FA: fibrilação atrial; RF: radiofrequência; ICT: istmo cavotricuspidé; AE: átrio esquerdo.

imagens ultrassonográficas detalhadas da anatomia cardíaca em tempo real,^{44,45} permitindo uma manipulação precisa e segura dos cateteres através das diversas estruturas visualizadas (Figura 2). Sua utilização permite também a realização segura das punções transeptais sob visualização direta e a detecção precoce de complicações agudas (derrame pericárdico, trombos). Estudo recente com mais de 100.000 pacientes submetidos à ablação mostra a importância desse método na significativa redução do risco de uma complicação grave – a perfuração cardíaca.⁴⁶ Nessa série contemporânea, o não uso do ICE foi o maior fator de risco para perfuração (RR 4.85).

Essas ferramentas não fluoroscópicas têm sido cada vez mais utilizadas nos laboratórios de eletrofisiologia ao longo dos anos e podem até orientar todo o procedimento de ablação, evitando completamente o uso de raios X.⁴⁷ Relatado inicialmente há aproximadamente 10 anos, as técnicas “Zero-Fluoro” estão ganhando popularidade na comunidade eletrofisiológica, porque foram demonstradas tão seguras e eficazes quanto os métodos tradicionais guiados pela fluoroscopia.⁴⁸⁻⁵⁰

Recorrências

Dois fatores predominantes justificam as recorrências da FA após ablação:

1. Reconexão da condução nas VP: para que as lesões circunferenciais sejam permanentes, deve ocorrer formação de tecido fibroso, usualmente 4 a 8 semanas após a lesão aguda (edema tecidual). Caso a lesão não tenha profundidade suficiente, pode haver tecido viável remanescente após a reabsorção do edema. Basta um pequeno segmento para restabelecer a condução elétrica.

2. Ocorrência de focos independentes, fora das VP: estes ocorrem mais frequentemente, mas não exclusivamente, em formas persistentes de FA ou em pacientes com remodelamento atrial.

A reconexão das VP é facilmente resolvida com novas aplicações de RF nos gaps de condução. A reintervenção geralmente é rápida, fácil e segura. Em FA paroxística, eleva os índices de controle da FA a 95%. Com o uso de cateteres com sensor de contato tecidual, é um fenômeno cada vez mais raro,⁵¹⁻⁵³ pois as lesões de RF tendem a ser mais profundas e permanentes.⁵⁴

Os focos extra-VP representam um substrato atrial mais difuso, sendo necessários o reconhecimento e a ablação extensa, sem os quais não é possível o controle da arritmia.^{33,54,55} Mais comumente, envolvem a parede posterior do AE, o AAE e o seio coronário^{32,54} – estruturas que podem ser também isoladas por aplicações de RF. É possível a manutenção do ritmo sinusal a longo prazo, mesmo se necessário mais de uma intervenção.

Seleção de pacientes e resultados

A seleção de pacientes para ablação por cateter da FA baseia-se atualmente na falência do tratamento clínico (Tabela 2). De acordo com o último consenso de especialistas HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE, de 2017,¹¹ a indicação primária para ablação de FA é a presença de fibrilação atrial paroxística ou persistente sintomática, refratária ou intolerante a pelo menos um fármaco antiarrítmico da classe I ou III. Há sólidas evidências de melhora em parâmetros de qualidade de vida desses pacientes.^{5,56}

Esta técnica pode ser utilizada em pacientes com diversos tipos de cardiopatia (doença arterial coronária, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca) e apresentações clínicas de FA (paroxística, persistente ou de longa duração), porém, os melhores resultados são obtidos nos pacientes com coração estruturalmente normal. No maior estudo randomizado que comparou ablação com tratamento farmacológico (CABANA),⁷ sobrevida livre de recorrência da FA é significativamente melhor (HR 0.53)

Tabela 2 – Indicações para ablação por cateter na fibrilação atrial

FA sintomática, refratária ou intolerante a pelo menos 1 fármaco antiarrítmico (classe I ou III)	
Classe I – A	FA paroxística
Classe IIa – B	FA persistente
Classe IIb – C	FA persistente de longa duração
FA sintomática, antes do início de fármacos antiarrítmicos (Classe I ou III)	
Classe IIa – B	FA paroxística
Classe IIa – C	FA persistente
Classe IIb – C	FA persistente de longa duração
Indicações em populações de pacientes pouco representadas em ensaios clínicos	
Classe IIa – B	Insuficiência cardíaca congestiva Pacientes ≥75 anos de idade Cardiomiopatia hipertrófica Jovens (≤45 anos de idade) Síndrome taqui-bradi
Classe IIa – C	Atletas com FA
Classe IIb – C	FA assintomática

FA: fibrilação atrial.

Artigo de Revisão

Tabela 3 – Ensaios clínicos em ablação de fibrilação atrial

Estudo (ano)	Tipo	Estratégia de ablação	Nº	Follow-up (meses)	Manutenção do ritmo sinusal	p-valor
FA paroxística						
Thermocool AF (2010)	Randomizado ablação RF ou DAA; multicêntrico	IVP CFAE e linhas opcionais	167	12	66%/16%	<0,001
STOP AF (2013)	Randomizado para crioablação ou DAA; multicêntrico	IVP	245	12	70%/7%	<0,001
SMART AF (2014)	Não randomizado; cateter sensor de contato; multicêntrico	IVP CFAE e linhas opcionais	172	12	72,5%/NA	<0,0001
TOCCASTAR (2015)	Randomizado com ou sem cateter sensor de contato; multicêntrico	IVP CFAE, gatilhos e linhas extra-VP opcionais	300	12	67,8%/69,4%	0,0073*
RAAFT-2 (2014)	Randomizado ablação RF ou DAA (primeira linha); multicêntrico	IVP gatilhos extra-VP opcionais	127	24	45%/28%	0,02
MANTRA-PAF (2012)	Randomizado ablação RF ou DAA (primeira linha); multicêntrico	PVI + linha teto linhas mitral e ICT opcionais	294	24	Carga de FA: 13%/19%	—
FIRE and ICE (2016)	Randomizado RF ou crioablação; multicêntrico	IVP	762	12	64,1% (RF)/65,4% (crio)	—
CIRCA DOSE (2019)	Randomizado RF ou crio 4min ou crio 2min; multicêntrico	IVP	346	12	53,9% (RF)/52,2% (crio 4min)/51,7% (crio 2min)	0,87
FA persistente						
TTOP (2014)	Randomizado ablação RF ou DAA / CVE	IVP + CFAE	210	6	56%/26%	<0,001
SARA (2014)	Randomizado ablação RF ou DAA; multicêntrico	IVP CFAE e linhas opcionais	146	12	70%/44%	0,002
STAR AF II (2015)	Randomizado 3 estratégias de ablação RF; multicêntrico	IVP; IVP + CFAE; IVP + Linhas	589	18	59%/49%/46%	0,15
FA paroxística ou persistente						
CABANA (2019)	Randomizado ablação RF ou DAA; multicêntrico	IVP ablação adicional opcional	2204	48,5	69%/50%	—

FA: fibrilação atrial; RF: radiofrequência; DAA: drogas antiarrítmicas; IVP: isolamento das veias pulmonares; CFAE: eletrogramas atriais fracionados complexos; CVE: cardioversão elétrica; *não inferioridade.

nos pacientes ablacionados quando comparados aos que permanecem em uso de múltiplos fármacos antiarrítmicos. Apesar disso, nesse estudo, não foi demonstrada redução em desfechos duros combinados (morte, acidente vascular cerebral [AVC], sangramento grave ou parada cardíaca) na análise *intention to treat*, apesar de haver problemas com grande *crossover* de pacientes para o grupo ablação (27%). Nesse estudo, os subgrupos que mais se beneficiaram foram os mais jovens (<65 anos) e os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

A seleção de pacientes com formas persistente e permanente de FA segue o mesmo raciocínio, porém a

decisão deve ser individualizada de acordo com o tamanho do AE⁵⁷ (que é um importante fator preditor de recorrência) e a duração da FA. FA persistente é uma doença heterogênea, com diferentes graus de fibrose atrial e com influência do sistema nervoso autônomo e outros processos fisiopatológicos ainda mal compreendidos, o que explica os resultados heterogêneos observados com diferentes estratégias de ablação. Essa forma exige uma definição individual do substrato e mecanismos envolvidos.^{58,59}

É importante notar que, mesmo com a estratégia de extensas aplicações de RF descritas, o índice de recidivas e a necessidade de novos procedimentos são maiores.

Na experiência de Natale et al., 60% dos pacientes mantiveram ritmo sinusal sem fármacos após o primeiro procedimento.⁵⁴ Naqueles que foram submetidos a uma segunda intervenção, 80% mantiveram ritmo sinusal. A Tabela 3 sumariza alguns dos principais estudos publicados.

A ablação por cateter é menos eficaz em determinados subgrupos de pacientes,⁶⁰ em que ainda é necessário avançar no conhecimento fisiopatológico: átrios dilatados e fibrosados, FA persistente ou de longa duração, cardiomiopatia hipertrófica, infiltrado amiloide, obesidade e apneia do sono.

O acompanhamento a longo prazo de pacientes submetidos à ablação por cateter mostra que há a possibilidade de recidivas tardias,⁶¹⁻⁶³ na ordem de 7% ao ano nos primeiros 5 anos. Deve-se destacar que a estimativa do real sucesso da ablação é dificultada pelas inconsistências e heterogeneidades nas definições de sucesso e recorrências nos diferentes estudos. Como exemplo, a maior parte dos estudos considera recidiva qualquer arritmia atrial com duração maior que 30 segundos, uma definição claramente com pouco significado clínico. Nesse cenário, a carga de FA deve ser mais valorizada nas pesquisas futuras.

Com a tendência ao isolamento permanente das VP, observa-se mais frequentemente a recorrência por aparecimento de focos extra-VP, que devem ser identificados e ablacionados.^{32,33,54,64} Portanto, é importante manter a vigilância com monitoramento periódico dos pacientes, sendo prudente manter a terapia anticoagulante nos pacientes de mais alto risco que não apresentem contraindicações.

A Tabela 4 resume os cuidados adjuvantes para maximizar a segurança e a eficácia do procedimento.

Situações especiais

Diretrizes internacionais publicadas em 2016 e 2017 e atualizadas em 2019 e 2020 pelas diferentes sociedades internacionais (SBC/HRS/EHRA/ECAS/APHRS/ACC/AHA/ESC/EHRA)^{11-13,15} recomendam de forma quase consensual o tratamento ablativo em situações especiais (Tabela 2):

1) Ablação como primeira escolha:

A crescente segurança e a eficácia permitem que a ablação seja oferecida como terapia de primeira linha para tratamento (antes mesmo do uso de fármacos antiarrítmicos) em algumas situações especiais (atletas, jovens, corações normais).^{65,66} Em pacientes com FA paroxística ou persistente sintomática é indicação Classe IIa. Situações apropriadas para esta estratégia são pacientes com pausas sintomáticas na reversão (síndrome de taquibradi) ou atletas competitivos, que frequentemente tem contraindicação ao uso de fármacos.

2) FA em pacientes com insuficiência cardíaca (IC):

A IC pode predispor um indivíduo à ocorrência de FA através de vários mecanismos, como o aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo ou a dilatação e a fibrose do AE, levando à remodelação estrutural e elétrica do átrio. A FA pode aumentar a mortalidade em pacientes com disfunção ventricular esquerda,⁶⁸ portanto, o tratamento da FA nesse subconjunto de pacientes é de importância crucial,⁶⁹⁻⁷³

dadas as limitações da amiodarona, único medicamento antiarrítmico disponível para esse subgrupo. As mais recentes diretrizes europeias de 2020 referem indicação Classe IIa,¹⁵ com base em estudos comparativos com amiodarona (AATAC)⁶⁹ e na publicação de estudos randomizados como o AMICA⁷⁴ e CASTLE-AF,⁷⁵ este último realizado em pacientes com IC grave (Fração de ejeção média 32%), demonstrando uma redução expressiva na mortalidade ou hospitalização por IC (38%) e na mortalidade cardiovascular (51%). Tais achados sem precedentes confirmam o prognóstico negativo da FA nessa população e abrem uma nova fronteira de indicações para ablação em centros com experiência e infraestrutura adequados. Resultados positivos recentes são animadores, com demonstração de melhora da função ventricular e reversão do remodelamento atrial.⁷⁶

3) FA em idosos:

Há estudos que se concentraram em relatar os resultados da ablação da FA em indivíduos mais velhos. O limite de idade para a definição de idosos variou entre ≥ 70 , 75 ou 80. O número de idosos nesses estudos foi, porém, pequeno, com cinco dos sete estudos inscrevendo menos de 100 pacientes, e os maiores resultados relatados em 261 idosos. Os resultados desses estudos fornecem evidências de que a ablação preenche critérios de segurança e eficácia nessa população,^{77,78} apesar de redução nas taxas de sobrevida livre de FA a cada década de idade (Classe IIa).

4) FA em assintomáticos e redução do risco de AVC:

Ablação da FA (paroxística ou persistente) em pacientes realmente assintomáticos pode ser considerada,⁷⁹ a despeito das poucas evidências de significativa mudança em desfechos “duros” – em particular no risco de fenômenos tromboembólicos/AVC. Deve ser realizada por operador experiente e após uma discussão detalhada dos riscos e benefícios da realização do procedimento (Classe IIb). Há sólidas evidências de redução de hospitalizações⁸⁰ e uso de recursos, com relação custo-benefício favorável.¹⁰ Nesse cenário, deve-se priorizar pacientes com alta probabilidade de sucesso (jovens, FA paroxística, sem remodelamento atrial significativo).

Diversos estudos retrospectivos observacionais apontam para uma significativa redução do risco tromboembólico em pacientes com escore CHADSVASC ≤ 3 submetidos à ablação bem-sucedida,⁸¹⁻⁸⁷ muitos deles reportando até desfechos favoráveis em pacientes que interromperam a terapia anticoagulante. Dados do estudo KP-RHYTHM⁸⁸ comprovando que a o risco de AVC é proporcional à carga de FA em pacientes paroxísticos, independentemente do escore CHADSVASC, e metanálise de estudos randomizados⁸⁹ sugerindo redução de mortalidade e hospitalizações, são compatíveis com a hipótese de redução de risco após uma ablação bem-sucedida.

É preciso ressaltar, porém, que não há evidência direta de estudos randomizados especificamente desenhados para este objetivo; o estudo CABANA⁷ não demonstrou redução em desfechos combinados em uma população heterogênea (FA paroxística e persistente) submetida à ablação versus tratamento medicamentoso. O recém-publicado EAST-AFNET 4⁹⁰ demonstrou significativo benefício em desfechos cardiovasculares com uma estratégia inicial visando ao controle

Artigo de Revisão

do ritmo quando comparado com o controle da frequência cardíaca. Contudo, nesse importante estudo randomizado, apenas 20% dos pacientes foram tratados com ablação.

Por isso, todas as diretrizes atuais recomendam que o tratamento ablativo não tenha como objetivo a suspensão da terapia anticoagulante,¹¹⁻¹⁴ que deve ter sua indicação a partir do risco de base do paciente (usualmente indicada em pacientes com escore CHADSVASC ≥ 2). Todos os pacientes submetidos à ablação devem ficar sob uso de anticoagulantes por período mínimo de 2 meses, independentemente dos fatores de risco, e sua continuação por período indeterminado deve ser individualizada pelo escore de risco.

O estudo OCEAN,⁹¹ em andamento, compara a manutenção da anticoagulação (rivaroxabana) com o ácido acetilsalicílico em pacientes de risco moderado a severo submetidos à ablação e mantendo ritmo sinusal por pelo menos 1 ano após o procedimento. Os resultados devem ajudar a refinar as indicações de anticoagulação a longo prazo pós-ablação.

Complicações

O procedimento de ablação está associado a pequenas taxas de complicações em centros de excelência com grande volume e experiência, sendo as mais graves complicações individualmente menores que 1% nos centros com maior experiência.¹¹ A Tabela 5 resume as principais complicações e suas incidências relatadas na literatura.

É importante estar atento a uma complicação tardia (nas primeiras semanas) relacionadas à lesão esofágica devido à proximidade desse órgão com a parede posterior do AE. Durante a aplicação de energia nessa região, deve-se reduzir a potência e o tempo de aplicação, além do monitoramento da temperatura esofágica luminal (Tabela 4). Uma alternativa já em uso corrente consiste em diversos modos de desvio do trajeto do esôfago, de forma a distanciar-lo do local de aplicação de RF.⁹²⁻⁹⁵ Há relatos de fístulas atrofesofágicas, com elevado índice de mortalidade.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Felizmente, essa complicação tem incidência

estimada ao redor de 0,04%, mas seu reconhecimento precoce pode ser fundamental para evitar um desfecho fatal.^{99,101-103}

Perspectivas futuras

O uso de alta potência de RF com curta duração (*high power short duration*) tem sido advogado como um modo de produzir lesões teciduais de melhor qualidade,^{104,105} além de provocar lesões mais largas e de menor profundidade e, portanto, com menor risco de danos colaterais (especialmente ao esôfago). Essa técnica foi associada a menor tempo de aplicações de RF e de instrumentação do átrio esquerdo e baixos índices de complicações,^{106,107} impulsionando novas investigações de cateteres que possam fazer lesões mais permanentes em poucos segundos de aplicação.¹⁰⁸

Há uma grande expectativa com o desenvolvimento de uma nova modalidade de energia para ablação, denominada “eletroporação”. Diferentemente das energias térmicas (RF, crioterapia, *laser*, ultrassom e micro-ondas), cuja propensão é eliminar todos os tecidos indiscriminadamente, a ablação por campo pulsado ou “eletroporação” é uma modalidade ablativa não térmica, na qual os campos elétricos ultrarrápidos (<1s) são aplicados ao tecido-alvo de forma seletiva, desestabilizando as membranas celulares e culminando em morte celular. Isso é possível, pois os tecidos têm diferentes limiares para necrose. Essa tecnologia é usada para tratar tumores sólidos irredutíveis devido à proximidade de vasos sanguíneos ou nervos, dada a resistência a campos elétricos pulsados.^{109,110} Os cardiomiócitos têm um dos limiares de lesão tecidual mais baixos, podendo, por isso, ser aplicados limitando o dano colateral, como o esôfago¹¹¹ e o nervo frênico.¹¹²

Experiência inicial em pacientes submetidos a isolamento ultrarrápido das VP é bastante promissora, com índices de isolamento permanente nunca antes obtidos (100%).¹¹³ Essa tecnologia tem grande potencial para substituir definitivamente a RF e outras energias térmicas para tratamento da FA por cateter.

Tabela 4 – Estratégias adjuvantes à ablação de fibrilação atrial

Não diretamente relacionado ao procedimento de ablação	
Classe IIa – B	Perda de peso
	Considerar o IMC do paciente na avaliação para procedimento de ablação
	Pesquisar sinais e sintomas de apneia do sono
Classe IIb – C	Tratar apneia do sono
	Interrupção de DAA antes da ablação para melhorar os resultados a longo prazo não é clara
	Uso de DAA durante o período de cicatrização (3 meses) após a ablação para melhorar os resultados não é claro
Redução do risco durante o procedimento de ablação	
Classe I – B	Delineamento preciso da anatomia das VP para evitar ablação no seu interior
Classe I – C	Redução da potência aplicada na parede posterior do AE, próximo ao esôfago
Classe IIa – C	Utilização de um cateter com sensor de temperatura no lúmen esofágico para guiar a titulação da energia aplicada

DAA: drogas antiarrítmicas; IMC: índice de massa corporal; VP: veia pulmonar; AE: átrio esquerdo.

Tabela 5 - Complicações relacionadas à ablação da fibrilação atrial

Complicações	Incidência	Teste diagnóstico
Morte	<0,1% a 0,4%	—
Estenose/oclusão de artéria coronária	<0,1%	Cineangiocoronariografia
Fístula atrioesofágica	0,02% a 0,11%	TC/RM; evitar endoscopia com insuflação de ar
Embolia aérea	<1%	Clínica ou angiografia
Estenose VP	<1%	TC/RM
Síndrome do AE duro	<1,5%	Eco; cateterismo cardíaco
Paralisia permanente do nervo frênico	0% a 0,4%	Raio X do tórax; fluoroscopia; <i>Sniff test</i>
AVC/AIT	0% a 2%	TC/RM; angiografia cerebral
Complicações vasculares	0,2% a 1,5%	Ultrassom vascular; TC
Tamponamento cardíaco	0,2% a 5%	Eco
Pericardite	0% a 5%	Clínica; ECG; Eco
Gastroparesia	0% a 17%	Endoscopia; deglutição de bário; estudo do esvaziamento gástrico

TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; VP: veia pulmonar; AE: átrio esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; ECG: eletrocardiograma.

O estudo ERADICATE-AF,¹¹⁴ recentemente publicado, avaliou o efeito adicional da denervação renal por cateter em 302 pacientes hipertensos submetidos à ablação de FA, randomizados para isolamento das VP simples ou combinado à ablação na artéria renal. Nesse estudo, a adição da denervação resultou em melhor sobrevida livre de FA aos 12 meses (72% vs. 56%). Esses achados certamente necessitam ser replicados em um modelo cego (*sham procedure*) de denervação renal, porém, a modulação do sistema nervoso autônomo é um mecanismo fisiopatológico importante e que deve ser melhor explorado.

Conclusão

A ablação por cateter é o método mais eficaz para controle do ritmo em pacientes com FA, associada à expressiva redução dos sintomas, da carga de FA e das internações hospitalares, com significativa melhora na qualidade de vida. É associada a baixas taxas de complicações quando realizada em centros experientes. Seu papel na redução de eventos tromboembólicos e na mortalidade ainda necessita

de comprovação definitiva em futuros estudos randomizados, apesar desta forte tendência nos dados atualmente disponíveis.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Saad EB, d'Ávila A; Redação do manuscrito: Saad EB.

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

- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339(10): 659-66.
- Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R, Pavia S, Bash D, Beheiry S, et al. Empirical pulmonary vein isolation in patients with chronic atrial fibrillation using a three-dimensional nonfluoroscopic mapping system: long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001; 24(12): 1774-9.
- Kanj MH, Wazni OM, Natale A. How to do circular mapping catheter-guided pulmonary vein antrum isolation: the Cleveland Clinic approach. *Heart Rhythm*. 2006; 3(7): 866-9.
- Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15(11): 1335-40.
- Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321(13): 1275-85.
- Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(16): 1713-23.

Artigo de Revisão

7. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, PooleJE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321(13): 1261-74.
8. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6): 615-23.
9. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303(4): 333-40.
10. Saad EB, Tayar DO, Ribeiro RA, Junqueira SM, Jr., Andrade P, d'Ávila A. Healthcare Utilization and Costs Reduction after Radiofrequency Ablation For Atrial Fibrillation in the Brazilian Private Healthcare System. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(2): 252-7.
11. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10): e275-e444.
12. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019; 140(2):e125-e51.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893-962.
14. 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.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020.
16. Silva MA, Futuro GMC, Mercon 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.
17. Saad EB, Costa IP, Costa RE, Inacio Jr LA, Slater C, Camiletti A, et al. Safety of ablation for atrial fibrillation with therapeutic INR: comparison with transition to low-molecular-weight heparin. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(4): 289-96.
18. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 376(17):1627-36.
19. Arruda M, Mlcochova H, Prasad SK, Kilicaslan F, Saliba W, Patel D, et al. Electrical isolation of the superior vena cava: an adjunctive strategy to pulmonary vein antrum isolation improving the outcome of AF ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18(12):1261-6.
20. Gianni C, Sanchez JE, Mohanty S, Trivedi C, Rocca DG, Al-Ahmad A, et al. Isolation of the superior vena cava from the right atrial posterior wall: a novel ablation approach. *Europace*. 2018; 20(9): e124-e32.
21. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016; 374(23):2235-45.
22. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, Deyell MW, Verma A, Macle L, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019; 140(22):1779-88.
23. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(9):1077-81.
24. Parkash R, Tang AS, Sapp JL, Wells G. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22(7):729-38.
25. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7(5):841-52.
26. Scott PA, Silberbauer J, Murgatroyd FD. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2016; 18(3): 359-67.
27. Romero J, Gianni C, Natale A, Di Biase L. What Is the Appropriate Lesion Set for Ablation in Patients with Persistent Atrial Fibrillation? *Curr Treat Options Cardiovasc. Med* 2017; 19(5): 35.
28. Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, Gianni C, Rocca DG, Biasi L, et al. Long-Term Outcome of Pulmonary Vein Isolation With and Without Focal Impulse and Rotor Modulation Mapping: Insights From a Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11(3): e005789.
29. Hung Y, Lo LW, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Chung FP, et al. Characteristics and long-term catheter ablation outcome in long-standing persistent atrial fibrillation patients with non-pulmonary vein triggers. *Int J Cardiol*. 2017; 241: 205-11.
30. Bai R, Di Biase L, Mohanty P, Trivedi C, Russo AD, Themistoclakis S, et al. Proven isolation of the pulmonary vein antrum with or without left atrial posterior wall isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016; 13(1): 132-40.
31. Pambrun T, Denis A, Duchateau J, Sacher F, Hocini M, Jais P, et al. MARSHALL bundles elimination, Pulmonary veins isolation and Lines completion for Anatomical ablation of persistent atrial fibrillation: MARSHALL-PLAN case series. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019; 30(1): 7-15.
32. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016; 13(2): 374-82.
33. Hayashi K, An Y, Nagashima M, Hiroshima K, Ohe M, Makiyama Y, et al. Importance of nonpulmonary vein foci in catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015; 12(9):1918-24.
34. Kottkamp H, Berg J, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016; 27(1): 22-30.
35. Thiagarajah A, Kadhim K, Lau DH, Emami M, Linz D, Khokhar K, et al. Feasibility, Safety, and Efficacy of Posterior Wall Isolation During Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12(8):e007005.
36. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010; 122(2):109-18.
37. Brooks S, Metzner A, Wohlmuth P, Lin T, Wissner E, Tilz R, et al. Insights into ablation of persistent atrial fibrillation: Lessons from 6-year clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29(2): 257-63.
38. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-22.
39. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, et al. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(18):1929-40.
40. Di Biase L, Mohanty S, Trivedi C, Romero J, Natale V, Briceno D, et al. Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(8): 1019-28.

41. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014; 311(5):498-506.
42. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen AS, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017; 14(1): e3-e40.
43. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG, et al. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm*. 2013; 10(9): 1257-62.
44. Enriquez A, Saenz LC, Rosso R, Silvestry FE, Callans D, Marchlinski FE, et al. Use of Intracardiac Echocardiography in Interventional Cardiology: Working With the Anatomy Rather Than Fighting It. *Circulation*. 2018; 137(21): 2278-94.
45. Saad EB, Costa IP, Camanho LE. Use of intracardiac echocardiography in the electrophysiology laboratory. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(1): e11-7.
46. Friedman DJ, Pokorney SD, Ghanem A, Marcello S, Kalsekar I, Yadalam S, et al. Predictors of Cardiac Perforation With Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020; 6(6): 636-45.
47. Heidbuchel H, Wittkamp FH, Vano E, Ernst S, Schilling R, Picano E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace*. 2014; 16(7): 946-64.
48. Lerman BB, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Cheung JW. Fluoroless catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017; 14(6): 928-34.
49. Razminia M, Willoughby MC, Demo H, Keshmiri H, Wang T, D'Silva O, et al. Fluoroless Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A 5-Year Experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40(4): 425-33.
50. Saad EB, Slater C, Inacio LAO, Jr., Santos GVD, Dias LC, Camanho LEM. Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation and Supraventricular Arrhythmias Without Fluoroscopy Use: Acute Efficacy and Safety. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(6): 1015-26.
51. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(7): 647-56.
52. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque AP, Kautzner J, et al. Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation*. 2015; 132(10): 907-15.
53. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, Wolf M, Philips T, Vandekerckhove Y, et al. Pulmonary Vein Reconnection No Longer Occurs in the Majority of Patients After a Single Pulmonary Vein Isolation Procedure. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5(3): 295-305.
54. Gokoglan Y, Mohanty S, Gunes MF, Trivedi C, Santangeli P, Gianni C, et al. Pulmonary Vein Antrum Isolation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: More Than a Decade of Follow-Up. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9(5):e003660.
55. Della Rocca DG, Mohanty S, Trivedi C, Di Biase L, Natale A. Percutaneous Treatment of Non-paroxysmal Atrial Fibrillation: A Paradigm Shift from Pulmonary Vein to Non-pulmonary Vein Trigger Ablation? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018; 7(4): 256-60.
56. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321(11): 1059-68.
57. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2018; 20(1): 33-42.
58. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Trivedi C, Morris EH, Gianni C, et al. Long-term follow-up of patients with paroxysmal atrial fibrillation and severe left atrial scarring: comparison between pulmonary vein antrum isolation only or pulmonary vein isolation combined with either scar homogenization or trigger ablation. *Europace*. 2017; 19(11): 1790-7.
59. Fochler F, Yamaguchi T, Kheirkahan M, Kholmovski EG, Morris AK, Marrouche NF. Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging Guided Treatment of Post-Atrial Fibrillation Ablation Recurrent Arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12(8): e007174.
60. Al-Khatib SM, Benjamin EJ, Buxton AE, Calkins H, Chung MK, Curtis AB, et al. Research Needs and Priorities for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation*. 2020; 141(6): 482-92.
61. Steinberg JS, Palekar R, Sichrovsky T, Arshad A, Preminger M, Musat D, et al. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014; 11(5): 771-6.
62. Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T, Okubo K, Takahashi Y, Watari Y, et al. Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7(2): 267-73.
63. Tilz RR, Heeger CH, Wick A, Saguner AM, Metzner A, Rillig A, et al. Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11(2): e005250.
64. Lin D, Santangeli P, Zado ES, Bala R, Hutchinson MD, Riley MP, et al. Electrophysiologic findings and long-term outcomes in patients undergoing third or more catheter ablation procedures for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015; 26(4): 371-7.
65. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014; 311(7): 692-700.
66. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace*. 2015; 17(2): 215-21.
67. Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO, Saliba W, Schweikert R, Wexman M, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15(7): 784-9.
68. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005; 26(13): 1303-8.
69. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, LakkiReddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016; 133(17): 1637-44.
70. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7(1): 31-8.
71. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358(25): 2667-77.
72. Lobo TJ, Pachon CT, Pachon JC, Pachon EI, Pachon MZ, Pachon JC, et al. Atrial fibrillation ablation in systolic dysfunction: clinical and echocardiographic outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104(1): 45-52.
73. Scanavacca M, Bocchi EA. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(4): 300-2.

Artigo de Revisão

74. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, et al. Catheter Ablation Versus Best Medical Therapy in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: The Randomized AMICA Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019; 12(12): e007731.
75. 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; 378(5): 417-27.
76. Sugumar H, Prabhu S, Voskoboinik A, Young S, Gutman SJ, Wong JR, et al. Atrial Remodeling Following Catheter Ablation for Atrial Fibrillation-Mediated Cardiomyopathy: Long-Term Follow-Up of CAMERA-MRI Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019; 5(6): 681-8.
77. Nademanee K, Amnuepol M, Lee F, Drew CM, Suwannasri W, Schwab MC, et al. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2015; 12(1): 44-51.
78. Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, Burkhardt JD, Horton R, Bai R, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012; 23(7): 687-93.
79. Kalman JM, Sanders P, Rosso R, Calkins H. Should We Perform Catheter Ablation for Asymptomatic Atrial Fibrillation? *Circulation.* 2017; 136(5): 490-9.
80. Guo J, Nayak HM, Besser SA, Beaser A, Aziz Z, Broman M, et al. Impact of Atrial Fibrillation Ablation on Recurrent Hospitalization: A Nationwide Cohort Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019; 5(3): 330-9.
81. Saad EB, d'Ávila A, Costa IP, Aryana A, Slater C, Costa RE, et al. Very low risk of thromboembolic events in patients undergoing successful catheter ablation of atrial fibrillation with a CHADS2 score ≤ 3 : a long-term outcome study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4(5): 615-21.
82. Proietti R, AlTurki A, Di Biase L, China P, Forleo G, Corrado A, et al. Anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation: An unnecessary evil? A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019; 30(4): 468-78.
83. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jais P, Zado E, Rossillo A, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(8): 735-43.
84. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm.* 2013; 10(9): 1272-7.
85. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22(8): 839-45.
86. Kalbfleisch SJ. Atrial fibrillation ablation, stroke, and mortality: Evaluating the effects of therapy in the era of big data. *Heart Rhythm.* 2017; 14(5): 643-4.
87. Saliba W, Schliamser JE, Lavi I, Barnett-Griness O, Gronich N, Rennert G. Catheter ablation of atrial fibrillation is associated with reduced risk of stroke and mortality: A propensity score-matched analysis. *Heart Rhythm.* 2017; 14(5): 635-42.
88. Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lenane J, Sung SH, et al. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(7): 601-8.
89. Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, Al-Khatib SM, Stavrakis S. Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019; 12(9): e007414.
90. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1; 383(14): 1305-1316.
91. Verma A, Ha ACT, Kirchhof P, Hindricks G, Healey JF, Hill MD, et al. The Optimal Anti-Coagulation for Enhanced-Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (OCEAN) trial. *Am Heart J.* 2018; 197: 124-32.
92. Mateos JC, Mateos EI, Pena TG, Lobo TJ, Mateos JC, Vargas RN, et al. Simplified method for esophagus protection during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation--prospective study of 704 cases. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015; 30(2): 139-47.
93. Bhardwaj R, Naniwadekar A, Whang W, Mittnacht AJ, Palaniswamy C, Koruth JS, et al. Esophageal Deviation During Atrial Fibrillation Ablation: Clinical Experience With a Dedicated Esophageal Balloon Retractor. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4(8): 1020-30.
94. Iwasawa J, Koruth JS, Mittnacht AJ, Tran VN, Palaniswamy C, Sharma D, et al. The impact of mechanical oesophageal deviation on posterior wall pulmonary vein reconnection. *Europace.* 2020; 22(2): 232-9.
95. Palaniswamy C, Koruth JS, Mittnacht AJ, Miller MA, Choudry S, Bhardwaj R, et al. The Extent of Mechanical Esophageal Deviation to Avoid Esophageal Heating During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017; 3(10): 1146-54.
96. Vasconcelos JT, Filho S, Atie J, Maciel W, Souza OF, Saad EB, et al. Atrial-oesophageal fistula following percutaneous radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the risk still persists. *Europace.* 2017; 19(2): 250-8.
97. Calkins H, Natale A, Gomez T, Etlin A, Bishara M. Comparing rates of atrioesophageal fistula with contact force-sensing and non-contact force-sensing catheters: analysis of post-market safety surveillance data. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019.
98. Gunes MF, Gokoglan Y, Biase L, Gianni C, Mohanty S, Horton R, et al. Ablating the Posterior Heart: Cardioesophageal Fistula Complicating Radiofrequency Ablation in the Coronary Sinus. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015; 26(12): 1376-8.
99. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, Biase L, Trivedi C, Bai R, et al. Outcomes of atrioesophageal fistula following catheter ablation of atrial fibrillation treated with surgical repair versus esophageal stenting. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014; 25(6): 579-84.
100. Han HC, Ha FJ, Sanders P, Spencer R, Teh AW, O'Donnell D, et al. Atrioesophageal Fistula: Clinical Presentation, Procedural Characteristics, Diagnostic Investigations, and Treatment Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10(11).
101. Wu TC, Pisani C, Scanavacca MI. Approaches to the Diagnosis and Management of Atrial-Esophageal Fistula After Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2019; 13.
102. Pappone C, Vicedomini G, Santinelli V. Atrio-Esophageal Fistula After AF Ablation: Pathophysiology, Prevention & Treatment. *J Atr Fibrillation.* 2013; 6(3): 860.
103. Kim YG, Shim J, Lee KN, Lim JY, Chung JH, Jung JS, et al. Management of Atrio-esophageal Fistula Induced by Radiofrequency Catheter Ablation in Atrial Fibrillation Patients: a Case Series. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 8202.
104. Bhaskaran A, Chik W, Pouliopoulos J, Nalliah C, Qian P, Barry T, et al. Five seconds of 50-60 W radio frequency atrial ablations were transmural and safe: an in vitro mechanistic assessment and force-controlled in vivo validation. *Europace.* 2017; 19(5): 874-80.
105. Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Govari A, et al. High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation: Biophysical Characterization. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4(4): 467-79.
106. Winkle RA, Moskovitz R, Hardwin Mead R, Engel G, Kong MH, Fleming W, et al. Atrial fibrillation ablation using very short duration 50 W ablations and contact force sensing catheters. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018; 52(1): 1-8.
107. Winkle RA, Mohanty S, Patrawala RA, Mead RH, Kong MH, Engel G, et al. Low complication rates using high power (45-50 W) for short duration for atrial fibrillation ablations. *Heart Rhythm.* 2019; 16(2): 165-9.

108. Reddy VY, Grimaldi M, De Potter T, Vijgen JM, Bulava A, Duytschaever MF, et al. Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019; 5(7): 778-86.
109. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications. *Technol Cancer Res Treat.* 2007; 6(1): 37-48.
110. Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng.* 2005; 33(2): 223-31.
111. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, Brose R, Viswanathan R, Buck ED, et al. Pulsed Field Ablation vs Radiofrequency Ablation: Esophageal Injury in a Novel Porcine Model. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020 Mar;13(3):e008303.
112. Koruth JS, Kuroki K, Iwasawa J, Viswanathan R, Brose R, Buck ED, et al. Endocardial ventricular pulsed field ablation: a proof-of-concept preclinical evaluation. *Europace.* 2020 Mar 1;22(3):434-9.
113. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, Petru J, Funosako M, Cochet H, et al. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(3): 315-26.
114. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, et al. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 323(3): 248-55.



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

Transplante Cardiopulmonar: Quando Indicar?

Cardiopulmonary Transplantation: When to Indicate?

Paulo Manuel Pêgo Fernandes,^{1,2} Gabriela Favaro Faria,² Flávio Pola dos Reis,^{1,2} Luís Gustavo Abdalla,^{1,2} José Eduardo Afonso Junior,¹ Fernando Bacal^{1,2}

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Introdução

O transplante cardiopulmonar (TCP) teve seu auge no final da década de 1980 e início dos anos 1990, com quase 300 transplantes realizados por ano em todo o mundo. Com os avanços no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) e pulmonar, esse número caiu consideravelmente, sendo que, em 2017 foram realizados apenas 62 TCPs em todo o mundo.^{1,2} Existe uma enorme discussão sobre o perfil de pacientes que pode se beneficiar do TCP e o melhor momento em que ele deve ser indicado.

Relato de caso

Relatamos o caso de uma paciente de 46 anos, com diagnóstico de comunicação atrioventricular (CAV), submetida a correção cirúrgica em 2006, que evoluiu com hipertensão pulmonar secundária em pós-operatório tardio. Apresentava antecedentes pessoais como: acidente vascular cerebral em 2014, com hemiplegia à direita, fibrilação atrial crônica e litíase biliar. Referenciada ao serviço de transplante, a paciente foi incluída em lista de espera para o procedimento após discussão multidisciplinar. Evoluiu com necessidade de internação por dispneia e piora da insuficiência cardíaca classe funcional II para IV (de acordo com a New York Heart Association, NYHA). Uma angiotomografia de tórax mostrou tromboembolismo pulmonar crônico (TEPC) das artérias principais e ramos interlobares. Um ecocardiograma transtorácico mostrou disfunção do ventrículo direito (VD) grave com pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 129 mmHg, presença de fluxo bidirecional transeptal, e pelo menos dois orifícios compatíveis com comunicação interatrial (CIA) do tipo *ostium secundum*, medindo 10 mm e 8 mm, respectivamente.

A paciente evoluiu com progressão da disfunção cardíaca e piora do quadro clínico (dispneia aos mínimos esforços,

cianose central), aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP = 153mmHg) e necessidade de uso de inotrópico (milrinone) contínuo. Foi realizada uma ressonância magnética cardíaca, que identificou retorno da CIA (Figura 1) e TEPC na artéria pulmonar direita (Figura 2).

Após discussão na Câmara Técnica da Central Estadual de Transplantes, a paciente foi priorizada na fila do transplante e, após cinco meses de internação, o TCP foi realizado no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). O doador era do sexo masculino, 18 anos, e a causa de morte encefálica tinha sido acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH).

A incisão cirúrgica foi feita por bitoracotomia anterior com esternotomia transversal tipo Clamshell, com instalação da circulação extracorpórea (CEC) por meio da canulação na aorta ascendente e drenagem nas veias cavas superior e inferior. Durante a cardiectomia, os nervos frênicos foram identificados bilateralmente e liberados com margens de segurança.

Durante as pneumonectomias, preservou-se a região do nervo laríngeo recorrente para evitar lesões. O implante do bloco cardiopulmonar iniciou-se pelas anastomoses brônquicas, seguidas da aorta e das veias cavas. O tempo de isquemia do enxerto foi 255 minutos e o tempo de CEC, 195 minutos. Após saída da CEC, a paciente foi submetida a tromboelastograma e coagulograma, corrigido conforme resultado com plaquetas, fibrinogênio e complexo protrombínico, além de dois concentrados de hemácias.

A paciente foi admitida na unidade de terapia intensiva em ventilação mecânica, recebendo 0,5 micro/kg/min de noradrenalina; 0,06 micro/kg/min de vasopressina; 3,7 micro/kg/min de dobutamina. A profilaxia utilizada foi meropenem e vancomicina e, na indução, metilprednisolona e basiliximabe. Para a imunossupressão, utilizamos Tacrolimus, prednisona e micofenolato.

A paciente foi entubada no segundo dia pós-operatório, com relação PO_2/FiO_2 de 400. Nas primeiras 72 horas após o transplante, a paciente apresentou disfunção primária do enxerto I (DPE), apenas pela alteração radiológica, sem repercussão clínica. Permaneceu na unidade de terapia intensiva por quatro dias e recebeu alta hospitalar no 34º dia pós-operatório. Atualmente, está em acompanhamento ambulatorial, referindo boa qualidade de vida.

Palavras-chave

Transplante Coração-Pulmão/tendências; Embolia Pulmonar; Hipertensão Pulmonar; Fibrilação Atrial; Litíase; Acidente Vascular Cerebral.

Correspondência: Paulo Manuel Pêgo Fernandes •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Cardiopneumologia – Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: paulo.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 26/05/2020, revisado em 20/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200536>

Discussão

A International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) reporta que a maior indicação para o TCP continua sendo a hipertensão pulmonar, devido à hipertensão arterial pulmonar idiopática ou secundária a doenças

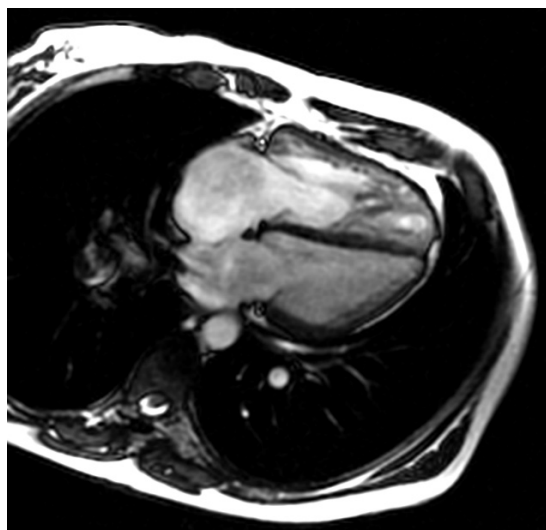


Figura 1 – Ressonância magnética cardíaca mostrando comunicação interatrial.

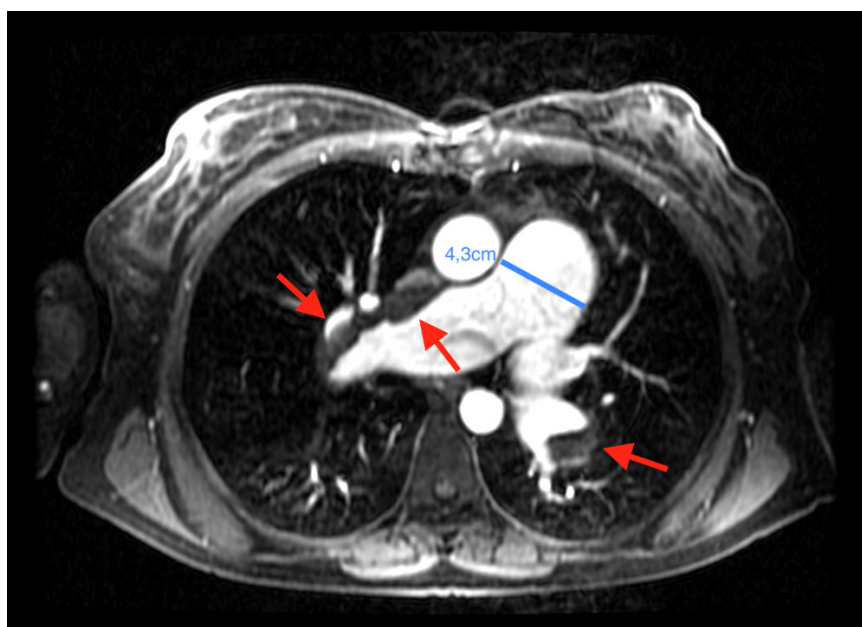


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca evidenciando tromboembolismo na artéria pulmonar direita (seta vermelha) e o aumento do tronco da artéria pulmonar.

cardíacas congênita (como a Síndrome de Eisenmenger), que representa 60% a 70% dos transplantes nas últimas três décadas, seguida da Fibrose Cística com 14,9%.^{3,4}

A opção pelo transplante isolado de coração e pulmão para os pacientes que antigamente seriam tratados com o TCP, bem como os avanços no tratamento da hipertensão pulmonar refletiu na diminuição do número de TCP realizados.

Os exames pré-operatórios devem ser criteriosamente analisados, pois os pacientes que serão indicados e

submetidos ao TCP podem ter comprometimento de outros órgãos, como fígado e rim, além de congestão venosa sistêmica crônica. Outro ponto a ser verificado é se o receptor tem painel imunológico positivo, pois, devido a procedimentos prévios com transfusões, o paciente pode ser sensibilizado.⁵

O manejo pós-operatório do TCP é semelhante ao dos pacientes submetidos ao transplante pulmonar isoladamente. As causas comuns de morte nos primeiros 30 dias são falência

do enxerto, complicações técnicas e infecção. A síndrome de bronquiólite obliterante (BOS) e a disfunção do aloenxerto pulmonar (DEP) continuam sendo as principais causas de mortalidade no primeiro ano.⁶

Há na literatura internacional uma grande discussão sobre a necessidade e a indicação do TCP ou quando recomendar o transplante pulmonar ou cardíaco isoladamente. No Brasil, a 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco aconselha que, em casos de hipertensão pulmonar fixa, o TCP pode ser considerado.⁷ Porém, alguns pontos devem ser levados em consideração: a anatomia, o agravamento da insuficiência ventricular, hipertensão, condições clínicas e hemodinâmicas do paciente e piora da qualidade de vida, índice cardíaco e disfunção renal.⁸

Uma desvantagem do TCP é o uso de um doador para um paciente, enquanto poderiam ser realizados um transplante cardíaco e pulmonar bilateral ou dois unilaterais, em dois ou três pacientes.⁹

Existem muitos pacientes no Brasil que podem se beneficiar do TCP, seja por cardiopatia congênita ou por Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) de qualquer etiologia, em que o acometimento é severo e irreversível.^{10,11}

Conclusão

O TCP deve ser considerado como opção terapêutica para pacientes cuidadosamente selecionados. O momento de indicação para o transplante, antes que a doença se agrave, é de fundamental importância para atingir bons resultados. O manejo desses pacientes requer cuidado complexo e multidisciplinar. Há uma demanda em parte oculta em nossa população que pode se beneficiar desse tipo de transplante.

Referências

1. Webb W R, Howard H S. Cardio-pulmonary Transplantation. Surg Forum. 1957;8:313–7.
2. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-Lung Transplantation: Successful Therapy for Patients with Pulmonary Vascular Disease. N Engl J Med. 1982 Mar 11;306(10):557–64.
3. K. Khush K, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2018;37(10):1155–68.
4. Goldfarb SB, Hayes D, Lewvey BJ, Cherikh WS, Chambers DC, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2018;37(10):1196–206.
5. Brouckaert J, Verleden SE, Verbelen T, Coosemans W, Decaluwé H, De Leyn P, et al. Double-lung versus heart-lung transplantation for precapillary pulmonary arterial hypertension: a 24-year single-center retrospective study. Transpl Int. 2019;37(10):196–206.
6. Toyoda Y, Toyoda Y. Heart-lung transplantation: Adult indications and outcomes. J Thorac Dis. 2014;6(8):1138–42.
7. Bacal F, Marcondes-Braga FC, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, de Souza Brito F, Moura LZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):230–89.
8. Idrees JJ, Pettersson GB. State of the Art of Combined Heart-Lung Transplantation for Advanced Cardiac and Pulmonary Dysfunction. Vol. 18, Current Cardiol Rep. Current Medicine Group LLC 1; 2016. p. 1–9.
9. Le Pavéc J, Hascoët S, Fadel E. Heart-lung transplantation: current indications, prognosis and specific considerations. J Thorac Dis. 2018;26(10):5946–52.
10. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado [cited 2020 May 26];1–89. Available from: www.abto.org.br
11. Pêgo-Fernandes PM. Heart-lung transplantation: a necessity. J Bras Pneumol. 2020 May;46(3):e20190273–e20190273.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes PMP; Obtenção de dados: Reis FP, Abdalla LG; Redação do manuscrito: Faria GF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes PMP, Afonso Junior JE, Bacal F.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein sob o número de protocolo 4.038.465. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.



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

Por que não Pensar na Estimulação Cerebral Não-Invasiva para Controlar a Pressão Arterial?

Why not Think about Non-Invasive Brain Stimulation to Control Blood Pressure?

Fernando Zanela da Silva Arêas¹  e Guilherme Peixoto Tinoco Arêas² 

Universidade Federal do Espírito Santo - Depto Fisioterapia, Programa de pós graduação em Ciências Fisiológicas,¹ Vitória, ES - Brasil

Universidade Federal do Amazonas - Departamento de Fisiologia,² Manaus, AM - Brasil

Em 2007, Ridding e Rothwell¹ perguntaram seu editorial: “Há um futuro para o uso terapêutico da estimulação magnética transcraniana?”, chamando a atenção para a quantidade de estudos e hipóteses sendo construídas em torno da estimulação cerebral não invasiva (ECNI). De fato, na época, o foco do uso da ECNI era nas doenças neurológicas e psiquiátricas. À medida que o entendimento da fisiologia do sistema nervoso sobre o sistema cardiovascular foi ampliado, outras ideias surgiram. Em sua hipótese, Cogiamanian et al.,² chamaram a atenção para a possibilidade de tratamento da hipertensão arterial utilizando ECNI - estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). De 2010 até o presente, muitas perguntas foram respondidas sobre os reais efeitos da ECNI, através de pesquisas experimentais e clínicas.^{3,4} O entendimento que temos hoje dos efeitos fisiológicos que as técnicas de estimulação cerebral têm nas células neuronais e associando isso ao complexo controle neural do sistema cardiovascular, nos perguntamos: existe a possibilidade dessa abordagem eficaz de tratamento da hipertensão arterial sistêmica? Se pensarmos no baixo custo, fácil adesão do paciente, poucos efeitos colaterais, parece-nos razoável a necessidade de estudos que investiguem essa possível abordagem. Há alguns anos, a relação entre os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial e o sistema nervoso central e periférico tem sido mais estudada e pensando nos mecanismos de controle da diminuição e regulação da pressão arterial (PA), várias áreas do cérebro (córtex sensorio-motor, pré-córtex-córtex frontal medial e córtex insular) controlam diversas funções, tais como: modulação da resposta autonômica, mecanismos vasomotores somáticos, variações da PA, entre outras.

Estudos têm demonstrado que a ECNI pode influenciar o comportamento autonômico cardíaco, por meio da variabilidade dos intervalos R do eletrocardiograma, favorecendo o aumento da atividade simpática ou

parassimpática cardíaca dependendo diretamente do estímulo aplicado.⁵ Aparentemente, a estimulação anódica aplicada à área de controle motor aumenta o tônus simpático, enquanto a estimulação anódica no lobo temporal aumenta o tônus parassimpático (córtex insular).^{6,7} Entretanto, pouco foi explorado em resposta à ECNI na atividade simpática arterial. Sabe-se que a PA é controlada pelo débito cardíaco (frequência cardíaca e volume sistólico) e pelo sistema de resistência arterial. A ação central da modulação cardíaca e periférica pelo sistema autônomo através da ECNI pode ser uma viabilidade não farmacológica no controle da PA, com grande plausibilidade. A ação direta na redução da pressão só foi verificada quando a estimulação cerebral profunda foi realizada na região da substância cinzenta periventricular/periaquedutal em humanos.⁸ Porém, em estudos com ETCC realizados em indivíduos normotensos, ela não demonstrou nenhum efeito hipotensor.⁹ Uma luz no fim do túnel para o efeito da ECNI na PA foi verificada com um estudo utilizando ETCC em atletas. Maior hipotensão pós-exercício aeróbio foi encontrada quando a ETCC foi aplicada antes do exercício em atletas, não tendo efeito em indivíduos sedentários.¹⁰ Porém, o efeito de curto, médio e longo prazo da ECNI em indivíduos hipertensos, principalmente por causas idiopáticas, precisa ser melhor verificado.

Sabe-se que pacientes hipertensos apresentam maior tônus simpático cardíaco e vascular.²

Possivelmente, os efeitos cardíacos são mais esperados com a aplicação da ECNI do que os periféricos; portanto, podemos esperar a probabilidade de que a diminuição da resposta simpática em pacientes hipertensos facilite a hipotensão ou melhore o efeito farmacológico e não farmacológico no tratamento clínico.

Diante dessa relação, entre a PA e a atividade cortical, a ECNI parece ser uma ferramenta com bom potencial a ser explorado, pois os efeitos da estimulação cerebral invasiva (estimulação cerebral profunda e estimulação medular) já foram demonstrados com bons resultados no controle da PA.⁸ A redução da PA é vista como uma reação após a estimulação magnética não invasiva. Esta carta chama a atenção para esta hipótese devido aos poucos estudos experimentais e clínicos que testaram esta possibilidade e os estudos clínicos que temos não abordaram de maneira mais incisiva a hipertensão arterial sistêmica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Arêas FZS, Arêas GP.

Palavras-chave

Pressão Arterial, Estimulação Magnética Transcraniana Corrente Contínua, Estimulação Magnética Não Invasiva/métodos.

Correspondência: Fernando Zanela da Silva Arêas •

Centro de ciências da saúde - Universidade Federal do Espírito Santo - Av. Marechal Campos, 1468. CEP 29066-050, Vitória, ES - Brasil
E-mail: fernandozanela@hotmail.com

Artigo recebido em 12/06/2020, revisado em 09/09/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200639>

Carta Científica

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Rev Neurosci*. 2007;8(7):559-67.
2. Cogiamanian F, Brunoni AR, Boggio PS, Fregni F, Ciocca M, Priori A. Non-invasive brain stimulation for the management of arterial hypertension. *Med Hypothes*. 2010;74(2):332-6.
3. Lefaucher JP, Antal A, Aayache S, Benninger D, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):56-92.
4. Lefaucher JP, Aleman A, Baekun C, Jenninger DA, Brunelin D, Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(2):474-528.
5. Makovac E, Thayer JF, Ottaviani C. A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt B):330-41.
6. Clancy JA, Johnson R, Raw R, Deuchars SA, Deuchars J. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over the motor cortex increases sympathetic nerve activity. *Brain Stimulation*. 2014;7(1):97-104.
7. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992;42(9):1727-32.
8. Green AL, Wang S, Owen SL. Deep brain stimulation can regulate arterial blood pressure in awake humans. *Neuroreport* 2005;8(16):1741-5.
9. Vandermeeren Y, Jamart J, Osseman M. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neurosci*. 2010;16(4):11:38.
10. Montenegro RA, Farinatti Pde T, Fontes EB, Soares PP, Cunha FA, Gurgel JL, et al. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett*. 2011;15:497(1):32-6.



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

Corrente de Sobrevivência à COVID-19

COVID-19 Chain of Survival 2020

Sergio Timerman,¹ Helio Penna Guimarães,² Carlos Eduardo Rochitte,^{1,3} Thatiane Facholi Polastri,¹ Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes^{4,5,6}

Universidade de São Paulo Instituto do Coração,¹ São Paulo, SP - Brasil

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

Hospital do Coração,³ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley - Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista,⁴ João Pessoa, PB - Brasil

Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires,⁵ João Pessoa, PB - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁶ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Sumário

O termo Corrente de Sobrevivência fornece uma metáfora útil para os elementos do conceito de atendimento às vítimas da COVID 19. Seus cinco elos são:

- CIÊNCIA – Medicina baseada em evidências (políticas públicas e políticas)
- SENSIBILIZAÇÃO – Sensibilização e conscientização da população
- TREINAMENTO – Treinamento de profissionais de saúde individualmente e em equipe
- ESTRUTURA – Equipamento e estruturação do pré-hospitalar e do hospital no atendimento à COVID-19
- RETOMADA – Retorno do paciente e da equipe

Uma forte Corrente de Sobrevivência pode melhorar as chances de sobrevivência e recuperação para as vítimas da COVID-19.

Realização: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE)

Nota: Essa corrente se presta a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Introdução

Em dezembro de 2019, a Comissão Municipal de Saúde e Saneamento de Wuhan, Província de Hubei, China, relatou um grupo de 27 casos de pneumonia de etiologia desconhecida, sendo 7 graves. Em janeiro de 2020, as autoridades chinesas identificaram um novo vírus da família *Coronaviridae*, então denominado 'novo coronavírus' ou 2019-nCoV e, posteriormente,

Palavras-chave

COVID-19; Coronavírus; Betacoronavírus; Medicina Baseada em Evidência; Sobrevivência; Cuidados Médicos.

Correspondência: Sergio Timerman •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Rua Para, 270 CEP 01243-020, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: timerman@cardiol.br

Artigo recebido em 04/11/2020, revisado em 04/11/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201171>

SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2). A doença do novo coronavírus foi denominada COVID-19.¹ Desde então, a COVID-19 alastrou-se, tendo acometido, até a primeira quinzena de outubro, 35.628.628 indivíduos em todo o mundo, sendo os Estados Unidos e o Brasil o epicentro, com 9.385.506 e 5.566.049 casos, respectivamente. No mesmo período, foram registrados 1.215.756 óbitos e o Brasil permanecia em segundo lugar nesse *ranking*, com 160.496 mortes.²

As medidas de emergência para tratar pacientes com COVID-19 e conter o surto são a principal prioridade em cada um dos países. No entanto, é provável que essas medidas resultem em danos colaterais para pacientes com outras doenças agudas, além de agravar as condições econômicas e sociais da população.

A Corrente de Sobrevivência à COVID-19 refere-se à cadeia de eventos que deve ocorrer em rápida sucessão para maximizar as chances de sobrevivência à doença e de restabelecimento de fluxos de saúde e sociais. Trata-se de uma metáfora simples para demonstrar ao público seu papel vital no controle da COVID-19, bem como o papel dos profissionais da saúde nessa corrente. Sugere que cada elo seja crítico e interdependente e que a corrente de sobrevivência seja forte quando consolidada em todos os seus elos, cuja abordagem efetiva possa ajudar a salvar vidas.

Princípios gerais

Aprendendo com o drama mundial da COVID-19, este artigo aborda os principais aspectos do papel dos técnicos de saúde que, em paralelo com o corpo gerencial e médico, têm respondido às necessidades em constante mudança, proporcionando ambientes de cuidado adequado para os infectados e proteção para outros pacientes e operadores.

Esta explosão pandêmica, de fato, destacou a importância dos sistemas de saúde e hospitais em primeiro lugar e sua gestão constante como parte relevante de toda a governança neste momento dramático e complexo.

Este artigo tem por objetivo criar e descrever detalhadamente os componentes estruturais de uma Corrente de Sobrevivência à COVID-19. As recomendações contidas neste documento são baseadas nas evidências disponíveis no momento da sua elaboração e na opinião de especialistas. O conhecimento em relação à COVID-19 evolui de forma dinâmica e rápida; logo, os protocolos para reintrodução com segurança de atendimentos médicos e de procedimentos invasivos e não invasivos estão em constante evolução e adaptação. Este projeto foi idealizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela Associação Brasileira

Carta Científica

de Medicina de Emergência, como uma fonte de referência para seus associados. As recomendações apresentadas, contudo, não devem ser usadas como única base para a definição de protocolos locais, devendo outras fontes atualizadas ser consideradas à medida que o conhecimento na área evolui.

O mesmo esforço sistemático, organizado e coordenado em uma comunidade continua sendo a recomendação mais forte que podemos fazer para salvar mais pessoas acometidas pela COVID-19. A metáfora dos elos de uma corrente provou ser bem-sucedida em muitos aspectos na ressuscitação cardiopulmonar.^{3,4} A utilização de uma Corrente de Sobrevivência à COVID-19 pode identificar pontos fracos nos 'elos do sistema de atenção e combate à pandemia e assim auxiliar as comunidades a otimizar o tratamento de pacientes críticos acometidos pela COVID-19.

Nesse contexto, todos passam a ser fundamentais e devem trabalhar em harmonia. Principais gestores de saúde, equipes de profissionais de saúde, do serviço técnico, da engenharia clínica, da gestão de risco, da farmácia, entre outros, constituem um sistema, cujo trabalho, à semelhança daquele de uma orquestra, requer gerenciamento dinâmico e operação em campo.

A sobrevivência à forma grave da COVID-19 depende de uma sequência de intervenções críticas. Se uma dessas ações críticas for negligenciada ou atrasada, diminuem as chances de sobrevivência. Usamos o termo Corrente de Sobrevivência para descrever essa sequência. A Corrente de Sobrevivência à COVID-19 possui cinco elos interdependentes, como mostrado na Figura 1.

• **CIÊNCIA: Medicina baseada em evidências (políticas e políticas públicas)** – A cadeia de comando no sistema de saúde e o desafio COVID-19

Um ponto essencial é ocupar espaço no debate público, aproveitando o que a pandemia nos ensina como ocasião para uma avaliação objetiva sobre a governança dos sistemas de saúde. A discussão necessariamente continuará, como deve ser em uma democracia, mas é fundamental que as lições do período dramático sejam aprendidas.

A medicina baseada em evidências consiste no uso explícito e consciencioso das melhores evidências científicas para tomada de decisão no cuidado ao paciente. A medicina baseada em evidências busca unir a experiência do médico, os valores e desejos dos pacientes e a melhor evidência científica disponível.⁵⁻⁷ A pandemia da COVID-19 tem promovido sensíveis repercussões pessoais e políticas no âmbito da sociedade, impactando discussões calorosas e verdadeiros embates no agonismo e antagonismo de novos/velhos fármacos ou tratamentos. Esses cenários, no entanto, jamais modificam a demanda por melhores evidências de ensaios clínicos randomizados especificamente desenhados para determinar as modalidades de tratamento baseadas em evidências para reduzir a propagação dessa doença e prevenir o fardo de surtos futuros.⁵⁻⁷

• SENSIBILIZAÇÃO: Sensibilizar e conscientizar a população

Embora muitas terapias tenham sido sugeridas, até o momento nenhuma opção específica é capaz de tratar a COVID-19 ou agir de forma profilática quanto à infecção por SARS-CoV-2. A única intervenção atualmente viável e comprovada para reduzir a taxa de contágio parece ser o uso de medidas estritas de isolamento social para a população em geral.⁵ Os resultados de revisões sistemáticas e meta-análises apoiam o distanciamento físico de pelo menos 1 metro e fornecem estimativas quantitativas para modelos de rastreamento de contatos. O uso ideal de máscaras faciais, a higienização adequada das mãos e a proteção de contato em face/olhos nos ambientes públicos parecem promover impacto.^{5,6} MacIntyre et al.,⁸ em estudo randomizado comparando o uso de máscaras de tecido com máscaras cirúrgicas em profissionais de saúde, verificaram um número significativamente maior de acometimento respiratório entre os usuários de máscaras de tecido. Estudos e recomendações posteriores,⁸⁻¹² envolvendo simulação aplicada à distribuição populacional e transmissão da COVID-19, demonstraram que o uso contínuo de máscara facial (filtrante de 20-50% do ar exalado) pela população, mesmo assintomática, reduz significativamente a disseminação da COVID-19, com efeitos benéficos independentemente de potenciais grupos



Figura 1 – Corrente de Sobrevivência à COVID-19.

da população associados a maior risco. Tal redução pode ser potencialmente otimizada quando combinada ao distanciamento social. Portanto, é plausível e necessário considerar que todos os indivíduos utilizem máscaras quando expostos a aglomerações e outras situações de alto risco, em especial devido à maior transmissibilidade no período precoce assintomático da doença.

• **TREINAMENTO: Treinamento dos profissionais de saúde (individual e em equipe)**

A interrupção da educação médica permanente estendeu-se muito além de residência médica. O cancelamento de congressos, cursos e simpósios, a redução de equipes clínicas pelo afastamento de profissionais contaminados, a relutância quanto ao deslocamento para treinamentos, os confinamentos, o intenso acúmulo de funções e o aumento da carga de trabalho na pandemia da COVID-19 exigiram a implementação de tecnologias, assim como a adaptação e a ação imediata para minimizar a lacuna educacional.^{13,14}

As teleconferências já haviam sido introduzidas como meio útil de educação continuada muito antes da COVID-19. No entanto, com a pandemia, o uso proeminente dessa tecnologia envolveu estratégias de ensino entre instituições,¹³⁻¹⁸ tornando-se o meio fundamental para a continuidade da educação clínica permanente e provando sua utilidade. Aplicativos diversos e multimídias de reunião virtual permitiram que departamentos clínicos implementassem palestras e sessões clínicas, bem como faculdades de medicina continuassem suas atividades, além de permitir que hospitais/diretórias clínicas continuassem a realizar seus relatórios e discussões de casos.

O ensino médico baseado em simulação manteve-se como estratégia adequada durante a pandemia, com adequações tais quais a redução do número de participantes, implementação de equipamentos de proteção individual e desinfecção de manequins.¹⁹⁻²²

• **ESTRUTURA: Equipamento e estruturação do pré-hospitalar e do hospital no atendimento à COVID-19**

Diante da necessidade imediata de lidar com uma doença nova, a telemedicina propiciou aprendizado interdisciplinar e assistência a distância.²³ Por exemplo, no Brasil, médicos intensivistas e emergencistas puderam atuar em consultorias para o atendimento de pacientes com COVID-19, contribuindo indiretamente para o manejo clínico baseado em evidências.²⁴⁻²⁶ O projeto Tele UTI, executado de forma colaborativa por cinco hospitais privados filantrópicos para atendimento de 2.500 leitos de unidade de terapia intensiva do Sistema Único de Saúde liderado pelo Hospital Israelita Albert Einstein, consiste em visita médica diária aos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva, com ênfase nos casos de síndrome respiratória aguda grave e suspeita de COVID-19.²⁷

• **RETOMADA: Retorno do paciente e da equipe**

O momento da reintrodução dos atendimentos médicos rotineiros e da vida em sociedade deve estar alinhado a políticas sociais e seguir as recomendações das autoridades competentes. É essencial que a comunidade médica e a sociedade permaneçam vigilantes e atentas a novas evidências e possíveis novos surtos.²⁶

As seguintes medidas são indispensáveis: adequação da estrutura física com o objetivo de garantir distanciamento físico, através de demarcações sinalizadas no chão associadas à utilização

de barreiras físicas no ambiente, como painéis de acrílico ou vidro; disponibilização do álcool em gel; sinalizações, como cartazes, placas e pôsteres, em locais estratégicos com informações sobre higienização das mãos, etiqueta da tosse e principais sinais e sintomas da COVID-19;²⁶⁻²⁹ e, fundamentalmente, o retorno da economia e a adequação social ao 'novo hoje'.

Rumo ao pós-COVID-19: Lições e desafios para hospitais e infraestruturas de saúde

Há evidências de possíveis repetições de ataques virais em um futuro próximo. A prevenção e a preparação são essenciais, especialmente para o setor da saúde.

Conclusão

A primeira lição é que este dramático período que vivemos exige coragem para mudar: quem trabalha na área da saúde tem que repensar os modelos arquitetônicos. Os técnicos fizeram milagres ao adaptar os hospitais atuais para atender drasticamente às novas necessidades e, no futuro, devem ser incluídos nos processos de planejamento e *design*. A governança dos sistemas de saúde tem que considerar a necessidade de menos fragmentação, de forte coordenação nacional. Há que se levar em conta que neste momento temos que caminhar de forma sustentável, tendo como metas a prevenção e a preparação, além de um desenvolvimento econômico focado no respeito às pessoas, à comunidade e ao meio ambiente. Assim, devemos nos lembrar da fala de Maquiavel e aproveitar uma crise dramática.

O conceito da Corrente de Sobrevivência à COVID-19 ressalta vários princípios importantes e, se qualquer elo da cadeia for inadequado, as taxas de sobrevivência serão baixas. A fraqueza nos componentes do sistema é a principal explicação para a variabilidade nas taxas de sobrevivência.

Embora todos os elos devam ser fortes, sempre surge a pergunta inevitável: qual o mais importante? Certamente o reconhecimento da emergência e o início da cadeia são essenciais e, se ninguém reconhecer a emergência e começar a agir, a sobrevivência será baixa.

Como a 'Estrutura' é a única intervenção 'suficiente', ou seja, é o elo que trata a COVID-19, é frequentemente proclamado como 'o fator mais importante na determinação da sobrevivência'. A eficácia não pode ser identificada examinando um elo individual, pois todo o sistema deve ser avaliado. A verdade, no entanto, é ainda mais satisfatória e mais condizente com o conceito de Corrente de Sobrevivência, em que cada elo é importante.

Uma forte Corrente de Sobrevivência pode melhorar as chances de sobrevivência e recuperação das vítimas de COVID-19.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Timerman S; Redação do manuscrito: Timerman S, Guimarães HP, Rochitte CE, Polastri TF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Timerman S, Guimarães HP, Rochitte CE, Polastri TF, Lopes MACQ.

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. Jimenez AJ, Garcia DE. Recomendaciones de Actuación frente a casos de infección por El nuevo coronavirus (SARS-COV-2). In: Guimarães HP, Lobo SMA, Shubert DU, Dal-Pizzol F. Recomendações em Medicina de Emergência e Medicina Intensiva para o atendimento a COVID-19. São Paulo: Editora dos Editores; 2020, p.269-320.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). [Acesso em 04 dezembro 2020] Disponível em : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Gullo A. Cardiac arrest, chain of survival and Utstein style Eur J Anaesthesiol. 2002 Sep; 19(9): 624-33.
4. Iwami T, Nichol G, Hiraide A, Hayashi Y, Nishiuchi T, Kajino K, et al. Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. Circulation. 2009 Feb 10; 119(5):728-34
5. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? Lancet 2020; 395: 1225-8.
6. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020 May 13: 10.1111.
7. Malay SD. COVID-19, Pandemic, and Social Distancing J Foot Ankle Surg. 2020 May-June; 59(3): 447-8.
8. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, Tham DC, Hlen ND. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. BMJ Open. 2015;5(4):e006577.
9. Chu DK, Akl AE, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2020 Jun 27;395(10242):1973-87
10. Eikenberry SE, Mancuso M, Iboi E, Phan T, Eikenberry K, Kuang Y, et al. To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the Covid-19 pandemic. Infect Dis Model. 2020;5:293-308.
11. Mahase E. Covid-19: What is the evidence for cloth masks?. BMJ, 2020;369:m1422.
12. Javid B, Weekes MP, Matheson NJ. Covid-19: should the public wear face masks?. BMJ, 2020;369:m1442.
13. Dedeilia A, Sotiropoulos MG, Hanrahan JG, Deep J, Dedeilias P, Sideris M. Medical and Surgical Education Challenges and Innovations in the COVID-19 Era: A Systematic Review. In Vivo. 2020 Jun;34(3 Suppl):1603-11.
14. Tomlinson J, Shaw T, Munro A, Johnson R, Madden DL, Phillips R, et al. How does tele-learning compare with other forms of education delivery? A systematic review of tele-learning educational outcomes for health professionals. N S W Public Health Bull. 2013;24:70-5.
15. Spitzer RF, Kives S, Ornstein M, Caccia N, Stephens D, Flood C, et al. Videoconferencing for resident teaching of subspecialty topics: the pediatric and adolescent gynecology experience at the Hospital for Sick Children. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2008;21(6):343-6.
16. Stokes DC: Senior medical students in the COVID-19 response: An opportunity to be proactive. Acad Emerg Med. 2020; 27(4):343-5.
17. Rakowsky S, Flashner BM, Doolin J, Reese Z, Shpilsky J, Yang S, et al. Five Questions for residency leadership in the time of COVID-19: Reflections of chief medical residents from an internal medicine program. Acad Med. 2020;95(8):1152-4.
18. Kogan M, Klein SE, Hannon CP, Nolte MT: Orthopaedic education during the COVID-19 pandemic. J Am Acad Orthop Surg. 2020;323(21):2131-2.
19. Rose S: Medical Student Education in the Time of COVID-19. JAMA, 2020 323(21):2131-2.
20. Mian A, Khan S: Medical education during pandemics: a UK perspective. BMC Med 18(1):100.
21. Brandão CFS, Vaccarezza G, Bizario JCS, Goes AFT. Clinical simulation strategies for knowledge integration relating to initial critical recognition and management of COVID-19 for use within continuing education and health related academia in Brazil: a descriptive study. Sao Paulo Med. J., 138(5):385-92.
22. Deng A, Wang JJ, Tsui BCH. Keeping trainees safe in a pandemic: the evolving role of medical simulation training. Can J Anaesth. 2020;67(9):1292-3.
23. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(18):1679-81.
24. Guimarães HP, Couto TB, Corrêa TD, Rodrigues RR, Timerman S, Garrido AP, et al. Cardiorespiratory arrest care in critically patients with suspected or confirmed infection by COVID-19: recommendations and training. Einstein (São Paulo); 2020 agosto 2020 (in press).
25. Carvalho CRR, Scudeller PG, Rabello G, Gutierrez MA, Jatene FB. Use of telemedicine to combat the COVID-19 pandemic in Brazil. Clinics. 2020;75:e2217
26. Hospitais Proadi-SUS. Tele UTI. [Acesso em 2020 16 agosto] Disponível em: <https://hospitais.proadi-sus.org.br/covid19/conheca-as-iniciativas-da-forca-tarefa/12/tele-uti>
27. Lockhart SL, Naidu JJ, Badh CS, Duggan LV. Simulation as a tool for assessing and evolving your current personal protective equipment: lessons learned during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Can J Anesth. 2020; 67(7):895-6.
28. Bittencourt MS, Generoso G, Melo PHMC, Bittencourt DP, Miranda EJFP, Mesquita ET, et al. Protocolo de reconexão dos serviços de cardiologia com os pacientes durante a pandemia de COVID-19: Posicionamento – Protocolo de reconexão dos serviços de cardiologia com os pacientes durante a pandemia de COVID-19 – 2020. [Acesso em 2020 03 Outubro]. Disponível em: <https://www.portal.cardiol.br/post/protocolo-de-reconex%C3%A3o-dos-servi%C3%A7os-decardiologia-com-os-pacientes-durante-a-pandemia-de-covid-19>
29. Timerman S, Starbelli TMV, Faccioli T, Kalil RK. Atlantica Hotels Safe & Clean Protocol e Chancela InCor. [Accessed in 2020 Oct 20] Available from: <https://www.atlanticahotels.com.br/comunicado-covid-19/>



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

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC

Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF

Edimar Alcides Bocchi,¹ Andréa Biolo,^{2,3,4} Lidia Zytynski Moura,⁵ José Albuquerque Figueiredo Neto,⁶ Carlos Eduardo Lucena Montenegro,⁷ Denilson Campos de Albuquerque^{8,9}

Clínica de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração (Incor) da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

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

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),³ Porto Alegre, RS - Brasil

Serviço de Cardiologia do Hospital Moinhos de Vento,⁴ Porto Alegre, RS - Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,⁵ Curitiba, PR - Brasil

Universidade Federal do Maranhão,⁶ São Luís, MA - Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE/UPE),⁷ Pernambuco, RE - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁸ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino,⁹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Carta científica referente ao Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca – DEIC/SBC

Possíveis mecanismos de ação

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) inibem a reabsorção da glicose no túbulo contorcido proximal, resultando em glicosúria e redução dos níveis glicêmicos. Entretanto, esse efeito não parece explicar os benefícios dos iSGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca (IC).^{1,2}

Seu benefício também parece não ser diretamente relacionado ao efeito nos fatores de risco cardiovasculares clássicos [hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito (DM), dislipidemia], uma vez que a redução de desfechos no estudo EMPA-REG não foi dependente do perfil metabólico/hemodinâmico basal dos pacientes ou de sua variação ao longo do estudo.³

Entre os mecanismos mais aceitos para explicar o modo de ação dos iSGLT2 na IC, estão a melhora na tensão parietal do ventrículo esquerdo secundário à diminuição da pré (efeito da natriurese e diurese osmótica) e pós-carga (melhora na função endotelial e redução da pressão arterial).^{4,6} Mecanismos metabólicos incluem a melhora no metabolismo e bioenergética do cardiomiócito (maior cetogênese e aumento da oferta de β -hidroxibutirato),⁷ inibição da bomba sódio-hidrogênio miocárdica (o que leva a maior concentração de cálcio na mitocôndria),⁸ redução da necrose e fibrose cardíacas (inibição da síntese de colágeno)⁹ e alterações na produção de citocinas e no tecido gorduroso epicárdico.¹⁰

Entretanto, ainda existem dúvidas sobre a real contribuição desses mecanismos.

Os benefícios são observados com e sem DM, colocando em dúvida o papel da cetogênese.

O efeito diurético dos iSGLT2 não foi observado no DAPA-HF (seja potencializando diuréticos ou reduzindo níveis de peptídeos natriuréticos).¹¹ Dessa forma, o melhor conhecimento dos principais mecanismos ainda depende de estudos em modelos experimentais e de outros em andamento, como EMPEROR-preserved, EMPA-HEART e DELIVER.

Os possíveis mecanismos de ação dessa classe terapêutica estão sintetizados na Figura 1.

Novas evidências na prevenção de IC

Em 2015, foi publicado o primeiro grande estudo dessa classe terapêutica (EMPA-REG OUTCOME),¹² que avaliou a empagliflozina em pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida e recebendo tratamento usual. Entre os pacientes que receberam empagliflozina, houve redução significativa dos principais eventos cardiovasculares adversos [MACE = morte cardiovascular (CV), infarto do miocárdio (IM) não fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não fatal] [hazard ratio (HR): 0,86; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,74-0,99], e uma surpreendente redução de hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC) (HR:0,65; IC 95%: 0,50-0,85). O CANVAS-Program,¹³ publicado em 2017, avaliou a canagliflozina em pacientes com DM2 com alto risco para eventos cardiovasculares e recebendo tratamento usual. Houve redução para o desfecho primário combinado (MACE = morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal) e redução de HIC de 33% (HR= 0,67; IC 95%: 0,52-0,87) bem como dos eventos renais combinados.

O estudo DECLARE-TIMI 58¹⁴ avaliou a dapagliflozina em pacientes com DM2 e doença aterosclerótica estabelecida ou múltiplos fatores de risco para doença aterosclerótica e recebendo tratamento usual. Não houve redução no desfecho primário combinado (MACE = morte CV, IM ou AVC). Foi observada redução para o desfecho combinado de mortalidade cardiovascular e HIC de 17%, e uma redução de 27% (HR: 0,73; IC 95%: 0,61-0,88) para HIC. Mais recentemente o estudo Vertis-CV¹⁵ avaliou a ertugliflozina (ainda não comercializada no Brasil) em pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida e recebendo tratamento usual. Não houve redução no desfecho primário combinado (MACE = morte CV, IM ou AVC). Foi observada, no entanto, redução de 30% na HIC.

Palavras-chave

insuficiência cardíaca; iSGLT2.

Correspondência: Edimar Alcides Bocchi •

Rua Dr. Melo Alves, 690, 4º andar. CEP 01417-010, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: dclledimar@incor.usp.br

Artigo recebido em 12/01/2021, revisado em 25/01/2021, aceito em 25/01/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210031>

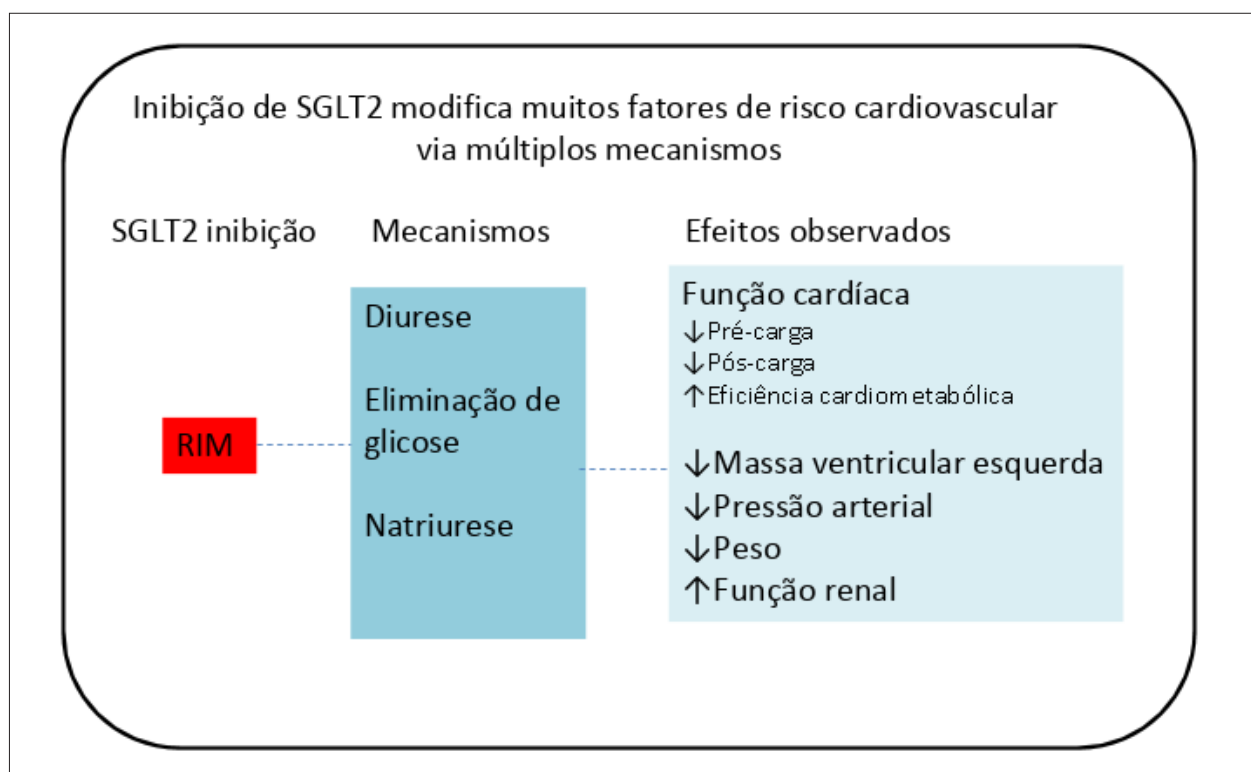


Figura 1 – Mecanismos de ação do iSGLT2. iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2.

Tomados em conjunto, os dados disponíveis demonstram a eficácia dos inibidores da SGLT2 na redução da incidência por IC em grupos de pacientes com DM2.

A avaliação de outros desfechos isoladamente evidenciou benefícios para o grupo que recebeu o medicamento. O HR foi de 0,73 (IC 95%: 0,61-0,88) para hospitalização por IC; HR de 0,83 (IC 95%: 0,73-0,95) para desfecho combinado de mortalidade CV e HIC; e HR de 0,53 (IC 95%: 0,43-0,66) para insuficiência ou mortalidade renal.

Os resultados para o desfecho primário combinado (MACE = morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal) apontaram HR de 0,86 (IC 95%: 0,74-0,99).

Novas evidências no tratamento da IC em pacientes com e sem DM

Prevenção de IC no diabético

A IC é sabidamente a segunda causa de doença cardiovascular no DM2. A prevalência de IC é de 9 a 22%, o que representa quatro vezes a prevalência na população geral, sendo em geral maior no sexo feminino (redução de risco relativo (RRR) 1,95 vs 1,75).¹⁶ Dados recentes sugerem que o índice de massa corporal possui impacto maior no desenvolvimento de IC nos pacientes DM2 do que hemoglobina glicada por si só, diferente do desfecho IM/AVC.¹⁶

Assim sendo, os diferentes mecanismos das drogas hipoglicemiantes precisam ser considerados nesse desfecho de forma geral, e não apenas o controle glicêmico.¹⁷

Os inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) se mostraram neutros como classe em todos os aspectos da doença cardiovascular. Os agonistas do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP1) como uma classe reduziram risco de doença cardiovascular aterosclerótica (redução de IM e/ou AVC).¹⁸

No entanto, foram os inibidores da SGLT2 que mostraram um benefício definitivo na redução da hospitalização por IC.¹⁹ Recentemente, o estudo DAPA-HF e EMPEROR-Reduced demonstraram em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida ampliação dos benefícios não somente nos diabéticos, como também em não diabéticos. Nesses estudos, foram encontradas redução de internações por IC, bem como redução de mortalidade cardiovascular com uso dos iSGLT2 como terapia de adição ao tratamento farmacológico otimizado para IC.¹⁹

Assim, a metanálise de combinações demonstrou que um potencial regime ideal de tratamento com redução de desfechos CV e IC poderia ser a combinação de GLP1-a e SGLT2-i em um histórico de terapia com metformina.^{17,19}

iSGLT2 na IC - quais, para quem e em que momento

O iSGLT2 (ertugliflozin) no estudo VERTIS CV reduziu hospitalização por IC em pacientes diabéticos com doença vascular por aterosclerose.¹⁵ O iSGLT2 (empagliflozina) no estudo EMPEROR-Reduced reduziu o desfecho primário combinado de hospitalização por IC/morte CV; os desfechos secundários de hospitalização por IC e declínio da função renal; melhorou qualidade de vida, reduziu a hemoglobina glicada e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP).²⁰

A dapagliflozina, no estudo DAPA-HF, reduziu o desfecho combinado de hospitalização/visita urgente por IC e morte CV; os desfechos secundários de morte cardiovascular/HIC, total de HIC/morte CV; e morte de qualquer causa e melhorou qualidade de vida.²¹ Da mesma maneira, a dapagliflozina no estudo DECLARE-TIMI reduziu evento renal¹⁴ e, no DAPA-CKD, reduziu o risco de sustentado declínio da função renal em pacientes com doença renal crônica, diabético ou não.⁷ Uma subanálise do estudo DAPA-HF demonstrou redução da progressão da função renal em pacientes com IC;⁸ uma análise preespecificada do EMPA-REG OUTCOME demonstrou que o iSGLT2 (empagliflozina) reduziu progressão da piora da função renal em diabéticos.³ No estudo CREDENCE, a canagliflozina reduziu a progressão da piora da função renal.²²

A Figura 2 sintetiza os benefícios inquestionáveis na redução de hospitalização nos principais estudos.

A última Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca da SBC, coordenada pelo Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC), foi publicada em 2018 e pouco conhecimento havia sobre o papel dos iSGLT2 no manuseio terapêutico da IC.²³ Foi consenso no DEIC que era chegado o momento de revisita-la. Para tanto, foram realizadas reuniões preparatórias, divisões de tópicos entre os diversos colaboradores e uma reunião virtual por conta da pandemia do COVID-19 que ocorreu em 04 de dezembro de 2020. Essa reunião teve a participação de ilustres especialistas na área de IC, atualizando, opinando e incluindo novas opções terapêuticas. Os iSGLT2 foram incorporados ao manuseio terapêutico da IC reunidos em uma tabela única que está sendo publicada dentro em breve.

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 Lucena 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, Silvia Marinho Martins, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Víctor Sarli Issa.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bocchi EA, Biolo A, Moura LZ, Figueiredo Neto JA, Montenegro CEL, Albuquerque DC

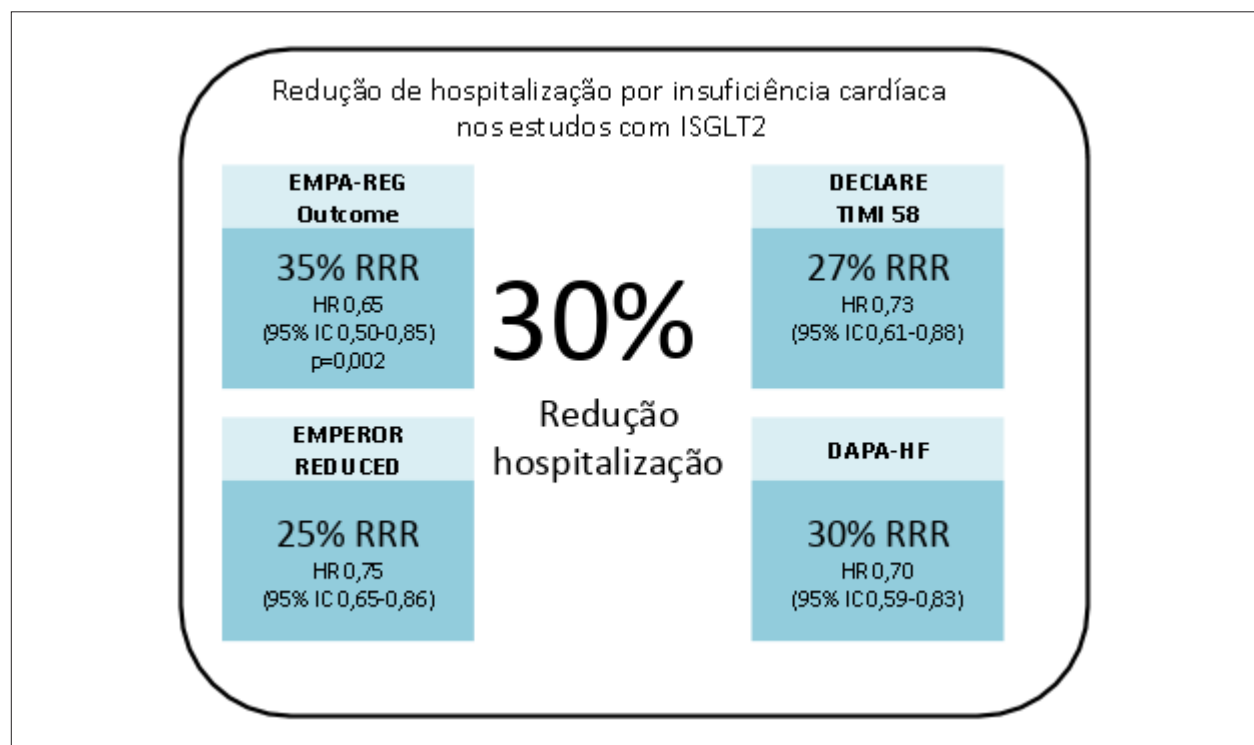


Figura 2 - Redução de hospitalização por insuficiência cardíaca nos estudos com iSGLT2. iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2; RRR: Redução do Risco Relativo; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

Potencial conflito de interesses

Dr. Edimar Bocchi - Honorário de consultoria/palestra: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca. Verba de pesquisa: Astra Zeneca. Projetos de pesquisa: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca.

Dra. Lidia Zytynski Moura – Palestrante e do conselho consultivo da empresa Astra Zeneca.

Dr. Carlos Eduardo Lucena Montenegro – Palestrante da Astra Zeneca.

Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto - Palestrante da Astra Zeneca.

Dr. Denilson Campos de Albuquerque – Pesquisador estudo Emperor. Conselho consultivo e palestra para Boehringer Ingelheim e Astra Zeneca.

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. Verna, S., McMurray, J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 2018.
2. Lopaschuk, GD and Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*, 2020; 5(6):632-644.
3. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*, 2019; 139(11): 1384-1395.
4. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE et al (2018) Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 137:119-129.
5. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI (2017) The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2:939-940.
6. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL et al. (2016) SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 59:1333-1339.
7. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E (2016) CV protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a "Thrifty Substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 39:1108-1114.
8. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017; 60:568-573.
9. Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure from molecules to man (part II). *Cardiovasc Pathol* 2005;14: 49-60.
10. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(6):1361-1366.
11. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):129.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
15. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. VERTIS C Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
16. Ohkuma T, Komorita Y, Peters, SAE. et al. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia* 62, 1550-1560 (2019).
17. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-644. doi:10.1056/NEJMoa1800256
18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
19. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:8-16. doi:10.1016/j.diabres.2019.02.014
20. Packer M, Anker SD, Butler J, Bocchi E et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
23. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Sep;111(3):436-539



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

Os Desafios da Insuficiência Cardíaca Ontem, Hoje e Amanhã, e os 20 Anos do DEIC

The Challenges of Heart Failure Yesterday, Today and Tomorrow and the 20 Years of DEIC

Evandro Tinoco Mesquita,¹ Ana Paula Mendes,¹ Lidia Moura,² José Albuquerque de Figueiredo Neto,³ Fabiana G. Marcondes-Braga,⁴ Fernando Bacal,⁴ Maria da Consolação Vieira Moreira,⁵ Nadine Oliveira Clausell⁶

Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antônio Pedro,¹ Niterói, RJ - Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,² Curitiba, PR - Brasil

Universidade Federal do Maranhão,³ São Luís, MA - Brasil

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Medicina,⁵ Belo Horizonte, MG - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serviço de Cardiologia,⁶ Porto Alegre, RS - Brasil

O Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC), da Sociedade Brasileira de Cardiologia, completou 20 anos de existência em 2020 e representa um robusto legado nas áreas de atividades científicas e associativismo da cardiologia brasileira.

Sua construção representou um marco importante no enfrentamento da insuficiência cardíaca (IC), uma complexa síndrome clínica progressiva e frequentemente fatal. A IC deve ser abordada de forma multidisciplinar, apoiada na ciência translacional e nas boas práticas (diretrizes e protocolos clínicos), envolvendo pacientes, famílias, cuidadores, gestores e toda a sociedade, tendo em vista seus impactos sociais no Brasil e no mundo.

Com o envelhecimento populacional e o aumento da sobrevida dos pacientes com doenças cardiovasculares, a prevalência de IC está aumentando globalmente, com uma estimativa de 26 milhões de pessoas acometidas no mundo, além de milhares de casos não diagnosticados.¹ A IC é causa líder de hospitalização no mundo, e isso resulta em uma sobrecarga em todos os níveis de cuidado. Estima-se que a IC afeta aproximadamente 2,5 milhões de pessoas no Brasil, e um estudo recente revelou o seu impacto financeiro no país, com um gasto estimado de R\$ 22,1 milhões/6,8 milhões de dólares no ano de 2015.² Além disso, o estudo mostrou uma substancial perda de bem-estar; dos 521.941 de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, ajustados para comorbidades, há 270.806 de anos de vida saudável perdidos em virtude de incapacidade e 251.941 de anos de vida perdidos em decorrência de morte prematura.

O DEIC foi idealizado a partir da liderança da professora Maria da Consolação Vieira Moreira e teve o apoio do professor

Gilson Soares Feitosa, na ocasião, presidente da Sociedade Brasileira de Cardiologia (1999-2001), mobilizando líderes de todo o Brasil, com destaque para o professor Edimar Alcides Bocchi, levando à formação do Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca (GEIC) no ano de 2000. Em 6 de julho de 2001, sob a presidência da professora Maria da Consolação, foi realizado, em Belo Horizonte-MG, o I Simpósio Brasileiro de Insuficiência Cardíaca, por ocasião do XII Congresso da Sociedade Mineira de Cardiologia (Quadro 1).

Com uma trajetória de sucesso, construída por líderes da IC do país, devido ao crescimento do número de associados e relevância na produtividade científica, o GEIC foi se transformando paulatinamente no DEIC, finalmente criado em 2011, na gestão do professor Fernando Bacal. Esse fato importante ocorreu durante o X Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – ao comemorar 11 anos da fundação do GEIC, na cidade de Belo Horizonte-MG (Quadro 1).

Desde sua criação, são realizados, anualmente, congressos de elevada qualidade científica, com intercâmbio internacional e que proporcionam à comunidade médica brasileira aprimoramento do estado da arte do cuidado multidisciplinar e tratamento da IC. Nos últimos congressos, temos tido mais de 1.000 inscritos e cerca de 200 temas livres têm sido apresentados, possibilitando trocas de experiências com especialistas de várias localidades e nomes de referência, do Brasil e do mundo. Em 2020, devido aos impactos da pandemia do novo coronavírus, o DEIC, de forma revolucionária, realizou um congresso virtual – Heart Failure Summit Brazil 2020 –, com a proposta de apresentar e debater os principais avanços que, nos últimos 12 meses, transformaram a IC e serão motivos para mudanças na nossa Diretriz de IC prevista para ser lançada no primeiro semestre de 2021 (Quadro 2).

Cumprindo seu papel científico, o DEIC tem seu importante projeto de Diretrizes e Atualizações, com o objetivo de demonstrar estratégias e propor recomendações baseadas em evidências. A primeira Diretriz de IC, na forma de um consenso, foi publicada em 1992, em uma fase antes da formação do DEIC, realizada em São Paulo sob a coordenação do estimado mestre Dr. Michel Batlouni (Quadro 3).

Destaca-se, aqui, a publicação em 2014, do I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares – BREATHE, organizado pelo Professor Denilson Campos de Albuquerque, projeto que traçou um panorama da IC em pacientes hospitalizados nas diversas

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/tendências; Envelhecimento da População; Hospitalização; Pesquisa Médica Translacional; Diretrizes; Produção Científica.

Correspondência: Evandro Tinoco Mesquita •

Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antônio Pedro - R. Marquês de Paraná, 303. CEP 24033-900, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: etmesquita@gmail.com

Artigo recebido em 10/11/2020, revisado em 19/11/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201200>

Carta Científica

regiões do país, identificando a aderência da incorporação de métodos diagnósticos e intervenções terapêuticas. Atualmente, está em curso o Registro Brasileiro da Síndrome de Takotsubo, liderado pelo professor Marcelo Westerlund Montera.

O DEIC tem, de forma contemporânea, ampliado sua abrangência técnico-científica, atuando na IC crônica, na IC aguda (sala de emergência/unidade cardiointensiva), na IC avançada (transplante cardíaco/suporte circulatório mecânico), na IC na criança e adolescente e também nas miocardiopatias. Na área das miocardiopatias tivemos o pioneirismo dos professores Marco Aurélio Dias, Francisco Manes Albanesi, Raul Carlos Pareto Junior, Antonio Carlos Pereira Barreto e Charles Mady, que contribuíram para a formação de líderes na IC.

Nos últimos 5 anos, foram criados em importantes áreas temáticas os grupos de estudo: Grupo de Estudos de Transplante Cardíaco e Assistência Circulatória Mecânica (GETAC), Grupo de Estudos de IC na Criança e em Adultos Portadores de Cardiopatia Congênita (GEICPED) e Grupo de Estudos em Miocardiopatias (GEMIC). Dessa forma, estamos nos organizando dentro da moderna visão de construir um ecossistema para colaboração e cooperação inter e multidisciplinar em diferentes subáreas, o que tem sido uma tendência nas sociedades internacionais de IC: HFA-ESC – [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/Heart-Failure-Association-of-the-ESC-\(HFA\)](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/Heart-Failure-Association-of-the-ESC-(HFA)) – e HFSA (<https://hfsa.org/>). (Quadro 4)

Em 2004, foi idealizado o GEIC Jovem, buscando incentivar o desenvolvimento científico e associativo dos jovens cardiologistas interessados na IC. A primeira reunião realizada no Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca em Salvador (2004), desde então, vem se transformando a cada ano e agregando novas lideranças, e agora trazendo como foco a inovação e o empreendedorismo aos nossos congressistas.

Reafirmando seu papel social, com ações comunitárias e em políticas de saúde, durante o 73º Congresso Brasileiro de Cardiologia (2018), o presidente do DEIC, Salvador Rassi, e o diretor científico, Evandro Tinoco Mesquita, oficializaram o Dia Nacional de Alerta contra a Insuficiência Cardíaca,³ comemorado no dia 9 de julho. A data foi escolhida por ser o dia do nascimento de Carlos Chagas, o nosso patrono. Esse primeiro “cardiologista moderno” confirma a citação do saudoso professor Nelson

Botelho, pois usou a visão translacional, aproximando a bancada do leito e conectando um olhar sobre a saúde populacional na doença de Chagas. Além disso, criamos a comenda Carlos Chagas do DEIC destinada aos colegas que se destacam nas áreas de ensino/educação, assistência, inovação, atividades e associativismo. Em parceria com a Rede Brasileira de Insuficiência Cardíaca (REBRIC), trabalhamos não somente com o alerta contra a IC, mas também com a aplicação da literacia, construindo ferramentas para o autocuidado e melhora dos desfechos clínicos (<https://www.rebric.com.br/>).

A próxima década nos traz novos desafios: primeiro, consolidarmos os caminhos para uma nova área de atuação na cardiologia – o especialista em IC. Na presente década, várias iniciativas, alinhadas à visão contemporânea já bem estabelecida em outros países, foram criadas com o objetivo de promover e capacitar especialistas em IC, garantindo a formação com qualidade técnica e científica.

Além disso, um olhar mais amplo sobre prevenção na IC envolve a compreensão do modelo de doença cardiometabólica crônica,⁴ passando a ser fundamental unir hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia e diabetes melito na gênese, progressão e tratamento da IC. E, por fim, a necessidade do cuidado integral da IC, cooperando medicina da família, geriatras, internistas, intensivistas e paliativistas. Ao lado disso, os avanços da inteligência artificial,⁵ da medicina digital e da genômica vão construindo uma medicina cardiovascular personalizada na IC que transformarão os conceitos de prevenção, diagnóstico e tratamento, conforme tem sido desenvolvido na amiloidose cardíaca e nas miocardiopatias hereditárias. A pandemia por COVID-19 reforça o conceito de cardiovigilância,^{6,7} pois estudos que utilizaram a ressonância cardíaca identificaram que, mesmo em pessoas sem sintomas, há um grau de agressão ao coração e que deverá ser estudado quanto ao risco futuro do desenvolvimento de miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca sintomática.

Para comemorar os 20 anos de história do DEIC, reunimos as conquistas de nossa brilhante trajetória e destacamos os cardiologistas, cujo trabalho e dedicação foram responsáveis pela excelência e pelo sucesso do departamento. É uma grande honra resgatar e reverenciar o passado, vislumbrando um futuro, com o desafio de buscar novas ideias e de se renovar. (Figura 1).

Quadro 1 – Presidentes GEIC/DEIC

Primeira Diretoria GEIC	Presidentes GEIC/DEIC
Presidente: Edimar Alcides Bocchi	2000-2001: Edimar Alcides Bocchi
Vice-presidente: Denilson Campos Albuquerque	2002-2003: Edimar Alcides Bocchi
Secretário: Fábio Vilas-Boas Pinto	2004-2005: Fábio Vilas-Boas Pinto
Diretora científica: Maria da Consolação V. Moreira	2006-2007: Nadine Oliveira Clausell
Membros da Comissão Científica:	2008-2009: Marcelo Westerlund Montera
Evandro Tinoco Mesquita	2010-2011: Fernando Bacal
Dirceu Rodrigues de Almeida	2012-2013: João David de Souza Neto
Fernando Bacal	2014-2015: Dirceu Rodrigues de Almeida
Marco Aurélio Silva (<i>in memoriam</i>)	2016-2017: Luis Eduardo Paim Rohde
Nadine Oliveira Clausell	2018- 2019: Salvador Rassi
Salvador Rassi	2020-2021: Evandro Tinoco Mesquita

Quadro 2 – Simpósio e Congressos GEIC/DEIC

1º Simpósio Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 6 de julho de 2001 – Belo Horizonte-MG	X Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 9 a 11 de junho de 2011 – Belo Horizonte-MG
I Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 28 a 30 de novembro de 2002 – Rio de Janeiro-RJ	XI Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 31 de maio a 02 de junho de 2012 – Gramado-RS
II Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 21 de novembro de 2003 – São Paulo-SP	XII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 6 a 8 de junho de 2013 – Porto de Galinhas-PE
III Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 25 a 27 de novembro de 2004 – Salvador-BA	XIII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 7 a 9 de agosto de 2014 – Ribeirão Preto-SP
IV Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 23 a 25 de junho de 2005 – Gramado-RS	XIV Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 18 a 20 de junho de 2015 – Rio de Janeiro-RJ
V Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 06 a 08 de julho de 2006 – Goiânia-GO	XV Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 11 a 13 de agosto de 2016 – Campos do Jordão-SP
VI Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 28 a 30 de junho de 2007 – Fortaleza-CE	XVI Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 11 a 13 de maio de 2017 – Gramado-RS
VII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 26 a 28 de junho de 2008 – Búzios-RJ	XVII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 28 a 30 de junho de 2018 – Goiânia-GO
VIII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 11 a 13 de junho de 2009 – São Paulo-SP	XVIII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 8 a 10 de agosto de 2019 – Fortaleza-CE
IX Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca 10 a 12 de junho de 2010 – Curitiba-PR	Heart Failure Summit Brazil 2020 (DIGITAL) 19 de setembro de 2020

Quadro 3 – Consenso e Diretrizes

- Consenso brasileiro para o tratamento da insuficiência cardíaca – 1992
- Diretrizes e atualizações de insuficiência cardíaca: 1999, 2002, 2005, 2009, 2012, 2018
- Diretrizes de transplante cardíaco: 1999, 2010, 2018
- Diretriz de cardio-oncologia: 2011
- Diretriz de miocardites e pericardite: 2013
- Diretriz de insuficiência cardíaca e transplante cardíaco, no feto, na criança e em adultos com cardiopatia congênita: 2014
- Diretriz de assistência circulatória mecânica: 2016

Quadro 4 – Programas de Residência Médica e Cursos de Especialização em IC Avançada e Transplante Cardíaco

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Curso de Aprimoramento em Transplante de Coração em Adultos
2. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein Curso de Aprimoramento em Transplante e Insuficiência Cardíaca
3. Instituto do Coração (Incor) – HC-FMUSP - Programa de complementação especializada – PCE: Insuficiência Cardíaca Congestiva e Dispositivos de Assistência Ventricular - Residência Médica em Transplante de Coração
4. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP Residência Médica da Escola Paulista de Medicina – Ano opcional: Transplante Cardíaco
5. Hospital de Clínicas de Porto Alegre Residência Médica – Ano adicional: Transplante de Coração
6. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia Residência Médica – Ano adicional para Capacitação em Transplante Cardíaco
7. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP Programa de Complementação Especializada – COMESP na área de Transplante de Coração e Insuficiência Cardíaca Avançada



Figura 1 - Desafios do DEIC 2020-30

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mesquita ET, Mendes AP, Moura L, Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Moreira MCV, Clausell NO; Obtenção de dados: Mesquita ET, Mendes AP, Moreira MCV; Análise e interpretação dos dados: Mesquita ET, Mendes AP; Redação do manuscrito: Mesquita ET, Mendes AP, Moura L, Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Clausell NO.

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. Ferreira JP, Kraus S, Mitchell S, Perel P, Pineiro D, Chioncel O, et al. et al. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *Global Heart*. 2019; 14(3):197-214.
2. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. Os custos das doenças cardíacas no Brasil. *Arq. Bras. Cardiol*. 2018; 111(1):29-36.
3. Mesquita ET, Grippa de Souza ALAA, Rassi S. Dia de alerta da insuficiência cardíaca: um tributo ao gênio Carlos Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(1):5-8.
4. Mechanick JL, Farkouh ME, Newman JD, Garvey T. Cardiometabolic-based chronic disease adiposity and dysglycemia drivers. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 75(5):525-38.
5. Souza Filho EM, Fernandes FA, Soares CLA, Seixas FL, Santos AA, Gismondi RA, Inteligência artificial em cardiologia: conceitos, ferramentas e desafios – “quem corre é o cavalo, você precisa ser o jóquei”. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(4):718-25.
6. Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, Moura LZ, Figueiredo AM, Figueiredo V, Rocha RM, et al. Doença de coronavírus-19 e o miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(6):1051-7.
7. Fernandes F, Ramires FJA, Fernandes FD, Simões MV, Mesquita ET. Afecções pericárdicas em pacientes com COVID-19: uma possível causa de deterioração hemodinâmica. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(3):569-573.



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

Correlação Angiotomográfica-Eletrocardiográfica na Síndrome de Wellens

Radiologic-Electrocardiography Correlation in Wellens Syndrome

Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca,¹ Nevelton Heringer Filho,¹ Marcelo L. Montemor,¹ Luiz Francisco Rodrigues de Ávila,¹ Carlos Eduardo Rochitte¹

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

A Síndrome de Wellens,¹ também conhecida como “Síndrome da onda T da Coronária Descendente Anterior” foi descrita em 1982 pelo Dr. Henrick Joan Joost (Hein) Wellens, médico holandês que também contribuiu com a caracterização do mecanismo de reentrada na síndrome de Wolf Parkinson White.

Descrita originalmente durante a admissão hospitalar (60% à admissão e 40% no seguimento) de pacientes apresentando angina instável, foi caracterizada pela ocorrência de 2 padrões eletrocardiográficos, padrão A em 25% dos pacientes e B em 75% dos pacientes.

No padrão A nota-se a ocorrência de onda T bifásica nas derivações V2 e V3 podendo ser encontrada de V1 a V6 e no padrão B nota-se onda T invertida e simétrica em V2 e V3, ambos padrões ocorrendo sem a associação de ondas Q ou complexos QS patológicos, com progressão normal da onda R e sem evidência de hipertrofia ventricular.

Tais achados eletrocardiográficos são pouco sensíveis (69%), porém altamente específicos (89%)² de doença obstrutiva importante do segmento proximal da artéria coronária descendente anterior que, se não abordada de forma adequada, pode determinar infarto anterior extenso e alto risco de mortalidade.

Sendo assim, na vigência de achados eletrocardiográficos da Síndrome de Wellens é desencorajada a realização de testes provocativos de isquemia.³

No nosso serviço, ao realizarmos a investigação de dois pacientes: paciente (1) masculino, tabagista, com queixa de dor atípica em repouso intermitente (CCS-IV) que após realização da angiotomografia de artérias coronárias como primeiro teste diagnóstico, apresentou episódio de dor, sendo encaminhado para a realização de eletrocardiograma de 12 derivações que demonstrou padrão A da Síndrome de Wellens. Paciente (2) feminina, angina CCS2, com história familiar positiva (mãe infartou aos 35 anos) vem com

eletrocardiograma evidenciando o padrão B de Wellens (Figura 1, 1A e 1B), angiotomografia confirmando os mesmos achados do paciente 1. Ambas imagens nas angiotomografias evidenciam placa segmentar, com sinais de vulnerabilidade determinando obstrução proximal importante do segmento proximal da artéria descendente anterior, prontamente à leitura (Figuras 2, 3, 4 e 5). A placa com características de vulnerabilidade apresentava-se parcialmente calcificada, com grande volume, remodelamento positivo e baixa atenuação.

Após encaminhamento ao setor de emergência os pacientes obtiveram confirmação à cinengiocoronariografia sendo realizada angioplastia com sucesso da artéria descendente anterior (Figura 6).

Até onde sabemos, esse foi o primeiro relato da correlação eletrocardiograma – angiotomografia para a Síndrome de Wellens.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fonseca EKUN, Heringer Filho N, Montemor ML, Ávila LFR, Rochitte CE; Obtenção de dados: Fonseca EKUN, Heringer Filho N, Rochitte CE; Análise e interpretação dos dados: Fonseca EKUN, Heringer Filho N, Ávila LFR, Rochitte CE; Redação do manuscrito: Fonseca EKUN, Heringer Filho N, Montemor ML; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fonseca EKUN, Heringer Filho N, Montemor ML, Ávila LFR, Rochitte CE.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Palavras-chave

Eletrocardiografia; Vasos Coronários; Angiografia por Tomografia Computadorizada; Infarto do miocárdio; Angiografia coronária.

Correspondência: Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca • Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina - InCor - Departamento de imagem - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: edukaiser_unf@hotmail.com
Artigo recebido em 26/11/2019, revisado em 13/03/2020, aceito em 20/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200200>

Imagem

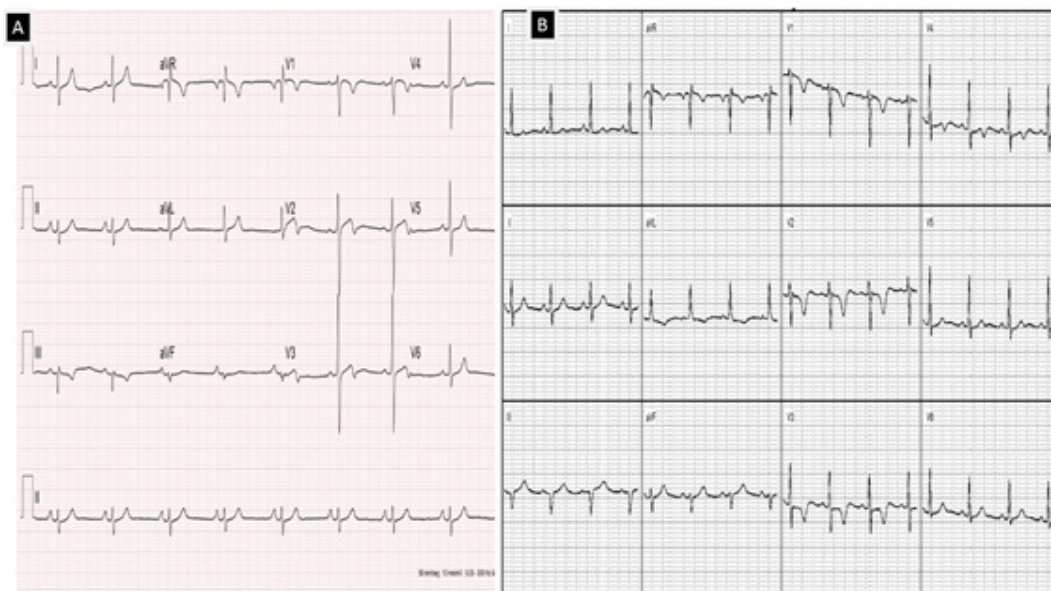


Figura 1 - Imagens dos ECGs de ambos os pacientes, evidenciando os padrões da síndrome de Wellens (Paciente 1 - A / Paciente 2 - B).

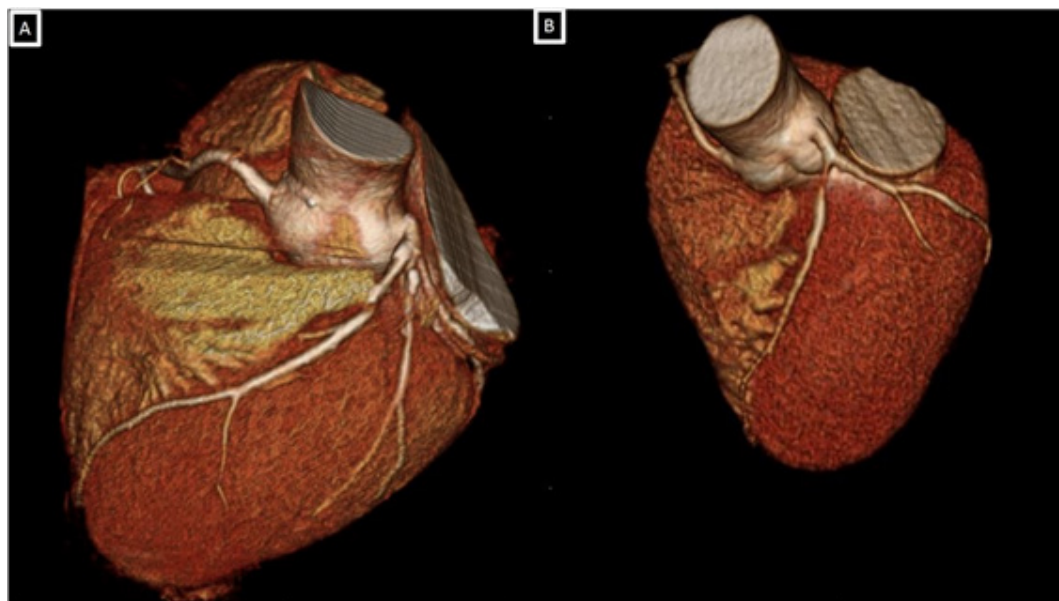


Figura 2 - Reconstrução tridimensional (volume rendering) demonstrando importante redução luminal segmento proximal da artéria descendente anterior em ambos os pacientes (Paciente 1 - A / Paciente 2 - B).



Figura 3 - Angiotomografia das artérias coronárias. Imagem da Esquerda - reconstrução curva evidenciando placa mista no segmento proximal da artéria descendente (setas vermelhas), determinando acentuada redução luminal. Imagem da direita - imagem no plano axial do segmento proximal da artéria descendente anterior, na topografia da lesão (seta vermelha), demonstrando redução luminal crítica no paciente 1.



Figura 4 - Angiotomografia das artérias coronárias. Imagem da Esquerda - reconstrução curva evidenciando placa mista no segmento proximal da artéria descendente (setas vermelhas), determinando acentuada redução luminal. Imagem da direita - imagem no plano axial do segmento proximal da artéria descendente anterior, na topografia da lesão (seta vermelha), demonstrando redução luminal crítica no paciente 2.

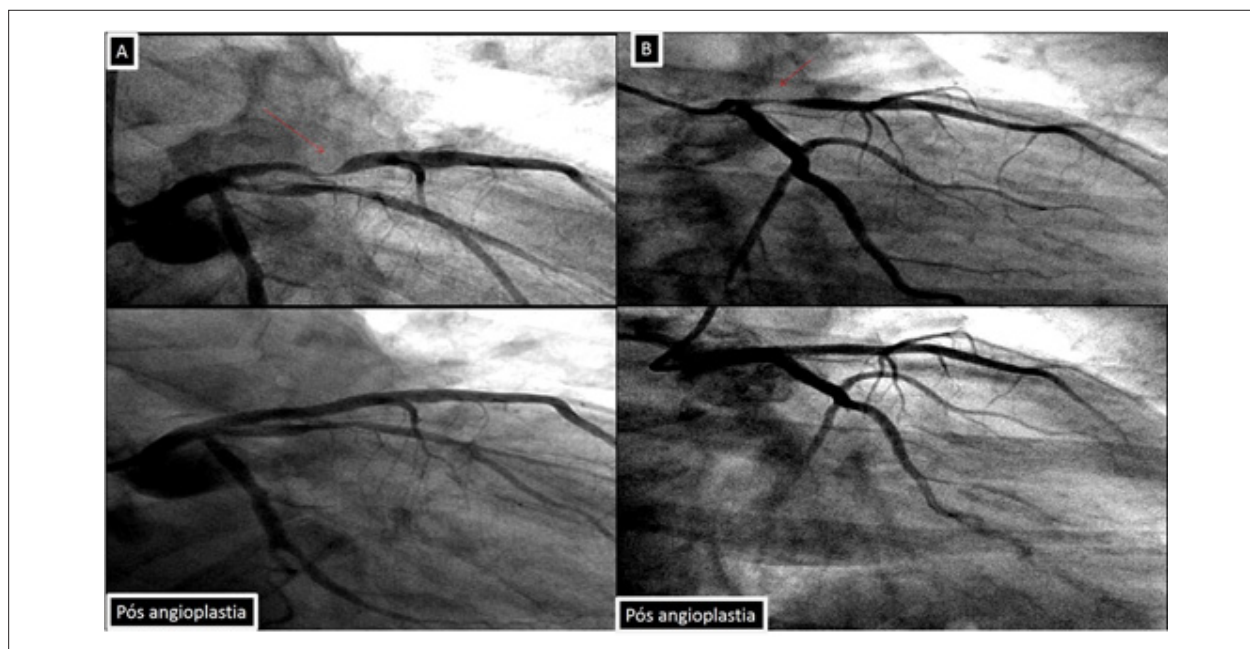


Figura 5 - Cineangiogramografia. Imagem acima – lesão crítica no segmento proximal da artéria descendente, confirmando os achados tomográficos. Imagem abaixo – imagem após tratamento demonstrando recanalização efetiva da lesão. (Paciente 1 - A / Paciente 2 - B)

Referências

1. de Zwann C, Bar FW, Wellens HJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J* 1982;103(4 Pt2):730-6.
2. Haines DE, Raabe DS, Gundel WD, Wackers FJ. Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. *Am J Cardiol* 1983;52(1):14-8.
3. Rhinehardt J, Brady WJ, Perron AD, Mattu A. Electrocardiographic manifestations of Wellens syndrome. *Am J Emerg Med*. 2002 Nov;20(7):638-43.



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