

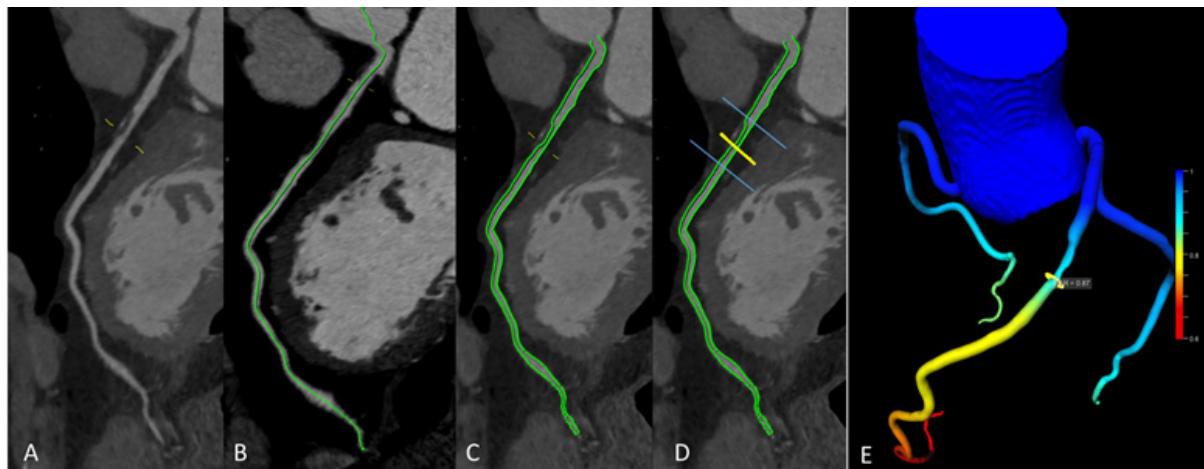


Figura 1 da Pág. 1094.

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

Valor Prognóstico dos Níveis Plasmáticos de NT-proBNP

Influência da Idade na Tipicidade Clínica da DAC

KIM-1 e NIC em pacientes idosos com IAMSSST

Regurgitação mitral e TAVI

Ácido úrico associado à pressão arterial

Infecção de dispositivos cardíacos implantáveis

Top 10 de 2020 da RPC e ABC

Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021

Posicionamento sobre Avaliação Pré-participação Cardiológica após a Covid-19: Orientações para Retorno à Prática de Exercícios Físicos e Esportes – 2020

Sumário - Contents

Artigo Original - Original Article

Valor Prognóstico dos Níveis Plasmáticos de NT-proBNP em Pacientes Hospitalizados com Mais de 80 Anos de Idade em um Hospital em Pequim, China

Prognostic Value of Plasma NT-proBNP levels in Hospitalized Patients Older than 80 Years of Age in a Hospital in Beijing, China

Qiwei Zhu, Peng Gao, Shihui Fu, Hao Wang, Yongyi Bai, Leiming Luo, Ping Ye

.....página 1027

Minieditorial - Short Editorial

O Que Prever da Vida Cardiovascular aos 85?

What to Expect from Cardiovascular Life at 85?

Wouter Kok

.....página 1038

Artigo Original - Original Article

Idade Avançada Reduz a Tipicidade da Apresentação Clínica em Pacientes Com Dor Torácica Aguda Relacionada a Doença Coronária Obstrutiva?

Does Advanced Age Reduce the Typicality of Clinical Presentation in Patients with Acute Chest Pain Related to Coronary Artery Disease?

Pedro Henrique Correia Filgueiras, Antônio Maurício Cerqueira Junior, Gabriela Oliveira Bagano, Vitor Calixto de Almeida Correia, Fernanda Oliveira de Andrade Lopes, Thiago Menezes Barbosa de Souza, Leticia Lara Fonseca, Lara Queiroz Kertzman, Yasmin Falcon Lacerda, Marcia Noya Rabelo, Luis Claudio Lemos Correia

.....página 1039

Minieditorial - Short Editorial

Dor Precordial em Idoso e Infarto. Não é Tão Elementar, Meu Caro Watson!

Precordial Pain and Infarction in the Elderly. It's not so Elementary, My Dear Watson!

Ricardo Wang, José Carlos da Costa Zanon, Fernando Carvalho Neuschwander

.....página 1046

Artigo Original - Original Article

A Molécula de Lesão Renal-1 está Associada à Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Idosos com IAMSSST

Kidney Injury Molecule-1 Is Associated with Contrast-Induced Nephropathy in Elderly Patients with Non-STEMI

Mustafa Ahmet Huyut

.....página 1048

Minieditorial - Short Editorial

Qual o Papel dos Biomarcadores de Lesão Renal na Nefropatia Induzida por Contraste?

What Is the Role of Kidney Injury Biomarkers in Contrast-Induced Nephropathy?

Pedro Pimenta de Mello Spinetti

.....página 1057

Artigo Original - Original Article

A Relação entre Regurgitação Mitral e Implante Transcateter de Válvula Aórtica: um Estudo de Acompanhamento Multi-Institucional

Relationship between Mitral Regurgitation and Transcatheter Aortic Valve Implantation: a Multi-Institutional Follow-up Study

Luciana de Cerjat Bernardes P. da Cunha, Enio Eduardo Guerios, Claudio Leinig Pereira da Cunha, Luiz A. Carvalho, Pedro Lemos Neto, Rogério Sarmento-Leite, Alexandre A. Abizaid, José Antonio Mangione, Adriano Dourado Oliveira, Alexandre Siciliano, Vinicius Esteves, Fábio Sândoli de Brito Jr.

.....página 1059

Minieditorial - Short Editorial

Insuficiência Mitral e Troca Valvar Aórtica Transcateter: Há Outras Implicações Prognósticas?

Mitral Regurgitation and Transcatheter Aortic Valve Replacement: Are There Any Other Prognostic Implications?

Antonio de Santis

.....página 1070

Artigo Original - Original Article

Associação entre Ácido Úrico Sérico e Pré-Hipertensão e Hipertensão entre Adultos Chineses

Association between Serum Uric Acid and Pre-hypertension and Hypertension among Chinese Adults

Lijun Zhu, Xiaoyu Zhang, Zhengmei Fang, Yuelong Jin, Weiwei Chang, Yan Chen, Yingshui Yao

.....página 1072

Minieditorial - Short Editorial

Ainda Procurando Entender o Papel do Ácido Úrico em Doenças Cardiovasculares

Still Trying to Understand the Role of Uric Acid in Cardiovascular Diseases

Gilson Soares Feitosa

.....página 1079

Artigo Original - Original Article

Perfil Clínico e Evolução de Pacientes com Infecção Relacionada a Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis

Clinical Profile and Outcome of Patients with Cardiac Implantable Electronic Device-Related Infection

Alessandra de Souza Maciel e Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

.....página 1080

Minieditorial - Short Editorial

Infecções de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis – Uma Realidade Crescente e Preocupante

Infections of Cardiac Implantable Electronic Devices – A Growing, Worrying Reality

Eduardo Arrais Rocha, João Lins de Araújo Neto, Ricardo Pereira Silva

.....página 1089

Artigo Original - Original Article

Performance Diagnóstica da FFR por Angiotomografia de Coronárias através de Software Baseado em Inteligência Artificial

Diagnostic Performance of a Machine Learning-Based CT-Derived FFR in Detecting Flow-Limiting Stenosis

Thamara Carvalho Morais, Antonildes Nascimento Assunção-Jr, Roberto Nery Dantas Júnior, Carla Franco Grego da Silva, Caroline Bastida de Paula, Roberto Almeida Torres, Tiago Augusto Magalhães, César Higa Nomura, Luiz Francisco Rodrigues de Ávila, José Rodrigues Parga Filho

.....página 1091

Minieditorial - Short Editorial

One-Stop Shop para Imagens Cardiovasculares Não Invasivas?

One-Stop Shop for Non-Invasive Cardiovascular Imaging?

Rodrigo Julio Cerci e Afonso Akio Shiosaki

.....página 1099

Artigo Original - Original Article

Intervenção Coronariana Percutânea em Lesões não Protegidas de Tronco

Percutaneous Coronary Intervention in Unprotected Left Main Coronary Artery Lesions

Douglas dos Santos Grion, Debora Carvalho Grion, Igor Veiga Silverio, Leonardo Shingu de Oliveira, Isabela Faria Larini, Anna Victória Martins, Juliana Moreira, Marianne Machado, Lissa Shizue Tateiwa Niekawa, Adriana dos Santos Grion, Cintia Magalhães Carvalho Grion

.....página 1101

Minieditorial - Short Editorial

Intervenção Percutânea da Artéria Coronária Principal Esquerda. Por que os Dados do Mundo Real são tão Importantes?

Left Main Coronary Artery Percutaneous Intervention. Why are Real-World Data so Important?

Vinicius Daher Vaz

.....página 1109

Artigo Original - Original Article

Avaliação da Circulação Coronariana após a Cirurgia de Jatene

Evaluation of Coronary Circulation after Arterial Switch Operation

Mariana Nicoletti Ferreira Baldo, Henrique Simão Trad, Tarcisio José da Silva Junior, Paulo Henrique Manso

.....página 1111

Minieditorial - Short Editorial

Artérias Coronárias Após a Operação de Jatene para Transposição das Grandes Artérias: O Papel da Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada no Seguimento

Coronary Arteries after Jatene Operation for Transposition of Great Arteries: The Role of CT Coronary Angiography on Follow-up

Antonio Joaquim Marinho-da-Silva

.....página 1117

Artigo Original - Original Article

Avaliação Macroscópica da Aterosclerose nas Artérias: Uma Ferramenta de Avaliação na Autópsia

Macroscopic Evaluation of Atherosclerosis in the Arteries: An Autopsy Assessment Tool

Mariana Silva Oliveira, Bianca Gonçalves Silva Torquato, Maria Helena Soares, Maria Luiza Gonçalves dos Reis Monteiro, Guilherme Ribeiro Juliano, Laura Sanches Aguiar, Vicente de Paula Antunes Teixeira, Mara Lúcia da Fonseca Ferraz

.....página 1119

Artigo Original - Original Article

Influência do Consumo de Suco de Laranja (*Citrus Sinensis*) na Remodelação Cardíaca de Ratos Submetidos a Infarto do Miocárdio

*Influence of Consumption of Orange Juice (*Citrus Sinensis*) on Cardiac Remodeling of Rats Submitted to Myocardial Infarction*

Bruna C. Oliveira, Priscila P. Santos, Amanda M. Figueiredo, Bruna P. M. Rafacho, Larissa Ishikawa, Silméia G. Zanati, Ana A. H. Fernandes, Paula S. Azevedo, Bertha F. Polegato, Leonardo A. M. Zornoff, Marcos F. Minicucci, Sergio A. R. Paiva

.....página 1127

Minieditorial - Short Editorial

Efeito Antioxidante e Anti-inflamatório do Suco de Laranja

Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Orange Juice

Paula Felipe Martinez, Marianna Rabelo de Carvalho, Maria Lua Marques Mendonça, Marina Politi Okoshi, Silvio Assis de Oliveira-Junior

.....página 1137

Artigo Original - Original Article

Estudo Comparativo entre Receptores de Desfibriladores Subcutâneos e Transvenosos em Relação à Tolerância ao Procedimento de Implante e Percepção da Qualidade de Vida

Comparative Study between Subcutaneous and Endovascular Defibrillator Recipients Regarding Tolerance to the Implant Procedure and Perception of Quality of Life

Pablo Esteban Auquilla-Clavijo, Naiara Calvo-Galiano, Marina Povar-Echeverría, Teresa Oloriz-Sanjuan, Francisco Diaz-Cortejana, Antonio Asso-Abadia

.....página 1139

Minieditorial - Short Editorial

Importância da Técnica Anestésica e Analgesia no Implante de Desfibrilador Subcutâneo e Endovascular: Um Aspecto Geralmente Ignorado

Importance of the Anesthetic Technique and Analgesia in the Implantation of Subcutaneous and Endovascular Defibrillator: An Aspect Often Ignored

Jorge Elias Neto

.....página 1150

Artigo de Revisão - Review Article

O Melhor do Ano 2020 nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e na Revista Portuguesa de Cardiologia

2020 Top 10 Original Articles in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia and the Revista Portuguesa de Cardiologia

Ricardo Fontes-Carvalho, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Nuno Cardim, Carlos Eduardo Rochitte

.....página 1153

Carta Científica - Research Letter

Jovem de 17 Anos com Atresia Pulmonar e Septo Ventricular Íntegro, Submetido à Operação de Fontan e com Persistência da Fístula Coronário-Cavitária

17-Year-Old Man with Pulmonary Atresia and Intact Ventricular Septum Submitted to Fontan Operation, and with Persistent Coronary-Cavitary Fistula

Edmar Atik

.....página 1161

Carta Científica - Research Letter

Spiked Helmet Sign: Um Caso Atípico de Supradesnívelamento Transitório do Segmento ST no ECG

Spiked Helmet Sign: An Atypical Case of Transient ST-Segment Elevation on ECG

Acácio F. Cardoso, Marco Alexander V. Akamine, Rafael M. Pessoa, Elizabeth T. Takitani, José V. Kairiyama, Manfredo K. Naritoni

.....página 1165

Imagem - Image

Hematoma Intramural da Artéria Pulmonar Associado a Dissecção Aórtica Aguda

Pulmonary Arterial Intramural Hematoma Due to Acute Aortic Dissection

Lucas de Pádua Gomes de Farias, Ana Cristina Favaretto, Luciana de Pádua Silva Baptista, Gustavo Borges da Silva Teles

.....página 1169

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Professores que Foram Exemplos Acadêmicos

Teachers who were Academic Examples

Charles Mady

.....página 1172

Atualização - Update

Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021

Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline – 2021

Fabiana G. Marcondes-Braga, Lídia Ana Zytynski Moura, Victor Sarli Issa, Jefferson Luis Vieira, Luis Eduardo Rohde, Marcus Vinícius Simões, Miguel Morita Fernandes-Silva, Salvador Rassi, Silvia Marinho Martins Alves, Denilson Campos de Albuquerque, Dirceu Rodrigues de Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Felix José Alvarez Ramires, Fernando Bacal, João Manoel Rossi Neto, Luiz Claudio Danzmann, Marcelo Westerlund Montera, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Nadine Clausell, Odilson Marcos Silvestre, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Sabrina Bernadez-Pereira, Aguinaldo F. Freitas Jr, Andréia Biolo, Antonio Carlos Pereira Barretto, Antônio José Lagoeiro Jorge, Bruno Biselli, Carlos Eduardo Lucena Montenegro, Edval Gomes dos Santos Júnior, Estêvão Lanna Figueiredo, Fábio Fernandes, Fabio Serra Silveira, Fernando Antibas Atik, Flávio de Souza Brito, Germano Emílio Conceição Souza, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Humberto Villacorta, João David de Souza Neto, Livia Adams Goldraich, Luís Beck-da-Silva, Manoel Fernandes Canesin, Marcelo Imbroinise Bittencourt, Marcelly Gimenes Bonatto, Maria da Consolação Vieira Moreira, Mônica Samuel Avila, Otavio Rizzi Coelho Filho, Pedro Velloso Schwartzmann, Ricardo Mourilhe-Rocha, Sandrigo Mangini, Silvia Moreira Ayub Ferreira, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Evandro Tinoco Mesquita

.....página 1174

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre Avaliação Pré-participação Cardiológica após a Covid-19: Orientações para Retorno à Prática de Exercícios Físicos e Esportes – 2020

Position Statement on Post-COVID-19 Cardiovascular Preparticipation Screening: Guidance for Returning to Physical Exercise and Sports – 2020

Cléa Simone Sabino de Souza Colombo, Marcelo Bichels Leitão, Antônio Carlos Avanza Junior, Serafim Ferreira Borges, Anderson Donelli da Silveira, Fabrício Braga, Ana Cristina Camarozano, Daniel Arkader Kopiler, José Kawazoe Lazzoli, Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas, Gabriel Blacher Grossman, Mauricio Milani, Mauricio B. Nunes, Luiz Eduardo Fonteles Ritt, Carlos Alberto Cyrillo Sellera, Nabil Ghorayeb

.....página 1213



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

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

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

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

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

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

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

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

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 (Licenciado)

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Brivaldo Markman Filho

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECEA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 116, Nº 6, Junho 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



Valor Prognóstico dos Níveis Plasmáticos de NT-proBNP em Pacientes Hospitalizados com Mais de 80 Anos de Idade em um Hospital em Pequim, China

Prognostic Value of Plasma NT-proBNP levels in Hospitalized Patients Older than 80 Years of Age in a Hospital in Beijing, China

Qiwei Zhu,^{1,2}  Peng Gao,^{1,2} Shihui Fu,^{1,2} Hao Wang,^{1,2} Yongyi Bai,^{1,2} Leiming Luo,^{1,2} Ping Ye^{1,2}

Chinese People's Liberation Army General Hospital,¹ Beijing - China

Department of Geriatric Cardiology, Chinese People's Liberation Army General Hospital,² Beijing - China

Resumo

Fundamento: Apesar das evidências crescentes de que o peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro (NT-proBNP) tem um valor prognóstico importante em adultos mais velhos, há dados limitados sobre seu valor preditivo prognóstico.

Objetivos: O objetivo deste estudo é avaliar o significado clínico do NT-proBNP em pacientes hospitalizados com mais de 80 anos de idade em Pequim, China.

Métodos: Este estudo prospectivo e observacional foi conduzido em 724 pacientes muito idosos em uma enfermaria geriátrica (idade ≥ 80 anos, variação, 80-100 anos, média, $86,6 \pm 3,0$ anos). A análise de regressão linear multivariada foi utilizada para rastrear os fatores independentemente associados ao NT-proBNP, e o modelo de regressão de risco proporcional de Cox foi utilizado para rastrear as associações entre os níveis de NT-proBNP e os principais endpoints. Os principais endpoints avaliados foram mortes por todas as causas e ECAM. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: As taxas de prevalência de doença cardíaca coronariana, hipertensão e diabetes mellitus foram 81,4%, 75,1% e 41,2%, respectivamente. O nível médio de NT-proBNP foi 770 ± 818 pg/mL. Utilizando análises de regressão linear multivariada, foram encontradas correlações entre o NT-proBNP plasmático e índice de massa corporal, fibrilação atrial, taxa de filtração glomerular estimada, diâmetro do átrio esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, uso de betabloqueador, níveis de hemoglobina, albumina plasmática, triglicérides, creatinina sérica, e nitrogênio uréico no sangue. O risco de morte por todas as causas (HR, 1,63; IC 95%, 1,005-2,642; $p = 0,04$) e eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM; HR, 1,77; IC 95%, 1,289-3,531; $p = 0,04$) no grupo com o nível mais alto NT-proBNP foi significativamente maior do que no grupo com NT-proBNP mais baixo, de acordo com os modelos de regressão de Cox após o ajuste para vários fatores. Como esperado, os parâmetros da ecocardiografia ajustaram o valor prognóstico do NT-proBNP no modelo.

Conclusões: O NT-proBNP foi identificado como um preditor independente de morte por todas as causas e ECAM em pacientes hospitalizados com mais de 80 anos de idade.

Palavras-chave: Peptídeo Natriurético Encefálico; Prognóstico; Doença Arterial Coronariana; Hospitalização; Envelhecimento; Ecocardiografia/métodos; Hipertensão; Diabetes Mellitus; Obesidade; Idoso de 80 anos ou mais.

Abstract

Background: Despite growing evidence that N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) has an important prognostic value in older adults, there is limited data on its prognostic predictive value.

Objective: The aim of this study is to evaluate the clinical significance of NT-proBNP in hospitalized patients older than 80 years of age in Beijing, China.

Methods: This prospective, observational study was conducted in 724 very elderly patients in a geriatric ward (age ≥ 80 years, range, 80-100 years, mean, 86.6 ± 3.0 years). Multivariate linear regression analysis was used to screen for factors independently associated with NT-proBNP, and the Cox proportional hazard regression model was used to screen for relationships between NT-proBNP levels and major endpoints. The major endpoints assessed were all-cause death and MACes. P values < 0.05 were considered statistically significant.

Correspondência: Ping Ye •

Chinese People's Liberation Army General Hospital - Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, People's Republic of China Beijing 100853 - China

Email: yeping301@sina.com

Artigo recebido em 20/08/2019, revisado em 27/03/2020, aceito em 06/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190158>

Results: The prevalence rates of coronary heart disease, hypertension, and diabetes mellitus were 81.4%, 75.1%, and 41.2%, respectively. The mean NT-proBNP level was 770 ± 818 pg/mL. Using multivariate linear regression analyses, correlations were found between plasma NT-proBNP and body mass index, atrial fibrillation, estimated glomerular filtration rate, left atrial diameter, left ventricular ejection fraction, use of betablocker, levels of hemoglobin, plasma albumin, triglycerides, serum creatinine, and blood urea nitrogen. The risk of all-cause death (HR, 1.63; 95% CI, 1.0052.642; $P = 0.04$) and major adverse cardiovascular events (MACE; HR, 1.77; 95% CI, 1.2893.531; $P = 0.04$) in the group with the highest NT-proBNP level was significantly higher than that in the group with the lowest level, according to Cox regression models after adjusting for multiple factors. As expected, echocardiography parameters adjusted the prognostic value of NT-proBNP in the model.

Conclusions: NT-proBNP was identified as an independent predictor of all-cause death and MACE in hospitalized patients older than 80 years of age.

Keywords: Natriuretic Peptide Brain; Prognosis; Coronary Artery Disease; Hospitalization; Aging; Echocardiography/methods; Hypertension; Diabetes Mellitus; Aged 80 and over.

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

Introdução

O peptídeo natriurético cerebral (BNP, *Brain natriuretic peptide*) foi descrito pela primeira vez em 1988, após seu isolamento do cérebro porcino. Logo descobriu-se que o miocárdio ventricular era a principal fonte de síntese e secreção de BNP. O BNP é inicialmente sintetizado como um pré-hormônio em resposta ao estiramento do miócito, sendo então enzimaticamente clivado em BNP biologicamente ativo e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP) inativo, em proporções iguais. Muitos estudos têm demonstrado que o BNP e o NT-proBNP são importantes preditores de morbidade e mortalidade cardiovascular em adultos de meia-idade e idosos.¹⁻⁴ No entanto, como há dados limitados sobre indivíduos com idade ≥ 80 anos, o valor preditivo do BNP e do NT-proBNP nesses idosos não está claro.^{3,4}

A China é o país mais populoso do mundo. Com a melhoria dos padrões de vida e das instalações médicas, a população chinesa com 80 anos ou mais aumentou gradualmente. De acordo com os resultados do censo de 2010, existem aproximadamente 20 milhões de pessoas com 80 anos ou mais na China. Como os níveis plasmáticos de NT-proBNP aumentam com a idade, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca ou outras doenças cardiovasculares (DCV),^{5,6} formulamos a hipótese de que um aumento nos níveis plasmáticos de NT-proBNP reflete o risco de morte por todas as causas e eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em indivíduos com 80 anos ou mais.

Métodos

População de estudo

Este estudo prospectivo e observacional examinou pacientes muito idosos (idade ≥ 80 anos) que foram hospitalizados no Departamento de Medicina Interna Geriátrica do *Chinese People's Liberation Army (PLA) General Hospital*, Pequim, China. Os pacientes foram excluídos caso tivessem doenças sistêmicas graves, como colagenose, caquexia, infecção grave, doença hepática grave, insuficiência cardíaca aguda ou síndrome coronariana aguda, ou tivessem se submetido a cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia coronária transluminal percutânea nos 6 meses anteriores. Um total de 739 pacientes muito idosos foram incluídos entre novembro de 2007 e outubro de 2010; 326 foram hospitalizados por doença cardíaca coronária (DCC) estável, 278 foram hospitalizados por controle deficiente

da pressão arterial (a pressão arterial não estava controlada dentro da faixa-alvo sem mudança do medicamento), 39 foram internados no hospital por doenças respiratórias (31 casos tinham infecções do trato respiratório superior), e 17 foram internados no hospital por doenças digestivas.

Questionário e exame físico

As informações sobre a idade do paciente e o histórico da doença, incluindo DCC, hipertensão, fibrilação atrial (FA), diabetes mellitus (DM) e câncer, foram coletadas pelo médico na hospitalização.

O exame físico incluiu medidas de altura e peso. Após o paciente ter ficado sentado por pelo menos 5 minutos, a pressão arterial foi medida com um esfigmomanômetro de mesa calibrado, o que é consistente com as recomendações atuais. A pressão arterial do paciente foi medida três vezes consecutivamente com pelo menos 1 minuto entre as medidas, e os valores médios foram utilizados para a análise.

Ensaio bioquímico

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação laboratorial completa. Amostras de sangue foram coletadas de pacientes entre 6h e 8h após jejum noturno (≥ 12 horas) para medir os seguintes parâmetros: colesterol total (CT), triglicérides (TG), lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-C), lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-C), creatinina sérica (CrS), nitrogênio uréico no sangue (BUN, do inglês *blood urea nitrogen*) e NT-proBNP. As amostras de sangue foram enviadas ao Laboratório de Bioquímica do PLA General Hospital. Para cada parâmetro, os mesmos reagentes, métodos e instrumentos foram utilizados para analisar todas as amostras. As concentrações de CrS foram determinadas utilizando um ensaio enzimático (Roche Diagnostics GmbH, Basel, Suíça) e um autoanalisador Hitachi 7600 (Hitachi, Tóquio, Japão). Os níveis plasmáticos de NT-proBNP foram determinados utilizando-se um imunoensaio por eletroquimioluminescência (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha) e um analisador Roche (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN).

Medidas da ecocardiografia

A ecocardiografia foi realizada em até 3 dias a partir da hospitalização por ultrassonografistas experientes. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi determinada

utilizando a regra de Simpson do biplano a partir de imagens cardíacas apicais de quatro e duas câmaras.⁷ O diâmetro atrial esquerdo (DAE), o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE), diâmetro do septo interventricular (DSI) e espessura da parede posterior (EPP) foram medidos em três batimentos consecutivos, e os resultados foram calculados como média.

Definição das variáveis

A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi calculada utilizando a versão chinesa da equação *Modification of Diet in Renal Disease* da seguinte forma:⁸ $TFGe \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times CrS \text{ padrão (mg/dL)}^{-1,234} \times idade \text{ (ano)}^{-0,179} \times 0,79$ (se o paciente for do sexo feminino). A doença renal crônica (DRC) foi definida de acordo com as diretrizes da prática clínica.⁹ O índice de massa corporal (IMC) foi definido como o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m). A massa ventricular esquerda (MVE) foi calculada como $\{0,8 [1,04 (DDFVE + EPP + DSI) - (DDFVE)^3]\} + 0,6 \text{ g}^7$. A área de superfície corporal (ASC) foi calculada como $0,0061 \times altura^{+0,0124} \times peso^{-0,0099}$.¹⁰ O índice da MVE (IMVE) foi definido como a MVE dividida pela ASC. A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi definida de acordo com os seguintes critérios: (i) IMVE maior que 125 g/m² (paciente masculino) e/ou (ii) IMVE > 110 g/m² (paciente feminino).^{7,11} A hipertensão foi definida de acordo com os seguintes critérios: (i) pressão arterial sistólica ≥ 140 mm Hg, (ii) pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg, e/ou (iii) uso de drogas anti-hipertensivas.¹² A DM foi definida de acordo com os seguintes critérios: (i) níveis de glicose em jejum maiores ou iguais a 7,1 mmol/L, (ii) níveis de glicose no sangue venoso em 2 horas $\geq 11,1$ mmol/L, e/ou (iii) uso de hipoglicemiantes ou insulina.¹³ Os diagnósticos de DCC, FA e câncer foram confirmados pelo histórico médico do paciente.

Seguimento e endpoints

As consultas de seguimento foram realizadas de dezembro de 2015 a janeiro de 2016. Durante essas consultas no PLA *General Hospital* chinês, todos os pacientes receberam um questionário. O intervalo médio de seguimento foi de 5,3 anos [intervalo interquartil (IIQ), 2,7-6,6 anos]. Quinze pacientes foram perdidos durante o seguimento, e excluídos da análise. Dados completos de seguimento foram obtidos de 724 pacientes (taxa de seguimento, 98%).

Os principais endpoints avaliados foram morte por todas as causas e ECAM. A morte foi verificada a partir da certidão de óbito (um documento legal incluindo hora, local e outras informações). Os ECAM incluíram infarto do miocárdio não fatal, terapia de revascularização coronária, angina pectoris instável e hospitalização por insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral. A incidência de ECAM foi o evento que não causou óbito, sendo que apenas a primeira vez foi registrada quando ocorreu mais de um evento.

Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi empregado para verificar a normalidade dos dados. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média ($\pm$

desvio padrão) e aquelas com distribuição assimétrica foram expressas como mediana e IIQ. As variáveis categóricas foram expressas em número e porcentagem. Os níveis plasmáticos de NT-proBNP sofreram transformação logarítmica natural porque não houve distribuição gaussiana. Os níveis plasmáticos de NT-proBNP basais foram categorizados como quartil 1 (≤ 124 pg/mL, n = 181), quartil 2 (124-271 pg/mL, n = 180), quartil 3 (271-668 pg/mL, n = 182) e quartil 4 (≥ 668 pg/mL, n = 181). As variáveis contínuas entre grupos foram comparadas utilizando análise de variância, enquanto a comparação entre duas amostras independentes foi realizada utilizando o teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas entre os grupos foram comparadas com os testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher.

As correlações entre as variáveis contínuas foram avaliadas através de regressão linear, e as premissas de linearidade para as variáveis independentes contínuas dos resíduos padronizados foram avaliadas através da plotagem dos resíduos contra a variável preditora, enquanto a colinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada utilizando os fatores de inflação da variância. A análise de regressão linear multivariada (critério de entrada $P \leq 0,10$) foi utilizada para rastrear os fatores independentemente associados ao NT-proBNP.

As relações entre os níveis de NT-proBNP e os principais endpoints foram avaliadas utilizando o modelo de regressão de risco proporcional de Cox. O modelo 1 foi ajustado para idade e sexo. O modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 mais IMC, hipertensão, FA, DCC, DM, hemoglobina, albumina plasmática, TFGe, LDL-C e HDL-C. O modelo 3 foi ajustado para variáveis do modelo 2 mais o uso de medicamentos cardiovasculares. O modelo 4 foi ajustado para as variáveis do modelo 3 mais FEVE, DAE e IMVE. Não foi utilizada correção para risco competitivo ao avaliar a relação entre NT-proBNP e ECAM. As curvas de mortalidade cumulativa e ECAM foram geradas com o método Kaplan-Meier. As curvas de características de operação do receptor (ROC) foram geradas para avaliar a precisão dos níveis de NT-proBNP na previsão de morte por todas as causas e ECAM.

Todas as análises foram realizadas com o software SPSS para Windows (versão 13.0; SPSS, Chicago, IL) e o software State (versão 11.0; Stata Corporation, College Station, TX). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Características basais dos participantes

Um total de 724 pacientes muito idosos foram incluídos na análise. A idade dos pacientes variou de 80 a 100 anos (média de $86,6 \pm 3,0$ anos) e a maioria dos pacientes era do sexo masculino (93,3%). Ao nível basal, o nível médio de NT-proBNP foi de 770 ± 818 pg/mL. Medicamentos cardiovasculares, características demográficas, fatores de risco cardiovascular e testes laboratoriais associados em cada grupo são mostrados na Tabela 1. Os pacientes no quartil mais alto dos níveis plasmáticos de NT-proBNP eram significativamente mais velhos, apresentavam maior prevalência de DCC e FA e tinham níveis mais altos de CrS, DAE e IMVE; esses pacientes também apresentavam um IMC mais baixo e menores níveis

Artigo Original

Tabela 1 – Características basais dos pacientes em cada quartil de níveis plasmáticos de NT-proBNP

Características	Todos os pacientes incluídos	NT-proBNP (pg/mL)				p valor
		<124	124-271	271-668	≥668	
n	724	181	180	182	181	
Idade (anos)	86,6±3,0	85,7±2,9	86,1±2,9	87,0±2,9	87,4±3,0	<0,001
Sexo masculino (%)	680(93,9)	171(94,5)	169(93,9)	168(92,3)	172(95,0)	0,727
Sexo feminino (%)	44(6,1)	10(5,5)	11(6,1)	14(7,7)	9(5,0)	
DCC (%)	589(81,4)	135(74,6)	144(80)	150(82,4)	160(88,4)	0,008
HT (%)	544(75,1)	124(68,5)	135(75)	144(79,1)	141(77,9)	0,088
DM (%)	298(41,2)	71(39,2)	69(38,3)	76(41,8)	82(45,3)	0,537
FA (%)	130(18,0)	15(8,3)	16(8,9)	27(14,8)	72(39,8)	<0,001
IMC (kg/m ²)	23,8±2,6	24,7±2,3	23,7±2,3	23,5±2,7	23,3±2,9	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	770±818	70±27	190±37	420±93	2399±1618	<0,001
TFGe (ml/min.1.73m ²)	75,7±20,4	82,8±17,2	77,8±19,7	75,6±20,7	66,6±22,1	<0,001
CrS (ug/mL)	99,6±29,4	85,1±16,6	92,4±21,2	98,1±28,3	122,5±50,3	<0,001
BUN (mmol/L)	7,61±2,50	6,48±1,63	6,83±1,64	7,59±2,41	9,55±3,88	<0,001
CT (mmol/L)	4,14±0,67	4,31±0,67	4,24±0,65	4,00±0,69	3,99±0,61	<0,001
TG (mmol/L)	1,45±0,57	1,62±0,60	1,41±0,54	1,42±0,62	1,34±0,50	0,023
LDL-C (mmol/L)	2,37±0,57	2,54±0,59	2,46±0,57	2,23±0,57	2,26±0,52	<0,001
HDL-C (mmol/L)	1,16±0,23	1,13±0,24	1,18±0,25	1,18±0,27	1,16±0,29	0,473
Hb (g/L)	124,6±13,9	131,6±12,5	125,3±11,8	122,1±13,6	119,2±15,4	<0,001
ALB (g/L)	39±2,8	40,0±2,6	39,8±2,7	38,4±2,7	37,7±2,8	<0,001
FEVE (%)	60,0±3,8	61,4±3,1	60,8±2,9	59,7±4,2	57,9±4,4	<0,001
FEVE<40%	3	0	0	1	2	
FEVE>50%	697	180	179	173	165	
DDFVE (mm)	48,5±2,8	48,2±2,5	47,9±2,3	48,8±2,7	49,3±3,4	0,002
DSFVE (mm)	32,9±2,3	32,2±1,7	32,3±2,0	33,2±2,4	34,0±2,9	<0,001
DAE (mm)	37,2±3,1	36,3±2,7	36,0±2,8	37,4±2,6	39,3±3,9	<0,001
SIV (mm)	10,7±1,1	10,6±1,0	10,5±1,0	10,7±1,2	10,9±1,2	0,040
PPVE (mm)	10,1±0,7	10,0±0,6	10,0±0,6	10,2±0,8	10,2±0,9	0,203
IMVE (g/m ²)	123,2±19,9	118,9±15,7	118,0±16,0	126,7±19,4	129,1±27,5	<0,001
Medicamento antiplaquetário (%)	493(68,1)	118(65,2)	129(71,7)	120(65,9)	126(69,6)	0,506
Estatinas (%)	311(43,0)	84(46,4)	70(38,9)	78(42,9)	79(43,6)	0,547
BCC (%)	361(49,9)	95(52,5)	93(51,7)	87(47,8)	86(47,5)	0,697
IECA (%)	92(12,7)	21(11,6)	25(13,9)	14(7,7)	32(17,7)	0,035
BRA (%)	227(31,4)	55(30,4)	62(34,4)	68(37,4)	42(23,2)	0,023
IECA/BRA (%)	307(42,4)	72(39,8)	85(47,2)	79(43,4)	71(39,2)	0,386
Betabloqueador (%)	291(40,2)	58(32,0)	56(31,1)	82(45,1)	95(52,5)	<0,001
PAS média (mmHg)	129,3±9,4	129,3±9,4	129,9±8,5	128,6±9,4	129,4±10,2	0,753
PAD média (mmHg)	67,3±5,8	68,2±5,7	68,1±5,2	66,9±5,9	66,2±6,1	0,027
PAM (mmHg)	88,0±6,0	88,6±6,2	88,7±5,2	87,5±5,9	87,3±6,4	0,152
PPmmHg)	61,9±8,6	61,1±7,9	61,9±8,7	61,7±8,6	63,2±9,2	0,348

DCC: doença cardíaca coronária; HT: hipertensão; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilação atrial; IMC: índice de massa corporal; NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; CrS: creatinina sérica; BUN: nitrogênio uréico no sangue; AU: ácido úrico; CT: colesterol total; TG: triglicérides; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; Hb: hemoglobina; ALB: albumina plasmática; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; SIV: septo interventricular; PPVE: parede posterior do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PP: pressão de pulso.

de TFGe, CT, TG, LDL-C, hemoglobina, albumina plasmática, FEVE e PAD.

Associação de níveis plasmáticos de NT-proBNP com variáveis clínicas

Ao nível basal, a idade avançada, DCC, FA, CrS, BUN, DAE e IMVE foram positivamente associados aos níveis plasmáticos de NT-proBNP, enquanto a TFGe, CT, LDL-C, TG, hemoglobina, albumina plasmática, FEVE, IMC, PAD,

e a pressão arterial média foram inversamente associados aos níveis plasmáticos de NT-proBNP, como demonstrado pelos resultados das análises univariadas. Utilizando a análise de regressão linear multivariada, a idade avançada ($p = 0,019$), FA, CrS, BUN, DAE e o uso de betabloqueador foram positivamente associados com os níveis plasmáticos de NT-proBNP, enquanto a TFGe, TG, hemoglobina, albumina plasmática, FEVE, e o IMC foram inversamente associados aos níveis plasmáticos de NT-proBNP (Tabela 2).

Tabela 2 – Associação dos níveis plasmáticos de NT-proBNP com variáveis clínicas

Variáveis	Univariada		Multivariada		
	Valor de r	Valor de p	Valor β padrão	Valor de p	95% IC
Sexo	0,003	0,926			
Idade	0,178	<0,001	0,082	0,019	0,002 to 0,023
DCC	0,136	<0,001	-0,004	0,913	-0,104 to 0,093
HT	0,072	0,053	0,011	0,753	-0,075 to 0,104
FA	0,310	<0,001	0,218	0,000	0,213 to 0,414
DM	0,047	0,202			
TFGe	-0,240	<0,001	-0,131	0,003	-0,005 to 0,000
CrS	0,285	<0,001	0,192	0,001	0,001 to 0,003
BUN	0,325	<0,001	0,112	0,010	0,004 to 0,028
CT	-0,162	<0,001	0,058	0,485	-0,067 to 0,142
LDL-C	-0,173	<0,001	-0,050	0,535	-0,161 to 0,084
HDL-C	0,026	0,495			
TG	-0,111	0,004	-0,088	0,018	-0,107 to -0,010
Hb	-0,293	<0,001	-0,121	0,002	-0,006 to -0,001
ALB	-0,287	<0,001	-0,137	0,000	-0,033 to -0,009
FEVE	-0,261	<0,001	-0,179	0,000	-0,029 to -0,013
DAE	0,292	<0,001	0,179	0,000	0,015 to 0,036
IMVE	0,163	<0,001	0,006	0,865	-0,001 to 0,001
IMC	-0,170	<0,001	-0,111	0,005	-0,032 to -0,006
Droga antiplaquetária	0,026	0,478			
Estatinas	0,007	0,848			
BCC	-0,056	0,136			
BRA	-0,047	0,204			
IECA	0,074	0,046	0,057	0,088	-0,014 to 0,205
IECA/BRA	0,005	0,883			
Betabloqueador	0,172	<0,001	0,124	0,000	0,066 to 0,219
PAS	-0,007	0,860			
PAD	-0,110	0,003	0,000	0,992	-0,006 to 0,005
PAM	-0,075	0,042			
PP	0,065	0,080	0,065	0,064	0,000 to 0,007

DCC: doença cardíaca coronária; HT: hipertensão; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilação atrial; IMC: índice de massa corporal; NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; CrS: creatinina sérica; BUN: nitrogênio uréico no sangue; CT: colesterol totais; TG: triglicérides; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; Hb: hemoglobina; ALB: albumina plasmática; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PP: pressão de pulso.

Associação de níveis plasmáticos de NT-proBNP com mortalidade por todas as causas e ECAM

Durante um seguimento médio de 5,3 anos (IIQ 2,7–6,6 anos), 353 pacientes (48,8%) morreram; 45 (12,7%) morreram de causas cardíacas e 150 (42,5%) morreram de infecção. A taxa de mortalidade por todas as causas aumentou significativamente de 28,7% no quartil mais baixo dos níveis plasmáticos de NT-proBNP (<124 pg/mL) para 77,3% no quartil mais alto dos níveis plasmáticos de NT-proBNP (≥ 668 pg/mL), de acordo com os resultados utilizando um modelo não ajustado. A análise de sobrevida de Kaplan-Meier foi realizada para estudar a relação entre os subgrupos e a probabilidade de sobrevida; os pacientes com níveis mais elevados de NT-proBNP apresentaram uma probabilidade de sobrevida significativamente menor ($P = 0,008$; Figura 1). O risco de morte por todas as causas [Hazard Ratio (HR), 1,63; Intervalo de confiança de 95% (IC), 1,005–2,642; $P = 0,04$] para pacientes no quartil mais alto dos níveis plasmáticos de NT-proBNP foi significativamente maior do que para pacientes no quartil mais baixo dos níveis plasmáticos de NT-proBNP, de acordo com os resultados utilizando o modelo de regressão de risco proporcional de Cox após o ajuste para idade, sexo, IMC, presença de uma comorbidade (HT, DCC ou FA), TFG_e, pressão de pulso, uso de um medicamento cardiovascular (IECA e betabloqueador) e níveis de BUN, TG, hemoglobina e albumina plasmática (Modelo 3; Tabela 3).

Havia 202 pacientes com ECAM durante o seguimento. A incidência de ECAM aumentou significativamente de 16,6% no quartil mais baixo dos níveis plasmáticos de NT-proBNP para 45,3% no quartil mais alto dos níveis plasmáticos de NT-proBNP. Uma análise de sobrevida de Kaplan-Meier revelou diferenças significativas entre os grupos (teste *log-rank*, $p = 0,002$; Figura 2). O risco de ECAM (HR, 1,77; IC95%, 1,29–3,53; $p = 0,04$) para pacientes no quartil mais alto dos níveis plasmáticos de NT-proBNP foi significativamente

maior do que para pacientes no quartil mais baixo dos níveis plasmáticos de NT-proBNP, após o ajuste para múltiplos fatores de risco cardiovascular. Uma análise adicional de subgrupo encontrou que a maior incidência de ECAM foi a síndrome coronariana aguda (SCA) não fatal (67,8%). O risco de SCA (HR, 1,89; IC95%, 1,14–4,08; $p = 0,04$) para pacientes no quartil mais alto dos níveis plasmáticos de NT-proBNP foi significativamente maior do que para pacientes no quartil mais baixo dos níveis plasmáticos de NT-proBNP após ajuste para múltiplos fatores de risco cardiovascular (Modelo 3). Entretanto, os níveis plasmáticos de NT-proBNP não foram associados ao risco de morte (HR, 1,47; IC95%, 0,88–2,45; $p = 0,14$), ECAM (HR, 1,31; IC95%, 0,62–2,78; $p = 0,48$) ou SCA (HR, 1,54; IC95%, 0,87–3,58; $p = 0,20$), de acordo com os resultados obtidos utilizando o modelo de regressão de risco proporcional de Cox após ajuste adicional para FEVE, DAE e IMVE (Modelo 4; Tabela 3).

Curvas ROC dos níveis plasmáticos de NT-proBNP para prever morte por todas as causas e ECAM

Os dados apresentados nas curvas ROC mostram que o NT-proBNP é um preditor razoavelmente preciso de morte por todas as causas e ECAM. A área sob a curva ROC foi de 0,71 (IC95%, 0,677–0,752; $p < 0,001$) para morte por todas as causas (Figura 3). O valor de corte para os níveis plasmáticos de NT-proBNP para prever morte por todas as causas foi de 406 pg/mL e mostrou um índice de Youden máximo de 0,36, com uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 81%. A área sob a curva ROC foi de 0,58 (IC95%, 0,537–0,626; $p = 0,001$) para ECAM (Figura 4). O valor de corte para os níveis plasmáticos de NT-proBNP para prever ECAM foi de 406 pg/mL e mostrou um índice de Youden máximo de 0,23, com uma sensibilidade de 69% e uma especificidade de 54%.

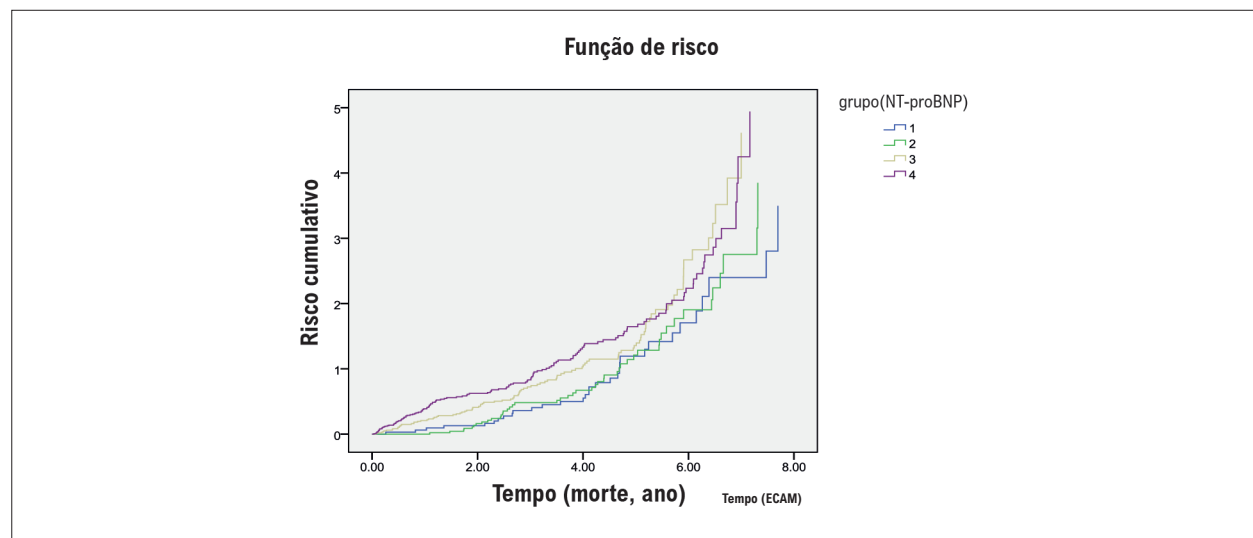


Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a incidência cumulativa de morte por todas as causas em pacientes muito idosos com diferentes níveis de NT-proBNP (quartil 1: <124 pg/mL, quartil 2: 124–271 pg/mL, quartil 3: 271–668 pg/mL e quartil 4: ≥ 668 pg/mL). O risco de mortalidade por todas as causas foi significativamente maior no quartil 4 (77,3%) do que no quartil 1 (28,7%) (HR = 1,63; IC 95%, 1,005–2,642; $p = 0,04$). Log-rank, $p = 0,008$. NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confiança.

Tabela 3 – Associação dos níveis plasmáticos de NT-proBNP com morte, ECAM, SCA e acidente vascular cerebral

HR (IC95%)	Grupo 1 (n=181)	Grupo 2 (n=180)	Grupo 3 (n=182)	Grupo 4 (n=181)
Mortalidade por todas as causas	52(28,7%)	60(33,3%)	101(55,5%)	140(77,3%)
HR não ajustado	1(controle)	1,058(0,729-1,535)	1,301(0,928-1,822)	1,432(1,039-1,974)
Modelo 1	1(controle)	1,073(0,686-1,680)	1,52(1,020-2,265)	1,668(1,137-2,449)
Modelo 2	1(controle)	1,057(0,629-1,777)	1,414(0,864-2,312)	1,583(0,984-2,545)
Modelo 3	1(controle)	0,993(0,583-1,687)	1,391(0,847-2,285)	1,629(1,005-2,642)
Modelo 4	1(controle)	0,934(0,549-1,590)	1,354(0,819-2,236)	1,473(0,884-2,454)
ECAM	30(16,6%)	41(22,8%)	49(26,9%)	82(45,3%)
HR não ajustado	1(controle)	0,512(0,309-0,849)	0,516(0,322-0,827)	0,568(0,370-0,874)
Modelo 1	1(controle)	1,020(0,569-1,828)	1,025(0,591-1,778)	1,979(1,193-3,285)
Modelo 2	1(controle)	1,021(0,492-2,118)	0,975(0,508-1,873)	1,748(0,893-3,425)
Modelo 3	1(controle)	0,956(0,446-2,053)	1,071(0,545-2,102)	1,769(1,289-3,531)
Modelo 4	1(controle)	0,799(0,362-1,762)	0,797(0,392-1,621)	1,313(0,621-2,780)
SCA	16(53,3%)	25(61%)	34(69,4%)	62(75,6%)
HR não ajustado	1(controle)	1,55(0,86-2,78)	1,74(0,97-3,10)	2,02(1,33-3,59)
Modelo 1	1(controle)	1,53(0,85-2,76)	1,67(0,93-2,99)	2,01(1,25-3,58)
Modelo 2	1(controle)	2,04(0,99-4,17)	1,48(0,72-3,04)	2,12(1,18-4,45)
Modelo 3	1(controle)	1,94(0,94-4,01)	1,39(0,66-2,92)	1,89(1,14-4,08)
Modelo 4	1(controle)	1,67(0,81-3,47)	1,12(0,51-2,44)	1,54(0,87-3,58)
AVC	12(40%)	11(26,8%)	7(14,3%)	6(7,3%)
HR não ajustado	1(controle)	0,66(0,31-1,37)	0,27(0,11-0,71)	0,39(0,15-1,01)
Modelo 1	1(controle)	0,737(0,35-1,56)	0,25(0,10-0,64)	0,41(0,16-1,08)
Modelo 2	1(controle)	1,36(0,48-3,77)	0,28(0,09-0,84)	0,59(0,17-2,03)
Modelo 3	1(controle)	1,27(0,44-3,68)	0,32(0,12-1,01)	0,73(0,19-2,80)
Modelo 4	1(controle)	1,28(0,40-4,10)	0,34(0,09-1,26)	0,93(0,21-4,23)

O modelo 1 foi ajustado para idade e sexo. O modelo 2 foi ajustado para as variáveis do modelo 1 mais hipertensão, DM, FA, DCC, IMC, hemoglobina, albumina plasmática, TFG, LDL-C e HDL-C. O modelo 3 foi ajustado para as variáveis do modelo 2 mais medicamentos cardiovasculares. O modelo 4 foi ajustado para as variáveis do modelo 3 mais FEVE, DAE e IMVE. NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro; SCA: síndrome coronariana aguda; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confiança; DCC: doença cardíaca coronária; HT: hipertensão; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilação atrial; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; TFG: taxa de filtração glomerular estimada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores.

Discussão

O principal achado deste estudo é que o NT-proBNP é um preditor independente de morte por todas as causas e ECAM nessa população muito idosa, embora os parâmetros da ecocardiografia tenham enfraquecido seu valor preditivo. Além disso, o risco de morte (77,3%) e ECAM em 5 anos (45,3%) estava particularmente aumentado em indivíduos com níveis plasmáticos de NT-proBNP ≥ 668 pg/mL neste estudo, sugerindo que é possível ter uma avaliação de risco independente com NT-proBNP em pacientes idosos.

Muitos estudos confirmaram que o NT-proBNP é um biomarcador preditivo importante em diferentes populações,¹ não apenas em pacientes com insuficiência cardíaca e outras DCV,^{14,15} mas também na população geral.^{2,16} No entanto,

em pessoas muito idosas, há dados limitados sobre seu valor preditivo prognóstico. No presente estudo, o NT-proBNP foi um preditor independente de morte por todas as causas e ECAM em pacientes muito idosos (≥ 80 anos), o que é consistente com os resultados de estudos anteriores.⁴ Vaes et al.⁴ relataram pela primeira vez que o NT-proBNP era um fator prognóstico independente em idosos (≥ 85 anos). Entretanto, para aquela população específica, o histórico de DCV foi baseado em diferentes padrões de diagnóstico; nem todos os participantes realizaram exame de ecocardiografia.⁴ Esses fatores podem afetar o valor prognóstico do NT-proBNP.

No presente estudo, os históricos de hipertensão, DCC e FA foram baseados em padrões de diagnóstico aceitos; todos os participantes foram submetidos a um exame de ecocardiografia. O NT-proBNP foi um preditor independente

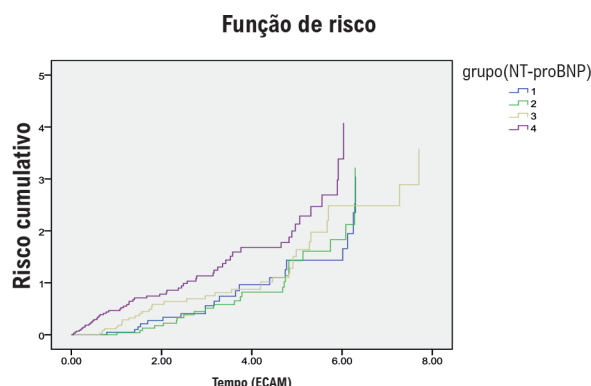


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a incidência cumulativa de ECAM em pacientes muito idosos com diferentes níveis de NT-proBNP (quartil 1: <124 pg/mL, quartil 2: 124-271 pg/mL, quartil 3: 271-668 pg/mL e quartil 4: ≥668 pg/mL). O risco de ECAM foi significativamente maior no quartil 4 (45,3%) do que no quartil 1 (16,6%) (HR = 1,77; IC de 95%, 1,289-3,531; $p = 0,04$). Log-rank, $p = 0,002$. NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confiança.

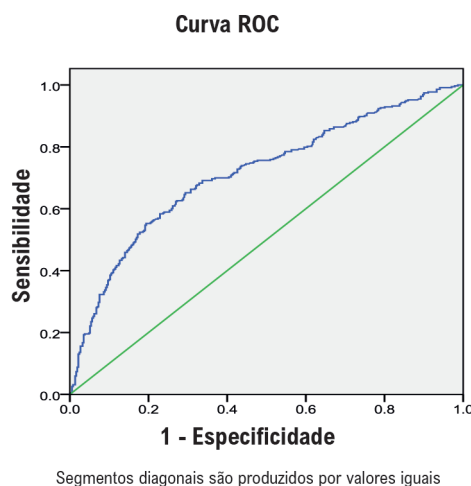


Figura 3 - Curva ROC de NT-proBNP para prever a morte por todas as causas. A AUC foi de 0,71 (IC de 95%, 0,677-0,752), $p < 0,001$. ROC: receiver operating characteristic; NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro; AUC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança.

de morte por todas as causas, ECAM e SCA após ajuste para idade, sexo e fatores de risco cardiovascular tradicionais. Uma vez que o valor prognóstico do NT-proBNP não estava mais presente significativamente após o ajuste para os parâmetros ecocardiográficos (FEVE, DAE e IMVE), nossa hipótese é que a medida do NT-proBNP e os achados da ecocardiografia podem se complementar. A medida do NT-proBNP é uma forma rápida e barata de possivelmente evitar a necessidade de um ecocardiograma no caso de valores baixos e, por outro lado, é uma melhor indicação para um ecocardiograma nos casos de nível de NT-proBNP mais alto.

Atualmente, poucos estudos têm discutido o valor prognóstico do NT-proBNP em idosos e não há pesquisas sobre o valor de corte ideal para os níveis plasmáticos de NT-proBNP para prever morte ou ECAM nessa população.

Em estudos anteriores, os valores de corte ideais diferiram para diferentes populações,^{17,18} os quais foram muito altos em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada^{19,20} e <90 pg/mL na população geral.^{16,18} Fu et al.,¹⁷ relataram que o valor de corte ideal para NT-proBNP para prever a morte em pacientes chineses mais velhos com doença arterial coronariana é de 369,5 pg/mL em pacientes sem DRC e 2.584,1 pg/mL em pacientes com DRC. Neste estudo, os resultados das curvas ROC indicam que o NT-proBNP é um preditor razoavelmente preciso para morte por todas as causas e ECAM. As áreas sob as curvas ROC foram 0,71 (IC95%, 0,677-0,752) para morte por todas as causas e 0,58 (IC95% CI, 0,537-0,626) para ECAM. O valor de corte para os níveis plasmáticos de NT-proBNP (406 pg/mL) apresentou uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 81% para

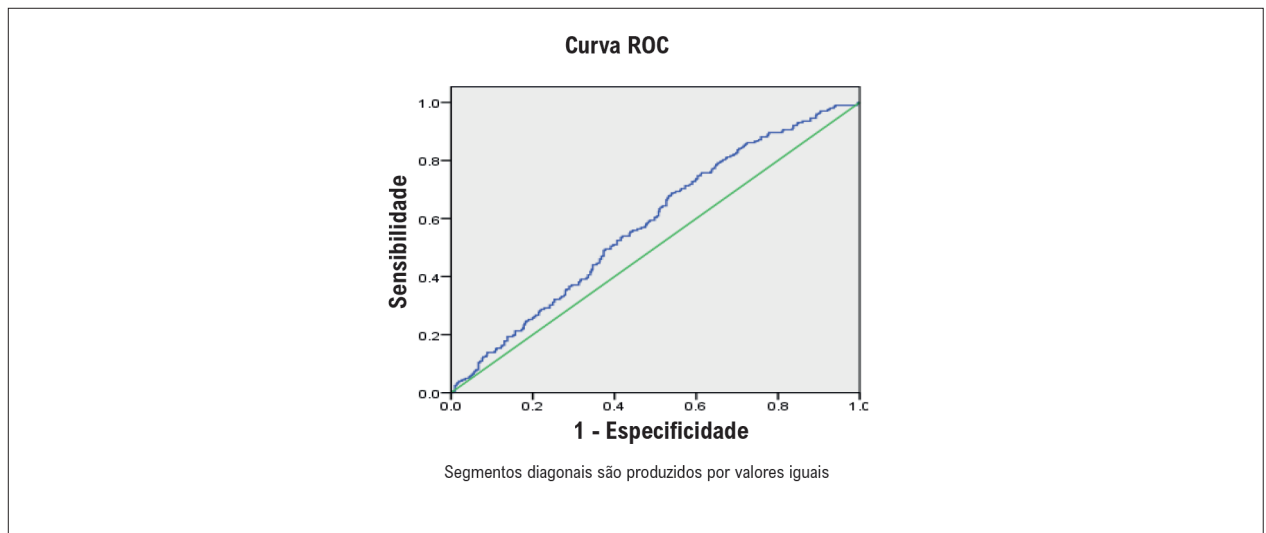


Figura 4 – Curva ROC de NT-proBNP para prever os ECAM. A AUC foi de 0,58 (IC de 95%, 0,537-0,626), $p = 0,001$. ROC: receiver operating characteristic; NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro; AUC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança.

prever a morte por todas as causas, e uma sensibilidade de 69% e uma especificidade de 54% para prever ECAM. Mas este valor não é adequado como o valor de corte ideal para prever a morte por todas as causas e ECAM devido à baixa especificidade e sensibilidade. Simultaneamente, também foi observado que os indivíduos no quartil mais alto (nível de NT-proBNP ≥ 668 pg/mL) apresentou 77,3% de risco de morte e 45,3% de risco de ECAM durante o período de seguimento, significativamente maior do que nos outros três grupos; isso identifica uma população de alto risco, e é clinicamente relevante.

Acreditamos que é possível ter uma avaliação de risco independente ao avaliar os níveis de NT-proBNP nesses pacientes idosos. Foi muito semelhante ao aumento do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular observado por van Peet et al.,⁶ encontrado nos tercís mais elevados dos níveis de NT-proBNP para homens (nível de corte 649 pg/mL), bem como nos tercís superiores dos níveis de NT-proBNP para mulheres (nível de corte 519 pg/mL). Eles declararam que altos níveis de NT-proBNP podem ajudar os médicos a identificar pacientes que provavelmente irão se beneficiar mais com o seguimento proativo, e nossos resultados foram consistentes com os deles.

Este estudo tem várias limitações. Primeiro, apenas 45 (12,7%) pacientes morreram de causas cardíacas neste estudo; a maioria morreu de falência múltipla de órgãos. Portanto, o valor preditivo do NT-proBNP para morte cardíaca não foi analisado neste estudo. Em segundo lugar, embora os resultados tenham sido ajustados para múltiplas covariáveis que podem estar associadas aos níveis plasmáticos de NT-proBNP, é possível que fatores de confusão residuais, como tumores, implantação de marca-passo e isquemia miocárdica silenciosa possam impactar os achados. Terceiro, devido ao longo período de seguimento, os medicamentos cardiovasculares primários utilizados podem ter mudado com o tempo e, portanto, podem não ter refletido nos resultados deste estudo. Quarto, este estudo foi realizado em apenas um

centro na China, a população consistia quase exclusivamente de homens e todos os pacientes estavam hospitalizados e eram muito idosos, portanto, os resultados não podem ser aplicados a uma população mais ampla. Quinto, a fragilidade e outros parâmetros físicos não foram avaliados neste estudo, o que pode impactar os resultados. Em sexto lugar, a análise das incidências de ECAM não considerou um modelo de risco concorrente com morte não cardíaca como risco concorrente, o que pode ter subestimado o valor prognóstico do NT-proBNP para prever ECAM.

Conclusão

O NT-proBNP foi identificado como um preditor independente de morte por todas as causas e ECAM em pacientes hospitalizados com mais de 80 anos de idade.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a seus colegas do Departamento de Medicina Laboratorial do *Chinese People's Liberation Army General Hospital*, por ajudar nos ensaios bioquímicos. Os autores também são gratos aos participantes do estudo por seu envolvimento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Zhu Q, Gao P, Fu S, Wang H, Bai Y, Luo L, Ye P; Obtenção de dados: Zhu Q, Gao P, Wang H; Análise estatística: Zhu Q, Gao P, Fu S, Bai Y, Ye P; Redação do manuscrito: Zhu Q, Ye P; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Zhu Q, Fu S, Wang H, Bai Y, Luo L, Ye P.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Chinese PLA General Hospital sob o número de protocolo S2016-056-02. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014; 19(4): 453–70.
2. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004; 350(7):655–63.
3. Poortvliet R, de Craen A, Gussekloo J, de Ruijter W. Increase in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels, renal function and cardiac disease in the oldest old. *Age Ageing*. 2015; 44(5):841–7.
4. Vaes B, de Ruijter W, Degryse J, Westendorp RG, Gussekloo J. Clinical relevance of a raised plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in a population-based cohort of nonagenarians. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(5):823–9.
5. Van Vliet P, Sabayan B, Wijsman LW, Poortvliet RK, Mooijaart SP, de Ruijter W, et al. NT-proBNP, blood pressure, and cognitive decline in the oldest old: The Leiden 85-plus Study. *Neurology*. 2014; 83(13):1192–9.
6. Van Peet PG, de Craen AJ, Gussekloo J, de Ruijter W. Plasma NT-proBNP as predictor of change in functional status, cardiovascular morbidity and mortality in the oldest old: the Leiden 85-plus study. *Age (Dordr)*. 2014; 36(3):9660.
7. 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.
8. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(10): 2937–44.
9. [kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) CKD Work Group]. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supplements*. 2013; 3(1):1–150.
10. Hu YM, Wu XL, Hu ZH, Ren AH, Wei XQ, Wang XC, et al. Research on the formula of human body surface area in China. *Journal of Physiology*. 1999; 51(1):45–8.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27(11):2121–58.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42(6): 1206–52.
13. Hu J, Wallace DC, Jones E, Liu H. Cardiometabolic health of Chinese older adults with diabetes living in Beijing, China. *Public Health Nurs*. 2009; 26(6): 500–11.
14. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347(3):161–7.
15. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(7):666–75.
16. Zhu Q, Xiao W, Bai Y, Ye P, Luo L, Gao P, et al. The prognostic value of the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level on all-cause death and major cardiovascular events in a community-based population. *Clin Interv Aging*. 2016; 11:245–53.
17. Fu S, Luo L, Ye P, Yi S, Liu Y, Zhu B, et al. The ability of NT-proBNP to detect chronic heart failure and predict all-cause mortality is higher in older Chinese coronary artery disease patients with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:409–17.
18. Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA, Gansevoort RT, Hillege HL, de Jong PE, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *European Heart Journal*. 2010; 31(1):120–7.
19. Wei BQ, Yang YJ, Zhang J, Dou KF, Zhang YH, Huang XH, et al. Predictive value of admission amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide on in-hospital mortality in patients with decompensated heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2009; 37(6):481–5.
20. Martín Sánchez FJ, Covarrubias M, Terán C, Llorens P, Herrero P, Jacob J, et al. Prognostic role of NT-proBNP in emergency department in the older with acute heart failure. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013; 48(4):155–60.



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

O Que Prever da Vida Cardiovascular aos 85?

What to Expect from Cardiovascular Life at 85?

Wouter Kok¹ 

Amsterdam University Medical Center,¹ Amsterdã – Holanda

Minieditorial referente ao artigo: Valor Prognóstico dos Níveis Plasmáticos de NT-proBNP em Pacientes Hospitalizados com Mais de 80 Anos de Idade em um Hospital em Pequim, China

Embora haja muita literatura para a previsão de risco de doenças cardiovasculares e terapias preventivas,¹ as estimativas de risco são menos conhecidas para pacientes com idade >80 anos. É necessário suprir essa lacuna de conhecimento, pois o estado de saúde dos idosos com idade mais avançada terá cada vez mais impacto na assistência à saúde.²

Um estudo detalhado realizado em Pequim por Zhu et al.,³ publicado nesta revista, descreve o risco em 5 anos de doença cardiovascular em 724 pacientes chineses muito idosos – todos com idade >80 anos, a maioria deles do sexo masculino.³ Eles foram internados em um Departamento de Cardiologia Geriátrica, área que está em evolução a nível internacional.⁴ Os motivos da internação estavam relacionados principalmente a doença arterial coronariana e controle da hipertensão; apenas alguns foram admitidos devido a doenças respiratórias ou do trato digestivo. Após um seguimento médio de 5,3 anos e taxa de seguimento de 98%, cerca de 50% dos pacientes morreram, a maioria deles devido a infecções, e apenas 1 em 16 pacientes de causa cardíaca. O estudo mostra que a morbidade cardiovascular e o risco de mortalidade por todas as causas nessa população podem ser previstos com sucesso pelos níveis do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP).³

A predição de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares com baixos níveis de NT-proBNP tem sido realizada na população geral com idade de 50 a 89 anos,⁵ e na população geriátrica com idade >80 anos.^{6,7} Como deveríamos interpretar esses níveis baixos e o que eles predizem? Com base em outros estudos, parece que esses níveis mais baixos de NT-proBNP não apenas predizem a morte cardiovascular, mas também a não-cardiovascular.⁸ Uma interpretação pode ser que as variações do NT-proBNP em níveis tão baixos são uma medida da idade biológica, refletindo as várias interações com o NT-proBNP.⁸ Há outras medidas de vitalidade, como escores de fragilidade

em pacientes idosos que também predizem eventos CV; portanto, esse conceito não é novo.⁹ Além disso, na insuficiência cardíaca com frações de ejeção preservadas, estamos começando a ver que valores baixos de NT-proBNP mantêm seu valor preditivo para mortalidade por todas as causas, embora não haja certeza de que os desfechos serão cardiovasculares.¹⁰ Por outro lado, a descoberta de que níveis muito mais elevados de NT-proBNP, como por exemplo na insuficiência cardíaca, nem sempre implicam em uma mortalidade por todas as causas muito alta ou imediata; isso é exemplificado em um estudo de pacientes idosos com idade ≥ 85 anos nos quais os níveis de NT-proBNP na faixa de 1707-9729 ng/L ainda estavam associados à sobrevida de 1 ano de quase 100%, enquanto somente os pacientes acima dessa faixa apresentaram aumento da mortalidade.¹¹ O risco final a ser previsto depende das distribuições de riscos adicionais. Portanto, o achado no artigo de Zhu et al.,³ de que níveis baixos de NT-proBNP predizem independentemente a mortalidade por todas as causas é o esperado, mas tem a contrapartida de que a maior parte da mortalidade foi não-cardiovascular, e o registro documentado de que quase todos os pacientes tinham fração de ejeção preservada no ecocardiograma.³

Portanto, é um achado interessante que também os eventos cardiovasculares maiores (ECAM) não-fatais, que têm uma incidência muito maior do que a mortalidade cardiovascular, são previstos de forma precisa pelos baixos níveis de NT-proBNP. Na Tabela 3, os ECAM (n = 202) são apresentados com uma incidência de cerca de 1 em 4 pacientes (28%) após um seguimento médio de 5 anos; a maioria dos eventos envolvem síndromes coronárias agudas (incidência de 19%), e um pouco menos frequentes são os acidentes vasculares cerebrais (incidência de 5%). Sabe-se que essas incidências de ECAM aumentam exponencialmente com a idade, como visto em uma população britânica, onde pessoas com idade >80 anos têm um risco de incidência em 10 anos de 50% de doença cardiovascular – um composto de eventos coronários e cerebrais.¹² Devido à alta incidência de ECAM, a identificação de pacientes idosos com riscos intermediários desses eventos já teria implicações para a prevenção, e não somente para aqueles com maior risco de ECAM. Também pode ser interessante saber qual é a relação entre a morbidade cardiovascular (ECAM) e a mortalidade por todas as causas.

Uma interpretação tentadora dos níveis de NT-proBNP da Tabela 1 é que 4 categorias do NT-proBNP resumem os riscos de doença cardíaca coronária anterior, hipertensão, fibrilação atrial e diminuição da função renal, com o aumento

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Idoso; Serviços de Saúde para Idosos; Mortalidade; Peptídeo Natriurético-Tipo B.

Correspondência: Wouter Kok •

Amsterdam Universitair Medisch Centraal – Cardiology - Meibergdreef 9
Duiwendrecht 1115 ZJ - Amsterdã – Holanda
E-mail: w.e.kok@amc.uva.nl

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210138>

de todos os riscos com os níveis mais altos de NT-proBNP. Os níveis de NT-proBNP não parecem refletir a presença de diabetes mellitus (distribuição igual) ou níveis de colesterol (que diminuem com elevação do NT-proBNP). Entretanto, um modelo de risco seria necessário para as estimativas de risco reais desses fatores.

Para aqueles interessados em terapias preventivas, os ECAM no estudo de Zhu et al. ocorreram apesar dos medicamentos protetores (70% dos pacientes receberam

agentes antiplaquetários, 45% receberam estatinas, e 40% inibidores de ECA ou BRAs). Seria interessante avaliar as interações dos medicamentos após considerar toda a gama de risco de eventos CV (e não em relação aos tercís do NT-proBNP).

Pode-se concluir, com base no trabalho de Zhu et al., que a vida cardiovascular aos 85 pode ser prevista pelos baixos níveis de NT-proBNP, mas, ao mesmo tempo, devemos reconhecer que essa avaliação de risco não deveria depender somente dos pontos de corte do NT-proBNP.

Referências

1. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019 Nov 4;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204.
2. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Jun;110(6):500-11. doi: 10.5935/abc.20180098.
3. Zhu Q, Gao P, Fu S, Wang H, Bai Y, Luo L, et al. Prognostic Value of Plasma NT-proBNP levels in Hospitalized Patients Older than 80 Years of Age in a Hospital in Beijing, China. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(6):1027-1036.
4. Dodson JA, Matlock DD, Forman DE. Geriatric Cardiology: An Emerging Discipline. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1056-64. doi:10.1016/j.cjca.2016.03.019.
5. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA.* 2005 Apr 6;293(13):1609-16. doi: 10.1001/jama.293.13.1609.
6. Vaes B, de Ruijter W, Degryse J, Westendorp RG, Gussekloo J. Clinical relevance of a raised plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in a population-based cohort of nonagenarians. *J Am Geriatr Soc.* 2009 May;57(5):823-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02218.x.
7. van Peet PG, de Craen AJ, Gussekloo J, de Ruijter W. Plasma NT-proBNP as predictor of change in functional status, cardiovascular morbidity and mortality in the oldest old: the Leiden 85-plus study. *Age (Dordr).* 2014;36(3):9660. doi:10.1007/s11357-014-9660-1.
8. Muscari A, Bianchi G, Forti P, Magalotti D, Pandolfi P, Zoli M; Pianoro Study Group. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a possible surrogate of biological age in the elderly people. *Geroscience.* 2020 Aug 11. doi: 10.1007/s11357-020-00249-2. Epub ahead of print.
9. Sergi G, Veronese N, Fontana L, De Rui M, Bolzetta F, Zambon S, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Mar 17;65(10):976-83. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.040.
10. Salah K, Stienen S, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Bayes-Genis A, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart.* 2019 Aug;105(15):1182-1189. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314173. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30962192; PMCID: PMC6662953.
11. Vergaro G, Januzzi JL Jr, Cohen Solal A, Aimò A, Arzilli C, Zyw L, Valleggi A, et al. NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2018 Nov 15;271:324-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.006. PMID: 30223365.
12. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017 May 23;357:j2099. doi: 10.1136/bmj.j2099.



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

Idade Avançada Reduz a Tipicidade da Apresentação Clínica em Pacientes Com Dor Torácica Aguda Relacionada a Doença Coronária Obstrutiva?

Does Advanced Age Reduce the Typicality of Clinical Presentation in Patients with Acute Chest Pain Related to Coronary Artery Disease?

Pedro Henrique Correia Filgueiras,¹ Antônio Maurício Cerqueira Junior,¹ Gabriela Oliveira Bagano,¹ Vitor Calixto de Almeida Correia,¹ Fernanda Oliveira de Andrade Lopes,¹ Thiago Menezes Barbosa de Souza,¹ Leticia Lara Fonseca,¹ Lara Queiroz Kertzman,¹ Yasmin Falcon Lacerda,¹ Marcia Noya Rabelo,² Luis Claudio Lemos Correia¹

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

Hospital São Rafael,² Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: De acordo com o pensamento diagnóstico tradicional, indivíduos muito idosos estão mais predispostos a desenvolver sintomas atípicos em síndromes coronarianas agudas.

Objetivo: Testar a hipótese de que indivíduos muito idosos estão mais predispostos a manifestações de dor torácica atípica devido à doença arterial coronariana obstrutiva (DAC).

Métodos: O Registro de dor torácica inclui pacientes internados com dor torácica aguda. Primeiramente, foi construído o índice de tipicidade dessa manifestação clínica: a soma de 12 características de sintomas (8 sintomas típicos e 4 sintomas atípicos). No subgrupo de pacientes com etiologia coronariana, o índice de tipicidade foi comparado entre octogenários e não octogenários. A significância estatística foi definida por $p < 0,05$.

Resultados: 958 pacientes foram incluídos no registro, sendo que 486 (51%) tinham etiologia supostamente coronariana. Nesse grupo, 59 (12%) octogenários (idade $84 \pm 3,5$; 50% homens) foram comparados a 427 pacientes com idade < 80 (60 ± 12 anos; 71% homens). O índice de tipicidade em octogenários foi $3,42 \pm 1,92$, que é semelhante ao de não octogenários ($3,44 \pm 1,74$; $p = 0,092$ na análise univariada e $p = 0,80$ após ajuste para sexo pela análise de variância — ANOVA). Também não houve diferença estatisticamente significativa quando a amostra foi dividida em idade mediana (62 anos; $3,41 \pm 1,77$ vs. $3,49 \pm 1,77$; $p = 0,61$). Não houve associação linear estatisticamente significativa entre idade e índice de tipicidade ($r = -0,05$; $p = 0,24$). A análise de regressão logística para predição de DAC na amostra geral de 958 pacientes não mostrou interação do índice de tipicidade com a idade numérica ($p = 0,94$), octogenários ($p = 0,22$) ou idade acima da mediana ($p = 0,74$).

Conclusão: Em pacientes com dor torácica aguda de etiologia coronariana, a idade avançada não influencia o quadro clínico típico.

Palavras-chave: Idoso; Dor no Peito; Síndrome Coronariana Aguda; Prognóstico.

Abstract

Background: According to traditional diagnosis thinking, very elderly individuals are more predisposed to develop atypical symptoms in acute coronary syndromes.

Objective: To test the hypothesis that very elderly individuals are more predisposed to atypical chest pain manifestations due to obstructive coronary artery disease (CAD).

Methods: The Registry of Thoracic Pain includes patients admitted with acute chest pain. Firstly, the typicality index of this clinical manifestation was constructed: the sum of 12 symptom characteristics (8 typical and 4 atypical symptoms). In the subgroup of patients with coronary etiology, the typicality index was compared between octogenarian and non-octogenarian individuals. Statistical significance was defined by $p < 0.05$.

Results: 958 patients were included in the registry, and 486 (51%) had a supposedly coronary etiology. In this group, 59 (12%) octogenarians (age 84 ± 3.5 , 50% men) were compared to 427 patients aged < 80 (60 ± 12 years, 71% men). The typicality index in octogenarians was

Correspondência: Luis C. L. Correia •

Av. Princesa Leopoldina 19/402. CEP 40150-080, Salvador, BA – Brasil

Email: luisclcorreia@gmail.com

Artigo recebido em 08/07/2019, revisado em 23/03/2020, aceito em 14/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190089>

3.42 ± 1.92 , which is similar to that of non-octogenarians (3.44 ± 1.74 ; $p=0.92$ in univariate analysis and $p=0.80$ after adjustment for sex by analysis of variance — ANOVA). There was also no statistically significant difference when the sample was divided into median age (62 years; 3.41 ± 1.77 vs. 3.49 ± 1.77 ; $p=0.61$). There was no statistically significant linear association between age and typicality index ($r=-0.05$; $p=0.24$). Logistic regression analysis for prediction of CAD in the general sample of 958 patients showed no interaction of typicality index with numeric age ($p=0.94$), octogenarians ($p=0.22$) or age above median ($p=0.74$).

Conclusion: In patients with acute chest pain of coronary etiology, advanced age does not influence the typical clinical presentation.

Keywords: Elderly; Chest Pain; Acute Coronary Syndrome; Prognosis.

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

Introdução

O pensamento clínico tradicional indica que os idosos estão predispostos a sintomas atípicos nas síndromes coronarianas agudas (SCA), condição que pode implicar em difícil diagnóstico e tratamento tardio.¹ Os mecanismos plausíveis para atipicidade seriam limitações cognitivas, comunicação comprometida ou redução da percepção da dor.²

No entanto, embora esse pensamento clínico tradicional tenha como possível base fisiológica a alteração nociceptiva causada pela depressão e diabetes, que são mais prevalentes em indivíduos com mais idade, a grande maioria dos estudos encontrados na literatura é retrospectiva e com uma definição bastante variável e subjetiva de “tipicidade da dor”. Portanto, ainda não está claro se, de fato, a idade avançada implica um quadro clínico diferente no contexto das síndromes coronarianas.^{3,4}

Assim, o presente estudo se propõe a testar a hipótese de que indivíduos muito idosos estão mais predispostos a manifestações atípicas de dor torácica de etiologia coronariana. Como uma análise primária, a tipicidade geral da manifestação clínica foi comparada entre octogenários e não octogenários na subamostra de pacientes com etiologia coronariana. Seguiu-se a análise da interação entre idade e tipicidade da dor na predição da etiologia coronariana na amostra de todas as etiologias de dor torácica.

Métodos

Seleção da amostra

O Registro de Dor Torácica é uma amostra de pacientes internados consecutivamente na Unidade Coronariana de um hospital terciário de setembro de 2011 a dezembro de 2017, principalmente por desconforto torácico, independentemente de alterações eletrocardiográficas, marcadores de necrose ou qualquer outro exame complementar que mostre a causa do sintoma.

A amostra selecionada tem como objetivo representar a população-alvo de pacientes internados na unidade coronariana devido a dor torácica. Assim, todos os pacientes internados durante o período do estudo foram incluídos no estudo, não havendo seleção de subamostra nesta população. A internação na unidade coronariana não foi influenciada pelo protocolo do estudo. A probabilidade diagnóstica foi estabelecida a critério dos médicos assistentes.

O estudo está de acordo com as normas éticas da resolução 510/2016 do Ministério da Saúde, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Hospitalar e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Caracterização do desconforto torácico

Na internação, as informações sobre a apresentação clínica do desconforto torácico foram coletadas por meio de entrevista parametrizada. A entrevista foi realizada de forma sistematizada por pesquisadores treinados para evitar induzir as respostas dos pacientes e focar na reprodutibilidade do método. A entrevista foi parametrizada para exigir respostas objetivas sim/não. Quando o paciente manifestou dúvida, o sintoma foi considerado ausente.

Foram avaliadas 12 características de sintomas, incluindo 8 características consideradas típicas de angina (dor precordial, aspecto compressivo, irradiação para membro superior esquerdo, irradiação para o pescoço, intensidade classificada pelo paciente como grave, desconforto nos dias anteriores, presença de sintomas vagais, administração de medicação sublingual seguida de melhora do sintoma) e 4 características consideradas atípicas (mudança da dor conforme a posição, mudança com palpação do local, mudança com movimento do braço e mudança com respiração).

Índice de tipicidade de sintomas

Para quantificar a tipicidade geral da manifestação clínica, atribuiu-se 1 ponto a cada característica típica e subtraiu-se 1 ponto para cada característica atípica (variação de -4 a +8, proporcional à tipicidade).

Definição da etiologia dos sintomas

Para a avaliação diagnóstica, os pacientes foram submetidos a angiografia coronária invasiva ou teste provocativo não invasivo (ressonância magnética de perfusão nuclear e tomografia computadorizada por emissão de fóton único ou ecocardiografia sob estresse com dobutamina), a critério do cardiologista responsável. Para testes não invasivos positivos, os pacientes fizeram uma angiografia para confirmação. Com base nesse algoritmo de diagnóstico, definiu-se doença arterial coronariana obstrutiva (DACO) como estenose $\geq 70\%$ na angiografia. A angiografia coronária sem lesão obstrutiva ou teste não invasivo normal (tamanho do defeito isquêmico $< 5\%$ do miocárdio ventricular esquerdo) indicou ausência de DACO.

Análise dos dados

A normalidade das variáveis numéricas foi testada por histograma, comparando média e mediana, e considerando principalmente o nível de curtose e assimetria < 3 . Indivíduos muito idosos foram definidos com idade ≥ 80 anos (octogenários). Realizou-se a análise preliminar na amostra de pacientes com doença coronariana obstrutiva, comparando o

índice de tipicidade entre octogenários e não octogenários. Além disso, comparou-se cada característica de sintomas entre os dois grupos. As variáveis numéricas foram expressas como média e desvio padrão, comparadas entre os dois grupos pelo teste t de Student não pareado. As variáveis categóricas foram expressas em proporções e comparadas com o teste qui-quadrado de Pearson. Procedeu-se à análise de variância para comparar o índice de tipicidade entre os grupos após ajuste para sexo. A associação linear entre índice de tipicidade e idade foi testada pelo coeficiente de correlação de Pearson, com base na distribuição normal de ambas as variáveis. A comparação múltipla foi ajustada pelo método de Bonferroni.

Em seguida, utilizou-se a amostra total do registro (todos os pacientes admitidos com dor torácica aguda, com e sem doença arterial coronariana), e avaliamos a capacidade preditiva do índice de tipicidade para doença arterial coronariana obstrutiva com base na área sob a curva *Receiver Operator Characteristic* (ROC). Depois, avaliamos o efeito modificador da idade sobre a precisão do diagnóstico (DACO) da tipicidade geral da dor, em termos de interação vs. tipicidade da idade na regressão logística, com a idade sendo inserida de três maneiras diferentes: como uma variável numérica, categorizada em dois grupos (octogenários ou não octogenários) e categorizada em dois grupos a partir da mediana da amostra. Para a análise estatística, foi utilizado o software SPSS versão 23. A significância estatística foi definida como um valor de p bicaudal menor que 0,05.

Cálculo amostral

Quanto ao cálculo amostral, trata-se de um estudo realizado em amostra previamente existente no Registro de Dor Torácica, uma coleta prospectiva de pacientes internados por dor torácica. Esse registro é utilizado para várias análises e, em nossa metodologia, antes de decidirmos testar qualquer hipótese, avaliamos o poder estatístico, que depende do comportamento

da variável em questão. Assim, como os dados já haviam sido coletados, poderíamos utilizar o desvio padrão da amostra que seria utilizado para avaliar se o tamanho da amostra tinha poder suficiente, critério essencial para permitir a análise dos dados em nosso protocolo.

Assim, o tamanho da amostra foi definido primeiro, com base na distribuição do índice de tipicidade na amostra de doença coronariana. Considerando o desvio padrão de 1,7, seria necessário que 36 octogenários e 109 não octogenários oferecessem 80% de poder na detecção de uma diferença de 30% no índice típico pelo teste t de Student.

Resultados

Caracterização da amostra

Entre setembro de 2011 e dezembro de 2017, 958 indivíduos foram incluídos no registro, e 486 (51%) tinham etiologia supostamente coronariana. Nesse grupo, 59 octogenários foram comparados a 427 não octogenários. A média de idade dos octogenários foi de $85 \pm 3,4$ anos, sendo 56% homens, em comparação com 60 ± 12 anos, sendo 71% homens, no grupo de não octogenários ($p < 0,001$). Pacientes octogenários tiveram uma prevalência maior de disfunção ventricular esquerda clinicamente manifesta (24% versus 8,7%, $p < 0,001$), doença triarterial ou tronco de coronária esquerda (41% versus 26%, $p = 0,01$) e menor prevalência de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (25% versus 30%, $p < 0,001$). A mortalidade foi maior no grupo com idade mais avançada (14% versus 2,1%, $p < 0,001$). As variáveis comparadas entre os dois grupos encontram-se discriminadas na tabela 1.

Idade e tipicidade dos sintomas

O índice de tipicidade dos pacientes muito idosos foi de $3,42 \pm 1,92$, semelhante ao observado em indivíduos mais

Tabela 1 – Características clínicas e comorbidades

	Idade <80 anos (n=427)	Idade ≥80 anos (n=59)	Valor de p
Idade (anos)	60 ± 12	$85 \pm 3,4$	<0,001
Homens	302 (71%)	33 (56%)	0,02
Isquemia ao ECG	279 (67%)	37 (65%)	0,80
Troponina positiva	274 (65%)	49 (83%)	0,005
Infarto com supradesnivelamento do segmento ST	127 (30%)	15 (25%)	<0,001
Diabetes mellitus	161 (38%)	27 (46%)	0,23
Creatinina (mg/dL)	$1,0 \pm 0,69$	$1,1 \pm 0,43$	0,12
Pressão arterial sistólica (mmHg)	154 ± 31	153 ± 36	0,08
Frequência cardíaca (bpm)	78 ± 18	76 ± 19	0,17
Doença coronariana prévia	139 (33%)	24 (41%)	0,22
Revascularização miocárdica prévia	37 (8,7%)	7 (12%)	0,40
Padrão anatômico grave*	80 (26%)	16 (41%)	0,01

*Cateterismo com obstrução ≥70%. ECG: eletrocardiograma.

jovens ($3,44 \pm 1,74$; $p=0,92$). A comparação do índice de tipicidade permaneceu não significativa ($p=0,80$) após ajuste para diferença de gênero entre os grupos (Figura 1).

Não houve diferença no índice de tipicidade quando a amostra foi dividida em idade mediana (62 anos), sendo $3,41 \pm 1,77$ versus $3,49 \pm 1,77$ ($p=0,61$). Da mesma forma, não houve correlação entre índice típico e idade ($r=-0,05$, $p=0,24$) (Figura 2).

A comparação entre as 12 características da dor entre octogenários e não octogenários não mostrou diferença significativa após o ajuste de Bonferroni (Tabela 2).

Efeito modificador da idade na capacidade preditiva da tipicidade da dor

Analisando os 958 pacientes do registro, o índice de tipicidade apresentou uma área sob a curva ROC de 0,62 (IC 95% = 0,58–0,65) para predição de doença arterial coronariana obstrutiva. A análise de regressão logística não demonstrou interação do índice de tipicidade com idade numérica ($p=0,94$), octogenários ($p=0,22$) ou idade acima da mediana de 62 anos ($p=0,74$) (Figura 3).

Discussão

O presente estudo demonstra que a idade avançada não influencia a tipicidade da apresentação clínica no contexto das síndromes coronarianas agudas. Além disso, o valor diagnóstico da manifestação clínica não é influenciado pela idade. Conforme mostrado, mesmo analisando a

“idade avançada” sob várias perspectivas (dividindo a amostra entre octogenários e não octogenários, idade mediana, 62 anos, e ainda colocando a idade como uma variável contínua), nenhuma das análises sugeriu influência.

A utilização de um “índice de tipicidade” permitiu analisar a tipologia geral da dor, informação complementada pela análise individual de cada característica. O chamado “índice” é apenas a contagem dos sintomas sugeridos menos os sintomas não sugeridos, uma forma de tratar a tipicidade como variável numérica, evitando a subjetividade da categorização em um quadro clínico típico ou atípico.

Outro ponto importante deste estudo é que, para a definição de DACO, utilizamos a cinecoronariografia, exame padrão-ouro, o que implica baixo risco de vies de calibração.

Estudos anteriores que buscaram estudar a dor em indivíduos com idade mais avançada com síndrome coronariana aguda mostraram resultados controversos.^{2,3,5} Verifica-se que na maioria desses estudos a coleta das características da dor foi feita retrospectivamente e a partir de bancos de dados desenvolvidos com outros objetivos primários.

Em 2001, Mehta et al.,¹ por meio de um registro de beneficiários do Medicare nos EUA, selecionaram pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e estratificaram a amostra com base na idade.¹ Em seu estudo, os autores concluem que a apresentação inicial

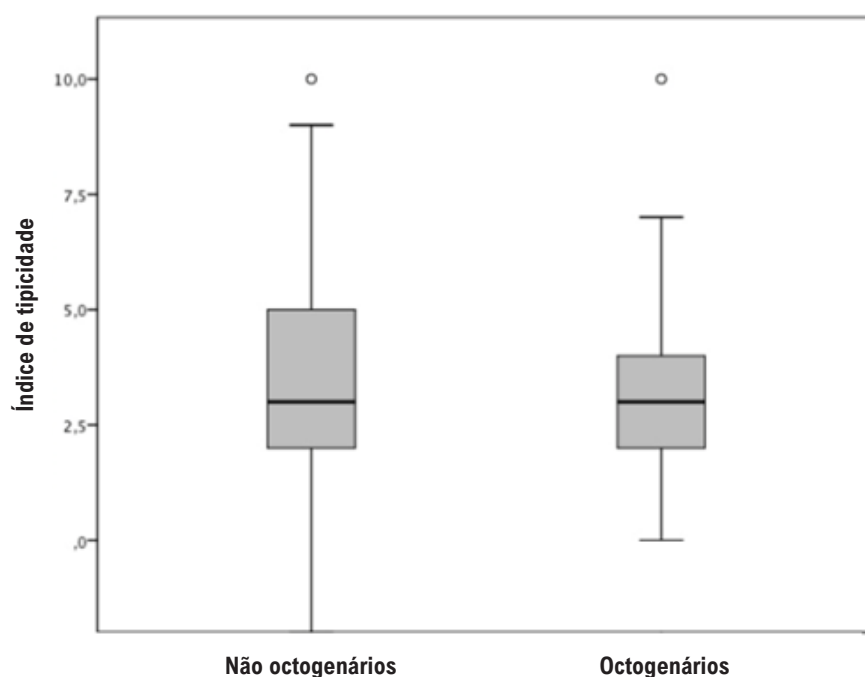


Figura 1 – Boxplot do índice de tipicidade para os grupos octogenários e não octogenários ($p=0,92$).

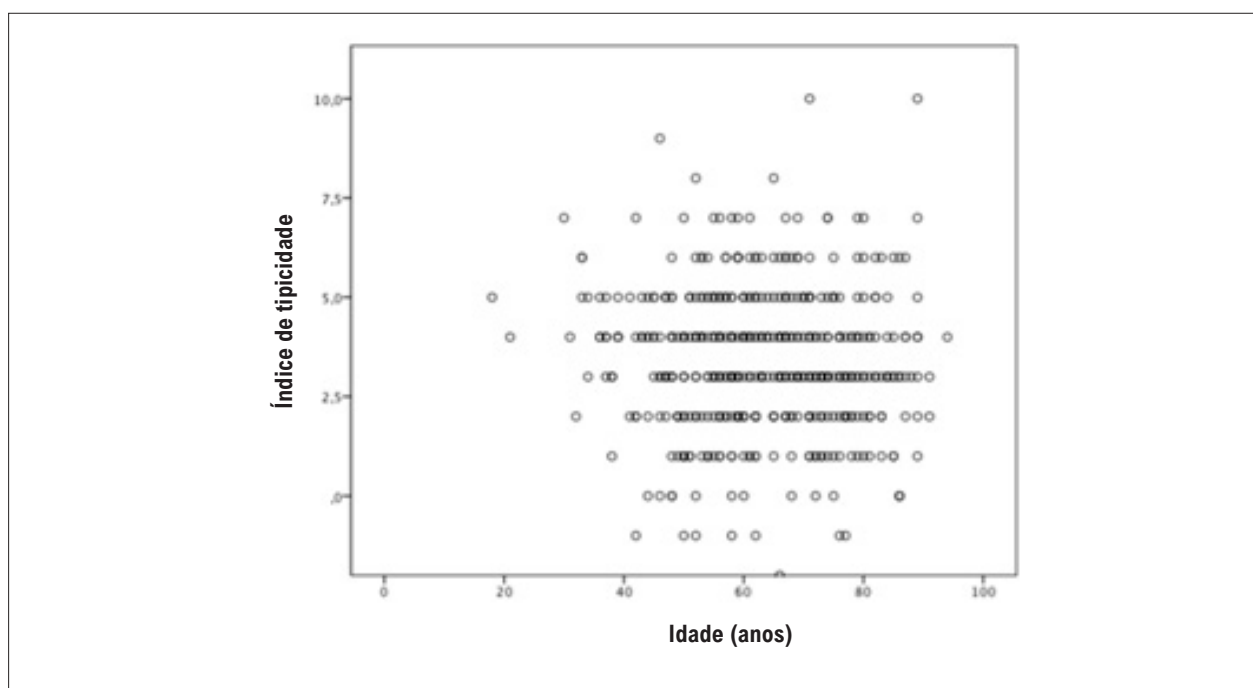


Figura 2 – Gráfico de dispersão do índice típico e idade.

Tabela 2 – Características da dor torácica

	Idade ≥80 anos	Idade <80 anos	Valor de p	Valor de p ajustado (Bonferroni)
Dor precordial	348 (82%)	48 (81%)	0,98	--
Dor compressiva	241 (56%)	28 (48%)	0,19	--
Irradiação para o membro superior esquerdo	167 (39%)	19 (32%)	0,02	0,24
Irradiação para o pescoço	110 (26%)	8 (14%)	0,04	0,48
Intensidade severa	253 (60%)	39 (66%)	0,33	--
Desconforto nos dias anteriores	67 (48%)	14 (67%)	0,10	--
Sintomas vagais	215 (50%)	32 (54%)	0,58	--
Melhora com nitrato	182 (43%)	18 (31%)	0,08	--
Muda com a posição	70 (16%)	7 (12%)	0,37	--
Muda com palpação	26 (6,1%)	2 (3,4%)	0,40	--
Muda com o movimento do braço	29 (6,8%)	3 (5,1%)	0,62	--
Dor pleurítica	51 (12%)	5 (8,5%)	0,43	--

da dor torácica diminui com o aumento da idade. No entanto, não mostram se há diferença estatística entre os valores, o que torna essa conclusão enganosa.

Em uma análise post-hoc do registro *Internet Tracking Registry for Acute Coronary Syndromes (i*trACS)*, Han et al.,³ analisaram a apresentação clínica em pacientes com SCA de dois grupos: idade ≥75 anos e <75 anos. Classificaram a “apresentação típica” como dor torácica em esmagamento, compressão ou pressão e concluíram que apenas no grupo de pacientes mais jovens (idade <75 anos) a apresentação típica estava associada ao diagnóstico

de SCA. Além da definição simplista de “apresentação típica”, os autores não compararam as duas faixas etárias com diagnóstico de SCA. Em outra análise post-hoc, do *Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE)*, El-Menyar et al.⁵ classificaram em 3 categorias: típica, atípica e dispneia, não sendo encontrada diferença de idade nos grupos de apresentação “típica” (55 ± 12) e “atípica” (57 ± 13). No entanto, os autores atribuem características bastante amplas como sendo “típicas”: “irradiação para o braço, ombro, costas, pescoço, mandíbula, epigástrico ou outros locais,” o que torna essa classificação subjetiva.

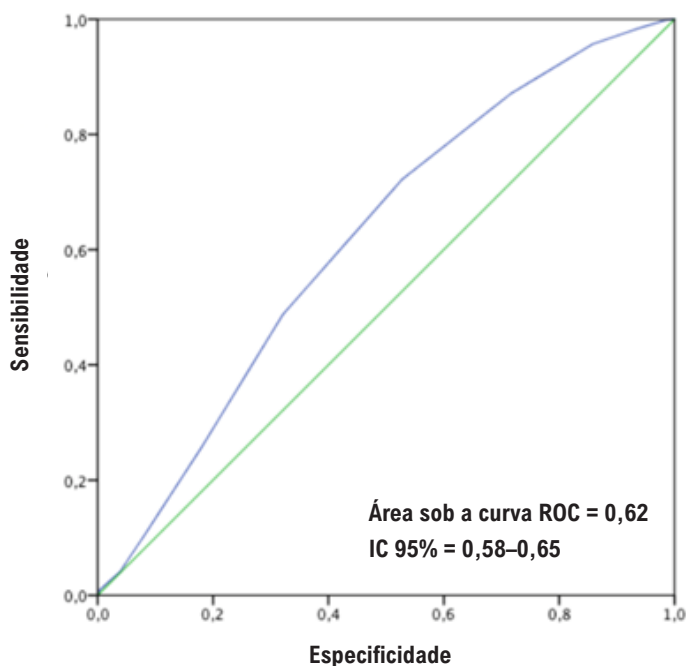


Figura 3 – Estatística C do índice de tipicidade para predição de doença arterial coronariana obstrutiva, considerando todos os pacientes no registro (958), curva ROC: 0,62 (95% CI = 0,58–0,65).

Devemos reconhecer que, apesar de satisfazer o cálculo amostral, nossa população de pacientes muito idosos era pequena. Além disso, nosso estudo foi realizado em apenas um centro e em uma população selecionada, sendo necessário o desenvolvimento de novos estudos neste contexto. Reconhecemos também que este estudo foi realizado em ambiente de hospital terciário, portanto, devemos ter cuidado ao extrapolar seus resultados para o ambiente de atenção primária. Nossa população de maior interesse é a de pacientes internados em unidade coronariana, população em que o desafio da discriminação diagnóstica é maior, pois há maior homogeneidade de sintomas (zona de probabilidade cinza). Por ser nossa população-alvo, não houve viés de seleção. Finalmente, existe uma infinidade de possibilidades e combinações de sintomas a serem incluídos em uma análise como esta. Mas aqui, não estamos tentando criar um escore preditor para a etiologia da dor; estamos apenas comparando os muito idosos com os não muito idosos quanto à “carga de tipicidade”. Independentemente de contemplarmos todos os sintomas possíveis, o teste de hipótese para a “carga de tipicidade” não fica comprometido. Estamos apenas avaliando se existe um gradiente de sintomas entre esses dois grupos.

Conclusão

Em pacientes com dor torácica de etiologia coronariana, a idade avançada não parece influenciar a apresentação clínica típica, sugerindo que os sintomas devam ser interpretados independentemente da idade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Filgueiras PHC, Cerqueira Junior AM, Correia LCL, Lopes FOA; Obtenção de dados: Filgueiras PHC, Cerqueira Junior AM, Bagano GO, Correia VCA, Souza TMB, Fonseca LL, Kertzman LQ, Lacerda YF, Rabelo MN, Lopes FOA; Análise e interpretação dos dados: Filgueiras PHC, Cerqueira Junior AM, Bagano GO, Correia VCA, Souza TMB, Lopes FOA; Análise estatística: Filgueiras PHC, Cerqueira Junior AM, Bagano GO, Correia VCA, Fonseca LL, Kertzman LQ, Lacerda YF, Rabelo MN, Correia LCL, Lopes FOA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Filgueiras PHC, Cerqueira Junior AM, Bagano GO, Correia VCA, Souza TMB, Fonseca LL, Kertzman LQ, Lacerda YF, Rabelo MN, Correia LCL, Lopes FOA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Antônio Maurício Cerqueira Junior pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Referências

1. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):736–41.
2. Grosmaître P, Le Vasseur O, Yachouh E, Courtial Y, Jacob X, Meyran S, et al. Significance of atypical symptoms for the diagnosis and management of myocardial infarction in elderly patients admitted to emergency departments. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(11):586–92.
3. Han JH, Lindsell CJ, Hornung RW, Lewis T, Storrow AB, Hoekstra JW, et al. The elder patient with suspected acute coronary syndromes in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2007;14(8):732–9.
4. Goch A, Misiewicz P, Rysz J, Banach M. The clinical manifestation of myocardial infarction in elderly patients. *Clin Cardiol*. 2009;32(6). E46–51.
5. El-Menyar A, Zubaid M, Shehab A, Bulbanat B, Albustani N, Alenezi F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular risk factors among patients presenting with acute coronary syndrome in the middle east. *Clin Cardiol*. 2011;34(1):51–8.



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

Dor Precordial em Idoso e Infarto. Não é Tão Elementar, Meu Caro Watson!

Precordial Pain and Infarction in the Elderly. It's not so Elementary, My Dear Watson!

Ricardo Wang,^{1,2} José Carlos da Costa Zanon,³ Fernando Carvalho Neuschwander¹

Instituto Orizonti,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Hospital UNIMEDBH,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal de Ouro Preto,³ Ouro Preto, MG - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Idade Avançada Reduz a Tipicidade da Apresentação Clínica em Pacientes Com Dor Torácica Aguda Relacionada a Doença Coronária Obstrutiva?

Aprendemos na faculdade de medicina o modo tradicional de fazer processo investigativo, para chegar ao diagnóstico. O processo é classicamente baseado na coleta da anamnese e exame clínico, raciocínio clínico, geração de hipótese, e teste com exames complementares. Em geral, seguimos o princípio da Navalha de Ockham: “a resposta mais simples é em geral a correta”, ou como dizia William Osler: “Onde se escuta cascos, não pense em zebras”. Mas nesse processo investigativo, o raciocínio clínico é desafiado numa população idosa acima dos 80 anos de idade, e nem sempre a resposta mais simples é a mais correta. Nessa faixa etária, é comum a presença de várias comorbidades, que podem interferir, alterando a percepção dos sintomas cardiovasculares (depressão, demência, medicamentos que interferem no sistema nervoso central, diabetes, analgésicos, etc.), ou modificar a sintomatologia. A presença de sintomas atípicos, como dispneia, sudorese, vômitos, diarreia, dor epigástrica, e confusão mental, pode mascarar a patologia cardiovascular.^{1,2}

Vários estudos demonstram a dificuldade de diagnosticar o infarto agudo do miocárdio (IAM) nessa população, o que, logicamente, acarreta atraso ou subtratamento. Mesmo quando estabelecidos o diagnóstico e o tratamento precoce do IAM, a mortalidade permanece alta nessa população. O subtratamento ou falta de tratamento contribuem para o aumento da mortalidade nessa faixa etária.²⁻⁴ O entendimento de fatores que dificultam o diagnóstico é de suma importância para estabelecermos protocolos direcionados para os muito idosos.

Era de se esperar que os médicos aplicassem o método analítico e metodologia no processo investigativo, mas não é o que ocorre na prática. Há outros fatores que influenciam o processo de diagnóstico. Dentre eles, fatores cognitivos, inicialmente descritos por Kahneman e Tversky⁵ (ganhador

do prêmio Nobel de economia), são descritos como atalhos mentais, intuitivos, para chegarmos rapidamente ao resultado (diagnóstico). Esse método é subjetivo e muito influenciado por fatores emocionais, e tem alta chance de erros.⁶ Para pacientes que se apresentam no serviço de emergência com dor precordial, é até intuitivo descartar IAM. Aplicando protocolos bem estabelecidos para pacientes com dor precordial, temos alta acurácia diagnóstica para Síndrome Coronariana Aguda. Porém, a presença de sintomatologia atípica abre um leque de possibilidades diagnósticas,⁷ e há necessidade de um atendimento sistematizado para o diagnóstico correto. A aplicação desses atalhos mentais, seja ela decorrente de urgência, sobrecarga de trabalho (comum no setor da emergência), estresse, ou lacunas na formação e capacitação no atendimento, leva frequentemente à diminuição da acurácia diagnóstica.

No elegante estudo conduzido pelo Filgueiras et al.,⁸ destaca-se a necessidade de 6 anos de coleta, para se obter uma amostra adequada de idosos acima de 80 anos (o que demonstra a dificuldade de estudar esse subgrupo populacional). O estudo foi conduzido num centro terciário (unidade coronariana - UCO), onde os pacientes foram previamente triados na emergência, setor onde ocorre a maioria dos equívocos diagnósticos. Podemos observar, nos dados apresentados, que a população idosa tinha 83% de troponina positiva, e 41% de pacientes com lesões obstrutivas vistas na coronariografia, sugerindo que os idosos com sintomas típicos, e associados com alteração do marcador de necrose miocárdica, tiveram maior chance de serem admitidos na UCO. Nessa amostra, o viés de seleção pode constituir um problema para validade externa dos dados obtidos.

Digna de nota é a falta de menção à descrição das comorbidades, além de um tema muito relevante que é o grau de fragilidade da população estudada. É muito comum os médicos não instituírem o tratamento completo para IAM, seja devido à baixa expectativa de vida, ou pelo risco de complicações, tais como sangramento. Portanto, esse grupo também tem menor chance de ser encaminhado para a UCO.

Nesse estudo, apesar de os pacientes muito idosos apresentarem sintomas típicos, quando comparados a pacientes mais jovens (índice de tipicidade $3,41 \pm 1,77 \times 3,49 \pm 1,77$; $p=0,61$), o resultado se contrapõe aos achados do estudo de Brieger,⁴ em que a prevalência de sintomas atípicos foi de 14% em pacientes acima de 75 anos, e somente 5% se < 65 anos. Dos pacientes com sintomas atípicos, somente 60% receberam corretamente o diagnóstico de SCA⁴. Ademais, a análise dos

Palavras-chave

Dor no Peito; Angina Pectoris; Idoso; Envelhecimento; Infarto do Miocárdio/diagnóstico; Síndrome Coronariana Aguda/diagnóstico.

Correspondência: Ricardo Wang •

Avenida José Patrocínio Pontes, 1355. CEP 30210-090, Mangabeiras, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: rwang@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210331>

sintomas atípicos seria fundamental, para entender fatores que contribuem para a dificuldade diagnóstica e as chaves para o diagnóstico. Além do estudo dos sintomas, outro aspecto fundamental é a análise do processo investigativo médico: forma de coleta das informações, coleta de informações com cuidadores, tempo dispendido, forma de processamento das informações, e métodos complementares utilizados.

Em resumo, apesar de a maioria dos pacientes apresentar sintomas típicos, associados ao aumento de marcadores de necrose miocárdica, pacientes muito idosos, com sintomas atípicos, ainda representam um desafio ao médico, e, nessas condições, a arte médica investigativa e sistemática deve ser aplicada. Além disso, ainda carecemos de protocolos específicos para essa população.

Referências

1. Jatene IB, Freitas EV. Cardiologia pediátrica e a cardiogeriatría .In: Kalil R, Campos LAC,(eds): Como Tratar - pediatria e cardiogeriatría.São Paulo:Editora Manole; 2010.p.295-310.
2. Feitosa-Filho GS, Peixoto JM, Pinheiro JES, et al. Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia . Arq Bras Cardiol.2019;112:649-705.
3. Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ, Durham N, Oedham J, et al. Poor prognosis of patients presenting with symptomatic myocardial infarction but without chest pain. Heart 2001;86(5):494-8.
4. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budey A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Chest 2004;126(2):461-9.
5. Tversky A, Kahneman D. Availability: A heuristic for judging frequency and probability. Cognitive Psychology 1973;5:207-32.
6. Croskerry P. A universal model of diagnostic reasoning. Acad Med 2009;84:1022-8.
7. Redelmeier DA, Shafir E. Medical Decision Making in Situations That Offer Multiple Alternatives. JAMA 1995;273(4):302-5.
8. Filgueiras PHC, Cerqueira Junior AM, Bagano GO, Correia VCA, Lopes FOA, Souza TMB, et al. Does Advanced Age Reduce the Typicality of Clinical Presentation in Patients with Acute Chest Pain Related to Coronary Artery Disease? Arq Bras Cardiol. 2021; 116(6):1039-1045



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

A Molécula de Lesão Renal-1 está Associada à Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Idosos com IAMSSST

Kidney Injury Molecule-1 Is Associated with Contrast-Induced Nephropathy in Elderly Patients with Non-STEMI

Mustafa Ahmet Huyut¹

Yeni Yuzüil University, Faculdade de Medicina, Departamento de Cardiologia,¹ Istambul - Turquia

Resumo

Fundamento: A nefropatia induzida por contraste (NIC) está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM), e a associação entre NIC e mecanismos oxidativos está bem documentada.

Objetivo: Este estudo visou avaliar a relação entre os níveis séricos da molécula de lesão renal-1 (KIM-1) e a NIC em pacientes idosos com infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSSST).

Métodos: O presente estudo incluiu um total de 758 pacientes com IAMSSST que foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP); 15 desenvolveram NIC após a ICP e outros 104 constituíram o grupo controle, pareado por idade > 65 anos. Foram registrados os valores laboratoriais desde a linha de base até o período entre 48 e 72 horas e os achados clínicos. Os pacientes foram acompanhados durante um ano. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados: A NIC foi observada em 12,60% dos pacientes. A KIM-1 sérica foi significativamente mais alta no grupo com NIC que no grupo sem NIC (14,02 [9,53 – 19,90] versus 5,41 [3,41 – 9,03], $p < 0,001$). O escore Mehran foi significativamente mais alto no grupo com NIC do que no grupo sem NIC (14 [5 – 22] versus 5 [2 – 7], $p = 0,001$). Os ECAM foram significativamente maiores no grupo com NIC do que no grupo sem NIC (7 [46,70%] versus 12 [11,50%], $p = 0,001$). A análise de regressão logística multivariada mostrou que o nível de KIM-1 basal (OR = 1,652, IC 95%: 1,20 – 2,27, $p = 0,002$) e o escore Mehran (OR = 1,457, IC 95%: 1,01 – 2,08, $p = 0,039$) foram preditores independentes da NIC em pacientes idosos com IAMSSST.

Conclusão: A concentração sérica basal de KIM-1 e o escore de Mehran são preditores independentes de NIC em pacientes idosos com IAMSSST. Além disso, todas as causas de mortalidade, morte cardiovascular, reinfarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e MACE foram significativamente maiores no grupo CIN no acompanhamento de um ano.

Palavras-chave: Nefropatias/induzido quimicamente; Infarto do Miocárdio SST; Intervenção Coronária Percutânea.

Abstract

Background: A concentração sérica basal de KIM-1 e o escore de Mehran são preditores independentes de NIC em pacientes idosos com IAMSSST. Além disso, todas as causas de mortalidade, morte cardiovascular, reinfarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e MACE foram significativamente maiores no grupo CIN no acompanhamento de um ano.

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between serum levels of kidney injury molecule-1 (KIM-1) and CIN in elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Methods: This study included a total of 758 patients with NSTEMI, who underwent percutaneous coronary intervention (PCI); 15 developed CIN after PCI, and another 104 were the control group, matched for age > 65 years. Baseline to 48-to-72-hour laboratory values and clinical outcomes were recorded. Patients were followed during one year. P values of < 0.05 were considered significant.

Results: CIN was observed in 12.60% of the patients. Serum KIM-1 was significantly higher in the CIN group than in the non-CIN group (14.02 [9.53 – 19.90] vs. 5.41 [3.41 – 9.03], $p < 0.001$). The Mehran score was significantly higher in the CIN group than in the non-CIN group (14 [5 – 22] vs. 5 [2 – 7], $p = 0.001$). MACE were significantly higher in the CIN group than in the non-CIN group (7 [46.70%] vs. 12 [11.50%], $p = 0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that baseline KIM-1 level (OR = 1.652, 95% CI: 1.20 – 2.27, $p = 0.002$) and Mehran score (OR = 1.457, 95% CI: 1.01 – 2.08, $p = 0.039$) were independent predictors of CIN in elderly patients with NSTEMI.

Correspondência: Mustafa Ahmet Huyut •

Yeni Yuzüil University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Merkez Mah. Cukurcesme Caddesi No:51 Gaziosmanpasa Istanbul – Turquia

E-mail: ahuyut@yahoo.com

Artigo recebido em 02/03/2020, revisado em 21/05/2020, aceito em 10/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200172>

Conclusion: Baseline serum concentrations of KIM-1 and Mehran score are independently associated with CIN in elderly patients with NSTEMI, and MACE were significantly higher in the CIN group at one-year follow-up.

Keywords: Kidney Diseases/chemically Induced; Myocardial Infarction SST; Percutaneous Coronary Intervention.

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

Introdução

A nefropatia induzida por contraste (NIC) está associada a um aumento de morbimortalidade e de hospitalizações, devido à aplicação de meios de contraste (MC) intravenosos ou intra-arteriais durante os procedimentos vasculares diagnósticos ou terapêuticos.¹ A incidência da NIC frequentemente varia de acordo com as populações estudadas e com as suas comorbidades relacionadas.² Os mecanismos subjacentes da NIC incluem disfunção endotelial, inflamação, vasoconstrição, toxicidade das células tubulares, lesão de radicais livres, espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo, e 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 criticamente lesionados.^{3,4} O ácido úrico, a largura de distribuição dos glóbulos vermelhos, a proporção de plaquetas para linfócitos e a proporção de neutrófilos para linfócitos foram correlacionados com a NIC em estudos prévios.^{5,6} A molécula de lesão renal-1 (KIM-1) tem sido relacionada à ocorrência e à gravidade da lesão renal aguda e da doença renal crônica.⁷ A KIM-1 é uma proteína transmembrana do tipo 1, expressa de acordo com a lesão no túbulo proximal da membrana apical.⁸ A doença cardiovascular possui uma forte ligação com a lesão renal aguda e a doença renal crônica, e tem sido relatado que eventos cardiovasculares são associados à lesão renal aguda.⁹ A KIM-1 serve como um agente pró-inflamatório com funções de adesão celular.⁷ Na literatura, existem alguns estudos publicados sobre a relação entre a KIM-1^{10,11} e escores de Mehran^{12,13} no desenvolvimento da NIC, mas estudos prévios não mencionaram qual desses seria o melhor preditor. Adicionalmente, os estudos anteriores não fizeram uma comparação entre a KIM-1 e o escore de Mehran para prever o desenvolvimento da NIC em pacientes idosos.

A nossa hipótese foi de que a expressão da KIM-1 é induzida em pacientes idosos com infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSSST) e está relacionada à NIC devido à resposta pró-inflamatória e que o dano endotelial tubular proximal ocorre dessa forma. Ainda não foi abordada na literatura a associação entre os níveis de proteína de KIM-1 e a NIC em pacientes idosos com IAMSSST. Compreender quais vias biológicas e marcadores estão associados à NIC pode permitir o desenho de estudos futuros para explorar a ligação mecanicista entre essas vias e para avaliar a eficácia das intervenções projetadas para reduzir a carga das doenças cardiovasculares e da NIC nesses pacientes. Por isso, este estudo visou avaliar a relação entre os níveis séricos basais da proteína KIM-1 e a NIC em pacientes idosos com IAMSSST.

Métodos

O presente estudo foi conduzido prospectivamente entre julho de 2016 e julho de 2018 no Hospital Universitário Bezmialem Vakif. Incluímos 758 pacientes que foram diagnosticados com IAMSSST e que foram submetidos a ICP precoce dentro de 24 horas do início dos sintomas (Figura 1). Os pacientes com idade < 65 anos (n = 474), cirurgia de revascularização do miocárdio (n = 47), sinais de disfunção aguda do ventrículo esquerdo (n = 20), choque cardiogênico (n = 5), edema pulmonar (n = 8), trombose de stent (n = 4), doença infecciosa ou neoplásica aguda ou crônica (n = 6), doença renal crônica moderada a grave (n = 36) e doença hepática crônica (n = 2) foram excluídos deste estudo (n = 602). Durante o acompanhamento, não conseguimos entrar em contato com 37 pacientes. Por fim, concluímos com 119 pacientes elegíveis; 15 pacientes desenvolveram a NIC após a ICP e 104 pacientes constituíram o grupo controle, pareado por idade > 65 anos (Figura 1). A NIC foi caracterizada pelo aumento absoluto de 0,50 mg/dL no nível de creatinina sérica acima da linha de base ou um aumento relativo de ≥ 25% nos níveis de creatinina sérica basal dentro de 48 a 72 horas de exposição ao MC.¹⁴ Os pacientes do estudo, com idade ≥ 65 anos, foram divididos em dois grupos, o grupo NIC (n = 15) e o grupo sem NIC (n = 104). Para todos os pacientes, o histórico médico, os registros hospitalares, os valores laboratoriais desde a linha de base até o período entre 48 e 72 horas e os achados clínicos foram revisados pelos mesmos dois cardiologistas intervencionistas. Foram identificados fatores de risco cardiovascular, incluindo idade, sexo, diabetes mellitus, hipertensão, hiperlipidemia e tabagismo. Os pacientes com terapia anti-hipertensiva prévia ou pressão arterial de aproximadamente 140/90 mmHg, medida pelo menos duas vezes, foram considerados como hipertensos.¹⁵ Os pacientes previamente tratados com antidiabético oral e/ou insulino terapia e os pacientes cuja glicemia em jejum era pelo menos duas vezes maior que 125 mg/dL foram considerados portadores de diabetes mellitus.¹⁶ A presença de hiperlipidemia foi considerada ao ser obtida uma medida de colesterol total > 200 mg/dL ou colesterol de lipoproteína de baixa densidade > 100 mg/dL ou ainda quando o paciente estava em uso de um medicamento hipolipemiante de acordo com as orientações do Painel de Tratamento de Adultos III.¹⁷ Os pacientes que usavam tabaco no momento da admissão no serviço de emergência e os que haviam sido ex-fumantes no último mês foram considerados fumantes. O escore de Mehran, que foi relatado por Mehran et al.,¹ em 2004, inclui hipotensão (5 pontos, se a pressão arterial sistólica for < 80 mmHg durante pelo menos 1 hora, requerendo suporte inotrópico), uso de bomba de balão intra-aórtico (5 pontos), insuficiência cardíaca congestiva (5 pontos, para classe funcional da Nova York Heart Association [NYHA] III/IV ou histórico de edema pulmonar), idade (4 pontos, se

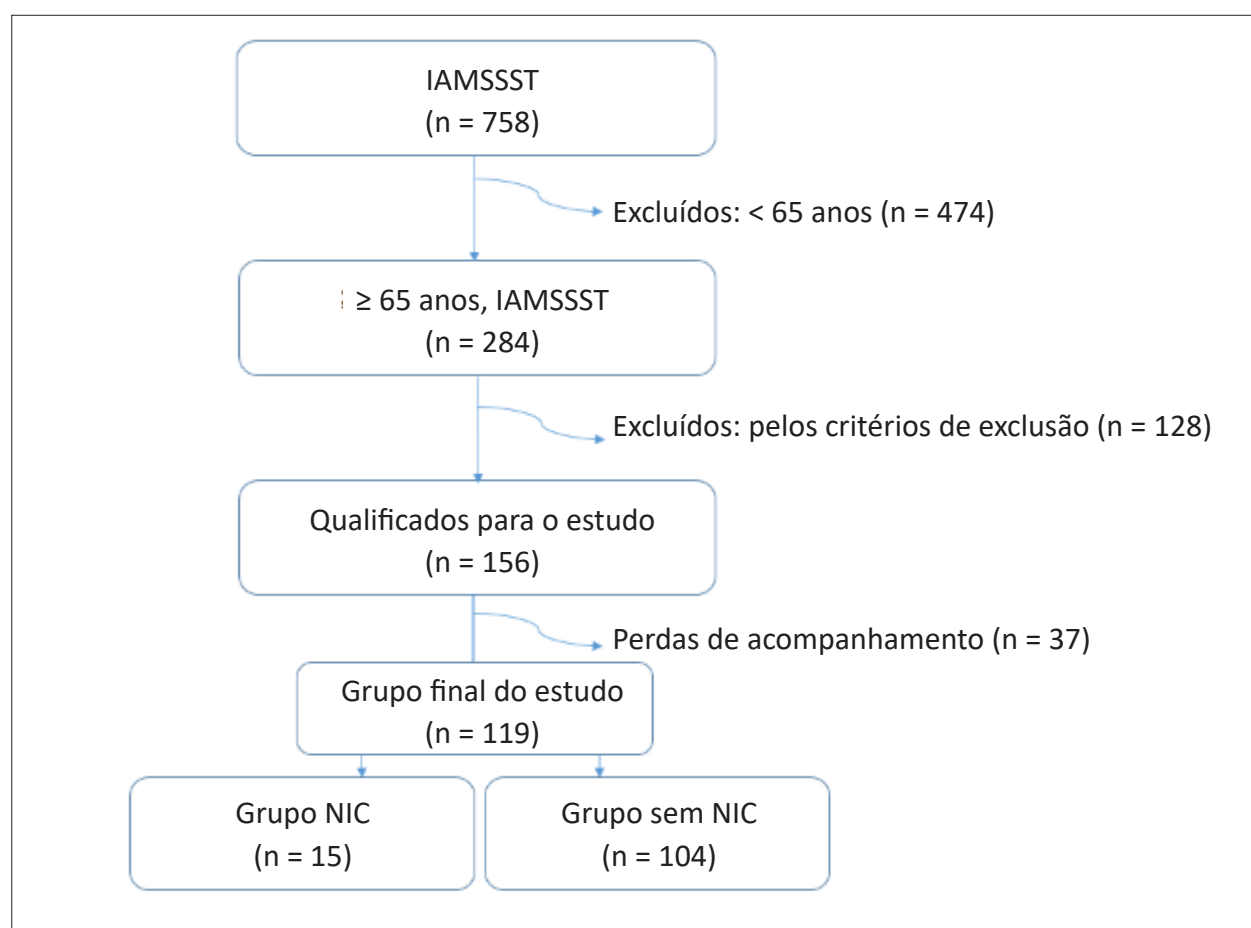


Figura 1 – Seleção dos grupos do estudo. IAMSSST: infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; NIC: nefropatia induzida por contraste.

> 75 anos), anemia (3 pontos, se hematócrito < 39% para homens e < 36% para mulheres), diabetes mellitus (3 pontos), volume do MC (1 ponto para cada 100 mL) e taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) (2 pontos, se a TFG for de 60 a 40, 4 pontos, se a TFG for de 40 a 20, 6 pontos, se a TFG for < 20). Pontuações ≤ 5, 6 a 10, 11 a 15 e > 15 indicam risco de 7,5%, 14%, 26% e 57% para NIC, respectivamente.

Foram coletadas amostras de sangue venoso da veia antecubital imediatamente após a admissão hospitalar, antes da ICP. Foram obtidos o eletrocardiograma de 12 derivações e a pressão arterial no momento da admissão no pronto-socorro. A eTFG de cada paciente foi calculada por meio da equação de Cockcroft-Gault.¹⁸ O índice de massa corporal foi calculado pela fórmula peso (kg)/ altura² (m²). A química sanguínea de rotina, os parâmetros lipídicos e o pico de troponina-I cardíaca foram medidos com um auto-analisador padrão. Foram medidos os hemogramas com um auto-analisador Sysmex K-1000 (Block Scientific, Bohemia, NY, EUA). As amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos e o sobrenadante e o soro foram separados das amostras. Posteriormente, foram congelados a -80 °C até análise posterior. A medição dos níveis de creatinina sérica foi repetida no período entre 48 a 72 horas após a administração do MC.

O diagnóstico de IAMSSST foi feito na presença das seguintes características com base nas definições de diretrizes de prática clínica.¹⁹ Os pacientes com IAMSSST apresentaram dor ou desconforto torácico típico, ocorrendo em repouso ou esforço mínimo durante pelo menos 10 minutos e o eletrocardiograma inicial mostrou alterações normais ou isquêmicas, como depressões de ST ou inversões da onda T, com nível elevado de troponina I cardíaca, com pelo menos 1 valor acima do limite superior de referência do 99º percentil.

Foram realizados os procedimentos de angiografia coronária por via femoral usando o sistema de angiografia Philips (Optimus 200 DCA e Integrus Allura 9, Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda). Um total de 300 mg de ácido acetilsalicílico e uma dose de ataque de clopidogrel (600 mg) e heparina UF (100 mg/kg) foram administrados durante a ICP em todos os pacientes. A angiografia coronária e a ICP foram realizadas usando MC iso-osmolar não iônico (iodixanol, Visipaque 320 mg/100 mL, GE Healthcare, Cork, Irlanda) de acordo com a prática clínica padrão. Foi realizada a ICP da artéria relacionada ao infarto e o volume do MC foi anotado. Pelo menos dois cardiologistas especialistas examinaram a anatomia coronária. Foi utilizado protocolo de hidratação com infusão de 1.000 mL de solução salina isotônica intravenosa

(IV) 12 horas antes do procedimento e, após o procedimento, todos os pacientes receberam hidratação IV com solução salina isotônica (1 mL/kg/h) durante pelo menos 12 horas.

Antes da alta hospitalar, cada paciente foi submetido a exame ecocardiográfico transtorácico com um transdutor de 3,5 MHz (Vivid 7 GE Medical System, Horten, Noruega) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada por ecocardiografia bidimensional com as medidas do modo M do diâmetro diastólico final e sistólico final do ventrículo esquerdo. As informações de acompanhamento foram obtidas pelos mesmos investigadores dos registros hospitalares; da admissão ao hospital; e de 1, 3, 6 e 12 meses de dados de visita dos pacientes.

Os desfechos desta análise foram derivados de registros hospitalares e atestados de óbito ou comunicação com pacientes e seus familiares por telefone. Eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) foram definidos como mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e re-infarto do miocárdio. Todos os participantes deram consentimento esclarecido por escrito antes da participação e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Número: 7/71-04/04/17). Além disso, o estudo foi conduzido de acordo com as disposições da Declaração de Helsinque.

Análise Estatística

Foram realizadas as análises dos dados utilizando o pacote de software estatístico SPSS versão 22,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A distribuição normal das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste t de amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar as variáveis contínuas, dependendo do cumprimento ou não dos pressupostos estatísticos. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão quando normalmente distribuídas, ou a mediana e os percentis 25 e 75 quando não satisfizeram a suposição de normalidade. As variáveis categóricas foram expressas como número (porcentagem). Foi usado o teste de qui-quadrado para comparar as variáveis categóricas. A correlação entre as variáveis foi realizada usando a análise de correlação de ordem de classificação de Spearman. Foi usado o método de Kaplan-Meier para estimar as taxas de sobrevida livre de eventos. Foi realizada análise de regressão logística univariada e as variáveis que se mostraram estatisticamente significativas ($p < 0,1$) foram analisadas com análise de regressão logística multivariada. Foram calculados a razão de chances e o intervalo de confiança de 95% de cada variável independente. A análise da curva característica de operação do receptor foi realizada para determinar o valor preditivo da KIM-1 o escore de Mehran para a NIC. Foram considerados significativos os valores bicaudais de $p < 0,05$.

Resultados

No presente estudo, inicialmente incluímos 758 pacientes com IAMSSST e concluímos com 119 pacientes elegíveis (79 do sexo masculino; média de idade: $69,96 \pm 5,67$ anos). No presente estudo, a NIC foi observada em 12,60% ($n = 15$). Os achados demográficos e laboratoriais são descritos na Tabela

1. Os achados do acompanhamento clínico são descritos na Tabela 2. Hematócrito, FEVE, creatinina, ácido úrico e escore de Mehran foram significativamente associados à eTFG ($p < 0,05$) (Tabela 3). Não identificamos pacientes com acidente vascular cerebral hemorrágico ou pacientes que necessitassem de diálise durante o seguimento. As estimativas de Kaplan-Meier para ECAM (Figura 2A), mortalidade por todas as causas (Figura 2B), reinfarto do miocárdio (Figura 2C) e taxas de acidente vascular cerebral (Figura 2D) são descritas na Figura 2. A análise de regressão logística multivariada mostrou que o nível de KIM-1 basal (OR = 1,652, IC 95%: 1,20 – 2,27, $p = 0,002$) e o escore de Mehran (OR = 1,457, IC 95%: 1,01 – 2,08, $p = 0,039$) foram preditores independentes da NIC em pacientes idosos com IAMSSST.

Na análise da característica de operação do receptor, o nível de KIM-1 acima de 9,49 ng/mL foi preditor da presença de NIC com sensibilidade de 80% e especificidade de 81,70% em pacientes idosos com IAMSSST. A área sob a curva foi 0,887 (IC 95%: 0,796 – 0,979, $p < 0,001$) (Figura 3A). Além disso, o escore de Mehran acima de 7,5 predisse a presença de NIC com sensibilidade de 60% e especificidade de 76% em pacientes idosos com IAMSSST. A área sob a curva foi 0,772 (IC 95%: 0,625 – 0,919, $p = 0,001$) (Figura 3B).

Discussão

O achado principal deste estudo foi que o aumento do nível de KIM-1 e do escore de Mehran foram dois determinantes da NIC em pacientes idosos com IAMSSST. Além disso, em pacientes idosos com IAMSSST, a NIC foi significativamente associada a desfechos desfavoráveis. Demonstramos que valores de KIM-1 acima de 9,49 ng/mL sugerem a presença de NIC em pacientes idosos. O escore de Mehran acima de 7,5 também sugere a presença de NIC em pacientes idosos. Até onde sabemos, este é o primeiro relato na literatura que demonstra a relação entre a NIC e a KIM-1 em pacientes idosos com IAMSSST. Em nosso estudo, os resultados do acompanhamento clínico de um ano mostraram que os ECAM, a mortalidade por todas as causas, o reinfarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral foram significativamente maiores no grupo com NIC.

Embora seja controversa a patogênese da NIC em pacientes idosos, as reações oxidativas são geralmente aceitas na patogênese. A NIC é uma doença multifatorial e insuficiência renal basal, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e infarto do miocárdio têm sido propostos para explicar o desenvolvimento da NIC.²⁰ Existe um risco aumentado de hospitalização, morbidade e mortalidade em pacientes com a NIC.²¹ Apesar do desenvolvimento de agentes de contraste menos nefrotóxicos, a possibilidade de NIC permanece alta.²² A incidência da NIC é $> 2\%$ na população geral, mas pode ultrapassar de 20% a 30% em pacientes idosos com diabetes mellitus ou insuficiência cardíaca congestiva.²³ No presente estudo, a NIC foi observada em 12,60% ($n = 15$) dos pacientes idosos.

Além disso, Marenzi et al.,²⁴ verificaram que níveis menores de FEVE estão associados à NIC.²⁴ Kaya et al.,²⁵ verificaram que os pacientes que desenvolveram NIC tiveram uma hospitalização acentuadamente prolongada quando

Artigo Original

Tabela 1 – Características de linha de base e laboratoriais dos pacientes

Variável, n (%)	NIC, n=15 (12,60)	Sem NIC, n=104 (87,40)	Valor p
Idade, anos	70,13±6,68	69,93±5,55	0,613
Sexo masculino, n (%)	13 (86,70)	66 (63,50)	0,075
IMC, kg/m ²	29,67±4,75	28,66±4,80	0,347
HT, n (%)	12 (80)	65 (62,50)	0,185
DM, n (%)	11 (73,30)	38 (36,50)	0,007
HL, n (%)	11 (73,30)	36 (34,60)	0,004
Tabagismo, n (%)	11 (73,30)	57 (54,80)	0,175
Histórico familiar, n (%)	4 (26,70)	38 (36,50)	0,455
FEVE, %	45±7,07	52,29±7,11	0,001
KIM-1, ng/mL	14,02 (9,53-19,90)	5,41 (3,41-9,03)	<0,001
Glicose, mg/dl	145 (108-252)	113,50 (96-163,75)	0,011
Ácido úrico, mg/dl	8 (6,70-8,70)	5,45 (4,20-6,65)	<0,001
Creatinina, mg/dl	1,20 (0,80-1,50)	0,87 (0,72-1,06)	0,003
eTFG, mL/min	57,79 (43,56-97)	82,85 (67,25-97,87)	0,017
Escore de Mehran	14 (5-22)	5 (2-7)	0,001
HTC, %	37,53±5,49	40,38±4,36	0,017
Plaquetas 10 ³ /uL	210 (190-275)	225 (190-267)	0,895
Tempo de interação hospitalar	4,53±1,95	3,11±0,33	<0,001
Triglicérides, mg/dL	147 (92-165)	158 (120,25-183,75)	0,247
LDL, mg/dL	113,87±46,42	127,73±31,17	0,135
PA sistólica, mmHg	110 (90-130)	130 (110-140)	0,020
PA diastólica, mmHg	64 (60-70)	70 (65-80)	0,104
Pico de troponina-I, pg/mL	178 (124-5762)	915 (162,75-6171,75)	0,291
CF NYHA	2,33±0,48	2,07±0,46	0,043
EuroSCORE II, %	2,11 (1,60-6,35)	1,58 (1,01-2,65)	0,053
Medicações			
IECA, n (%)	6 (40)	62 (59,60)	0,151
BRA, n (%)	6 (40)	34 (32,70)	0,575
Betabloqueadores, n (%)	15 (100)	97 (93,30)	0,300
BCC, n (%)	6 (40)	24 (23,10)	0,158
Estatina, n (%)	14 (93,30)	93 (89,40)	0,638
Nitrato, n (%)	1 (6,70)	44 (42,30)	0,008
AHO, n (%)	10 (66,70)	37 (35,60)	0,021
Diuréticos, n (%)	8 (53,30)	37 (35,60)	0,185

Valores são média ± desvio padrão, números e porcentagens ou a mediana e os percentis 25 e 75. O valor p é para dados categóricos de quadrado. O valor p para o teste t de amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis contínuas. AHO: anti-hiperglicêmicos orais; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; CF NYHA: classe funcional da New York Heart Association; DM: diabetes mellitus tipo 2; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HL: hiperlipidemia; HT: hipertensão; HTC: hematócrito; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; KIM-1: molécula de lesão renal-1; LDL: lipoproteína de baixa densidade; NIC: nefropatia induzida por contraste; PA: pressão arterial.

Tabela 2 – Achados do acompanhamento clínico de um anp

Variável, n (%)	NIC, n=15 (12,60)	Sem NIC, n=104 (87,40)	Valor p
Mortalidade por todas as causas, n (%)	6 (40)	8 (7,70)	<0,001
Morte cardiovascular, n (%)	5 (33,30)	6 (5,80)	0,001
Acidente vascular cerebral, n (%)	3 (20)	3 (2,90)	0,005
Reinfarto do miocárdio, n (%)	3 (20)	4 (3,80)	0,013
ECAM, n (%)	7 (46,70)	12 (11,50)	0,001

Os valores são números e porcentagens. O valor p é para dados categóricos de qui-quadrado. ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores; NIC: nefropatia induzida por contraste.

Tabela 3 – Características de linha de base significativamente associadas à eTFG

Variável	r	Valor p
HTC	0,422	<0,001
FEVE	0,518	<0,001
Creatinina	-0,831	<0,001
Ácido úrico	-0,464	<0,001
Escore de Mehran	-0,664	<0,001

eTFG: taxa de filtração glomerular estimada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HTC: hematócrito; r: coeficiente de correlação de classificação de Spearman.

comparados ao grupo sem NIC.²⁵ Neste estudo consistente com a literatura, verificamos FEVE, eTFG, hematócrito e pressão arterial sistólica significativamente menores no grupo com NIC. Além disso, no presente estudo, verificamos escore de Mehran, nível sérico de KIM-1, glicose, ácido úrico, internação hospitalar prolongada e níveis de creatinina significativamente maiores no grupo com NIC. A internação hospitalar prolongada está associada a um aumento do custo total, que tem importantes implicações clínicas e de saúde. Os médicos precisam estar cientes deste risco potencial.

Adicionalmente, Iakovou et al.,¹³ verificaram que o sexo feminino e a classe funcional da NYHA mais alta são preditores independentes do desenvolvimento da NIC.¹³ Além disso, Zaytseva et al.,²⁶ verificaram que pacientes com classificação da NYHA mais elevada apresentam risco aumentado de desenvolver NIC.²⁶ Neste estudo consistente com a literatura, verificamos classificações da NYHA mais elevadas no grupo com NIC, mas não verificamos uma correlação entre o sexo e o desenvolvimento da NIC em pacientes idosos com IAMSSST.

Em geral, os túbulos renais proximais expressam níveis muito baixos de KIM-1. No entanto, a expressão da KIM-1 está significativamente aumentada em rins isquêmicos.²⁷ Estudos têm sugerido que a KIM-1 interage com a proliferação de células T e de outras proteínas pró-inflamatórias.^{7,27} Macrófagos e linfócitos T são as principais fontes de numerosas citocinas e moléculas que interferem com as células endoteliais, contribuindo para o agravamento das vias inflamatórias. As responsabilidades chaves para as vias fisiopatológicas na lesão tubular são a disfunção endotelial, a inflamação e a

produção elevada inexplicada de compostos vasoativos, como endotelina-1 e moléculas de angiotensina.^{7,27} A estrutura da proteína da KIM-1 atua como uma molécula de adesão para a superfície celular.²⁷ Portanto, especulamos que a KIM-1 pode alterar a adesão celular e modular as interações entre as células epiteliais lesionadas e o conteúdo luminal que inclui cilindros, detritos e células epiteliais viáveis que foram desalojadas do endotélio íntimo dos túbulos renais proximais e podem levar à NIC em pacientes idosos com IAMSSST. A inflamação desempenha um papel importante no estabelecimento e promoção da NIC. Portanto, combinações destes processos pró-inflamatórios parecem plausíveis para esclarecer os mecanismos subjacentes da NIC em pacientes idosos. A KIM-1 não só ajuda na proliferação de macrófagos e linfócitos T, mas também aumenta a produção de citocinas oxidativas.⁹ Os resultados do estudo presente mostram que as concentrações séricas da KIM-1 estão positivamente associadas à NIC em pacientes idosos com IAMSSST. Propomos que a inflamação, a microembolização aterotrombótica e a 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 criticamente lesionados durante o IAMSSST, foram os primeiros mecanismos da NIC em pacientes idosos. Estes mecanismos comuns também atuam em todos os órgãos sensíveis à isquemia, principalmente no coração e nos rins. Assim, podemos usar a KIM-1 como um marcador prognóstico precoce da NIC em pacientes idosos com IAMSSST.

Em relação a este conhecimento, a KIM-1 continua a ser liberada como resultado de danos; também causa danos, por si só, e os rins são vulneráveis a danos diretos. Além disso, verificamos que a KIM-1 é mais sensível e específica do que o escore de Mehran (KIM-1: sensibilidade de 80% e especificidade de 81,70% vs. escore de Mehran: sensibilidade de 60% e especificidade de 76%). Até onde sabemos, este é o primeiro relato na literatura que demonstra a relação entre as concentrações da KIM-1 e a NIC em pacientes idosos com IAMSSST. Nossa hipótese foi a de que, ao medir o nível da KIM-1, seríamos capazes de prever o risco da NIC em pacientes idosos melhor do que com o escore de Mehran. No entanto, não foi determinado o mecanismo exato da KIM-1 na patogênese da NIC.

Adicionalmente, a NIC é um preditor importante de desfechos cardíacos desfavoráveis em pacientes idosos com IAMSSST.²⁸ Shacham et al.,²⁹ demonstraram que alguns

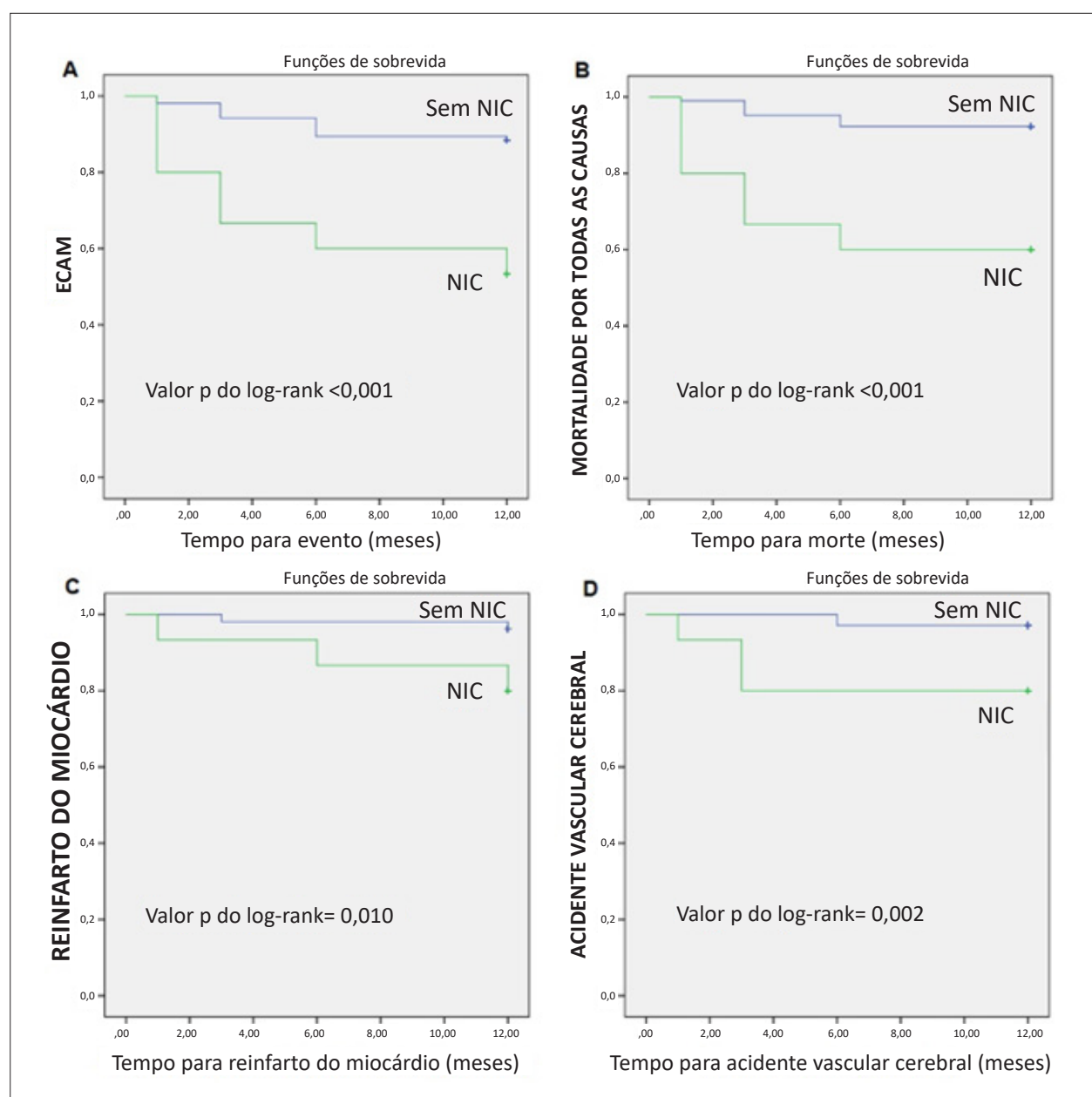


Figura 2 – A) Estimativas de Kaplan-Meier para ECAM. B) Estimativas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas. C) Estimativas de Kaplan-Meier para reinfarto do miocárdio. D) Estimativas de Kaplan-Meier para acidente vascular cerebral. ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; NIC: nefropatia induzida por contraste.

pacientes mais idosos eram mais propensos a desenvolver a NIC e tinham maior mortalidade por todas as causas, com pior função renal e histórico de insuficiência cardíaca.²⁹ Maioli et al.,³⁰ verificaram que os pacientes com NIC tiveram uma taxa mais alta de morte em comparação com o grupo sem NIC no acompanhamento de cinco anos.³⁰ No presente estudo, os resultados do acompanhamento clínico de um ano demonstraram que os desfechos de ECAM, mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular, reinfarto do miocárdio e acidente vascular cerebral foram significativamente maiores no grupo com NIC. Nos pacientes

idosos com IAMSSST, encontramos um aumento de 5,2 vezes no risco de mortalidade por todas as causas, de 5,7 vezes no risco de morte cardiovascular, de 6,9 vezes no risco de acidente vascular cerebral, de 5,3 vezes no risco de reinfarto do miocárdio e de 4,1 vezes no risco de ECAM no grupo de pacientes com NIC, em relação ao grupo sem NIC. Com esses resultados, demonstramos que a NIC piora os desfechos de pacientes idosos com IAMSSST.

As estratégias aceitas para a prevenção da NIC são a monitorização do volume de contraste, a redução máxima do uso dos MC e a hidratação dos paciente com solução

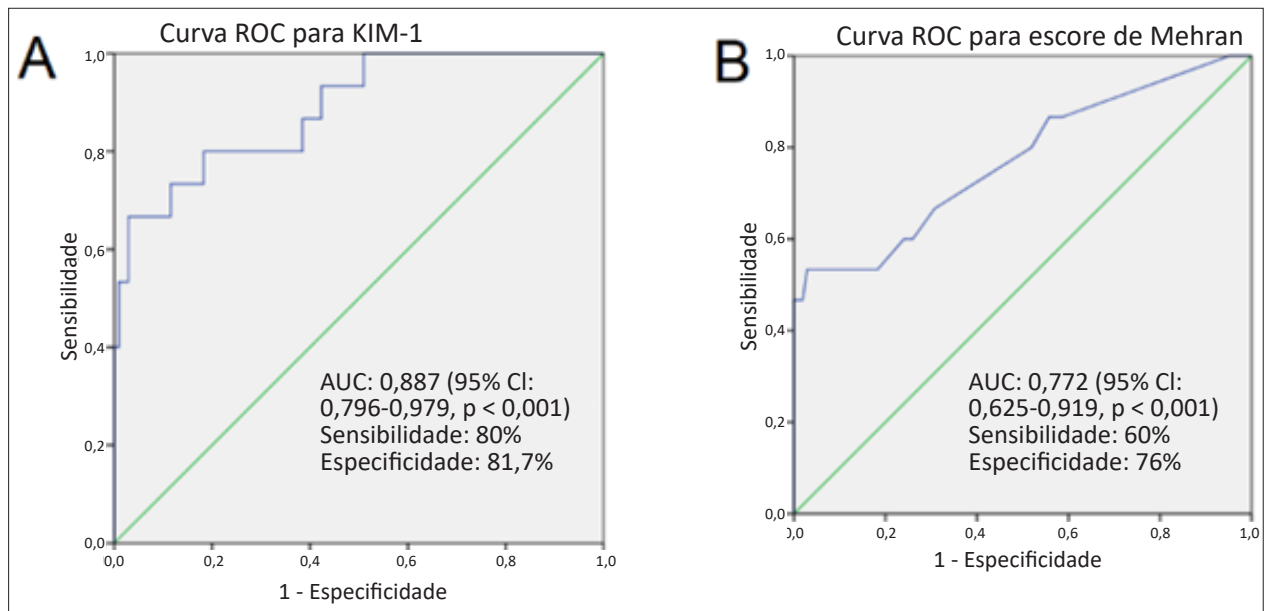


Figura 3 – A) Curva ROC para a especificidade e a sensibilidade da KIM-1. B) Curva ROC para a especificidade e sensibilidade do escore de Mehran. AUC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança; KIM-1: molécula de lesão renal-1; ROC: curva característica de operação do receptor.

salina 12 horas antes e após o cateterismo na velocidade de 1 mL/kg/h, de acordo com as diretrizes. A hidratação salina e a expansão do volume podem acelerar a excreção dos MC, diminuir a toxicidade renal direta, diminuir a vasoconstrição e diminuir as espécies reativas de oxigênio.

Limitações

Primeiramente, a limitação principal do presente estudo é que ele foi realizado com um tamanho relativamente pequeno de amostra. Embora tenha sido realizado um modelo multivariado para ajustar as variáveis de confusão, algum viés era inevitável, visto que se tratava de uma análise de centro único. Ensaios multicêntricos com mais pacientes podem fornecer melhores resultados e mais dados. Segundo, a função renal foi avaliada apenas pelos níveis de creatinina. A medição direta da TFG por meio da coleta de urina de 24 horas é o melhor método para avaliar a função renal, mas é demorada e onerosa para o paciente. Terceiro, para avaliar os resultados clínicos em longo prazo, um período de acompanhamento de um ano pode não ser adequado. Esses constituem fatores limitantes em nosso estudo.

Conclusão

A concentração sérica da KIM-1 basal e o escore de Mehran são preditores independentes da NIC em pacientes idosos com

IAMSSST. Adicionalmente, a mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular, reinfarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e ECAM foram significativamente maiores em pacientes idosos com IAMSSST no acompanhamento de um ano.

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: Huyut MA

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Bezmialem Vakif University.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. Lazaros G, Tsiachris D, Tousoulis D, Patialiakis A, Dimitriadis K, Roussos D, et al. In-hospital worsening renal function is an independent predictor of one-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Int J of Cardiol.* 2012;155(1):97-101.
2. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A): 5K-13K.
3. Geenen RWF, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging.* 2013;4(6):811-20.
4. Golshahi J, Nasri H, Gharipour M. Contrast-induced nephropathy: a literature review. *J Nephropathol.* 2014;3(2):51-6.
5. Spanos K, Matsagkas M, Giannoukas AD. Full blood count as a potential factor of contrast-induced nephropathy after endovascular aortic aneurysm repair. *Angiology.* 2016 Oct;67(9):882.
6. Mendi MA, Afsar B, Oksuz F, Turak O, Yayla C, Ozcan F, et al. Uric acid is a useful tool to predict contrast-induced nephropathy. *Angiology.* 2017 Aug;68(7):627-32.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Liao B, Nian W, Xi A, Zheng M. Evaluation of a Diagnostic Test of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Urine KIM-1 in Contrast-Induced Nephropathy (CIN). *Med Sci Monit.* 2019 Jan 19;25:565-70.
11. Akdeniz D, Celik HT, Kazanci F, Yilmaz H, Yalcin S, Bilgic MA, et al. Is Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy? *J Invest Med.* 2015 Dec;63(8):930-4.
12. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9.
13. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2003 Jan;15(1):18-22.
14. Silvain J, Collet JP, Montalescot G. Contrast-induced nephropathy: the sin of primary percutaneous coronary intervention? *Eur Heart J.* 2014;35(23):1504-6.
15. Armstrong C, Joint National Committee. JNC 8 Guidelines for the Management of Hypertension in Adults, *Am Fam Physician* 2014 Oct 1;90(7):503-4.
16. 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.
17. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-3421.
18. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR – Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev.* 2011 May; 32(2):75-9.
19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019 Jan 14;40(3):237-69.
20. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Can Med Assoc J.* 2005;172(11): 1461-71.
21. Abe M, Morimoto T, Akao M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, et al. Relation of contrast-induced nephropathy to long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;114(3):362-8.
22. Cox CD, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(4):327-37.
23. Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors and prevention. *Biomed Res Int.* 2014;2014:741018.
24. Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, Lauri G, Cavallero A, Assanelli E, et al. Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2010 Dec;160(6):1170-7.
25. Kaya A, Karataş A, Kaya Y, Düğeroğlu H, Dereli S, Bayramoğlu A. A New and Simple Risk Predictor of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: TIMI Risk Index. *Cardiol Res Pract.* 2018 Sep 26;2018:5908215.
26. Zaytseva NV, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Matskeplishvili ST, Tugeeva EF, Buziashvili UI, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with type 2 diabetes during coronary angiography: risk-factors and prognostic value. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Dec;86 Suppl 1: S63-9.
27. 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.
28. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med.* 2006;119(2): 155-62.
29. Shacham Y, Gal-Oz A, Ben-Shoshan J, Keren G, Arbel Y. Prognostic Implications of acute renal impairment among ST elevation myocardial infarction patients with preserved left ventricular function. *Cardiorenal Med.* 2016;6(2):143-9.
30. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation.* 2012;125(25):3099-107.



Qual o Papel dos Biomarcadores de Lesão Renal na Nefropatia Induzida por Contraste?

What Is the Role of Kidney Injury Biomarkers in Contrast-Induced Nephropathy?

Pedro Pimenta de Mello Spineti^{1,2} 

Hospital Universitário Pedro Ernesto,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

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

Minieditorial referente ao artigo: A Molécula de Lesão Renal-1 está Associada à Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Idosos com IAMSSST

A lesão renal aguda induzida por contraste (LRA-IC) é uma complicação potencial e importante na utilização de meios de contraste radiológicos iodados estando associada com maiores taxas de morbimortalidade e aumento no tempo de hospitalização em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco.¹ Sua incidência é variável na literatura de acordo com o critério utilizado para o seu diagnóstico. A definição LRA-IC mais frequentemente utilizada em ensaios clínicos é uma elevação nos níveis de creatinina sérica (Cr) de 0,5 mg/dl ou de 25% em relação ao valor basal, em até 72 h após a exposição ao meio de contraste.¹

No entanto, a Cr apresenta uma série de limitações como marcador da função renal. Seu nível sérico é influenciado por fatores externos como sexo, idade, cor da pele, peso e massa muscular. Ela subestima a função renal em mulheres, pessoas idosas ou com baixo peso. Sua variação superestima o dano renal em indivíduos com disfunção renal prévia. Outra importante limitação deve-se ao fato de a Cr elevar-se somente após 24 h de uma lesão renal aguda, sendo considerada um “marcador lento” de injúria renal aguda.^{1,2}

Novos biomarcadores têm sido avaliados no auxílio ao diagnóstico da LRA-IC. Entre estes, destacam-se a cistatina C (Cis-C), a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) e a molécula de injúria renal 1 (KIM-1).

A Cis-C é um peptídeo de 122 aminoácidos com baixo peso molecular (13,36 Kda), da família dos inibidores de protease da cisteína. Ela é produzida de forma constante pela maioria das células nucleadas e sua síntese não é influenciada por processos inflamatórios, pela massa muscular ou pelo sexo do indivíduo. Devido ao seu baixo peso molecular e à carga positiva, ela é livremente filtrada pelo glomérulo renal e, então, reabsorvida e metabolizada no túbulo renal proximal, não ocorrendo secreção renal ou extra-renal. Logo, sua determinação sérica reflete, exclusivamente, a filtração glomerular e seu aumento no soro significa uma redução dessa taxa.² A Cis-C atinge seu pico

24 h após a exposição ao contraste em pacientes com LRA-IC e permanece elevada até 48 hs.³

A NGAL é uma glicoproteína de 178 aminoácidos que pertence à superfamília das lipocalinas. Ela é expressada pelos neutrófilos e por certos epitélios, como os túbulos renais. Ela é filtrada livremente pelo glomérulo e posteriormente reabsorvida pelas células do túbulo proximal. Seus níveis séricos e urinários basais são muito baixos, elevando-se em diversos cenários clínicos como, inflamação sistêmica, câncer e aterosclerose.² Seus níveis elevam-se agudamente 4 h após exposição ao contraste em casos de LRA-IC e retornam aos níveis basais em 48.³

Revisão sistemática recente sobre o papel da NGAL e da Cis-C analisou 37 estudos e concluiu que ambas podem servir como indicadores diagnósticos precoces de LRA-IC, e que a cistatina C pode ter um desempenho melhor do que a NGAL. Não houve diferença no desempenho da NGAL sérica, comparada à urinária.⁴

A KIM-1 humana é uma glicoproteína transmembrana do tipo um, com um domínio de imunoglobulina e mucina que não é detectável em tecido renal normal ou na urina, mas é expresso em níveis muito elevados em células desdiferenciadas do epitélio tubular proximal renal após lesão isquêmica ou tóxica. Há inúmeras características que poderiam torná-la um atraente biomarcador de lesão renal, tais como: ausência em rim normal, aumento da sua expressão após um insulto isquêmico agudo e sua persistência nas células do epitélio tubular até sua recuperação completa.²

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, o Dr. Huyut⁵ avaliou a associação entre os níveis séricos de KIM-1 e LRA-IC em pacientes idosos com infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. Apesar do pequeno tamanho da população estudada, ele pode demonstrar que esta molécula esteve associada de forma independente à LRA-IC com uma boa área sob a curva-ROC. A LRA-IC, como esperado, esteve associada a maior morbimortalidade.

Embora o achado seja interessante, dois estudos recentes comparando NGAL e KIM-1 demonstraram que esta parece ter uma performance pior na predição de LRA-IC.^{6,7} Estas divergências de resultados podem ser atribuídas à diferentes definições de LRA-IC utilizadas pelos estudos, assim como pontos de corte distintos para os biomarcadores.

Em conclusão, os novos biomarcadores apresentam vantagens em relação à creatinina para avaliação de LRA-IC, porém ainda há incerteza quanto ao melhor deles para esta indicação. São necessários novos estudos que avaliem não só a associação entre biomarcadores de LRA-IC, mas também a custo-efetividade da incorporação à prática clínica diária.

Palavras-chave

Lesão Renal Aguda; Nefropatias; Meios de Contraste; Biomarcadores; Cateterismo Cardíaco; Creatinina; Lipocalina 2.

Correspondência: Pedro Pimenta de Mello Spineti •

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Boulevard 28 de setembro, 77. CEP 20551-030, Vila Isabel, RJ - Brasil

E-mail: pedrospineti@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210433>

Referências

1. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1419-28.
2. Peres LAB, Cunha Jr AD, Shafer A Jr, Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. *J Bras Nefrol.* 2013;35(3):229-36.
3. Padhy M, Kaushik S, Girish MP, Mohapatra S, Shah S, Koner BC. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta.* 2014 52(5):435-48.
4. He Y, Deng Y, Zhuang K, Li S, Xi J, Chen J. Predictive value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Apr 2;15(4):e0230934.
5. Huyut MA. Kidney Injury Molecule-1 Is Associated with Contrast-Induced Nephropathy in Elderly Patients with Non-STE. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(6):1048-1056
6. Connolly M, Kinnin M, McEneaney D, Menown I, Kurth M, Lamont J, Morgan N, Harbinson M. Prediction of contrast induced acute kidney injury using novel biomarkers following contrast coronary angiography. *QJM.* 2018 Feb 1;111(2):103-10. doi: 10.1093/qjmed/hcx201.
7. Andreucci M, Faga T, Riccio E, Sabbatini M, Pisani A, Michael A. The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:205-1. doi:10.2147/IJNRD.S105124



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

A Relação entre Regurgitação Mitral e Implante Transcateter de Válvula Aórtica: um Estudo de Acompanhamento Multi-Institucional

Relationship between Mitral Regurgitation and Transcatheter Aortic Valve Implantation: a Multi-Institutional Follow-up Study

Luciana de Cerjat Bernardes P. da Cunha,¹ Enio Eduardo Guerios,¹ Claudio Leinig Pereira da Cunha,¹ Luiz A. Carvalho,² Pedro Lemos Neto,³ Rogério Sarmento-Leite,⁴ Alexandre A. Abizaid,³ José Antonio Mangione,⁵ Adriano Dourado Oliveira,⁶ Alexandre Siciliano,³ Vinicius Esteves,⁷ Fábio Sândoli de Brito Jr.^{8,9}

Universidade Federal do Paraná - Hospital de Clínicas - UFPR,¹ Curitiba, PR - Brasil

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

Hospital Israelita Albert Einstein,³ São Paulo, SP - Brasil

Instituto de Cardiologia,⁴ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Santa Izabel,⁶ Salvador, BA - Brasil

Rede D'Or São Luiz,⁷ São Paulo, SP - Brasil

Universidade de São Paulo Instituto do Coração,⁸ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Sírio-Libanês,⁹ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A regurgitação mitral (RM) é prevalente em pacientes submetidos a implante transcateter de válvula aórtica (TAVI). Há algumas controvérsias sobre o impacto prognóstico da RM na sobrevida de pacientes submetidos a TAVI.

Objetivo: Examinar a relação entre TAVI e RM em uma população de pacientes do Registro Brasileiro de TAVI.

Métodos: Setecentos e noventa e cinco pacientes do Registro Brasileiro de TAVI foram divididos na linha de base, alta e acompanhamento de acordo com o grau da RM da maneira seguinte: ausente/leve (RMAL) ou moderado/grave (RMMG). Eles foram subsequentemente reagrupados de acordo com as mudanças imediatas e tardias na gravidade da RM após TAVI da maneira seguinte: RM sem mudança, melhora ou piora. Foram analisados os preditores e o impacto prognóstico na linha de base, bem como as mudanças na gravidade da RM. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Resultados: RMMG basal estava presente em 19,3% dos pacientes e foi um preditor de aumento da mortalidade tardia. Imediatamente após o TAVI, 47,4% dos casos melhoraram para RMAL, previsto por uma pontuação mais alta da *Society of Thoracic Surgeons* e um grau mais alto de regurgitação aórtica basal. No acompanhamento, 9,2% dos casos de RMAL pioraram para RMMG, enquanto 36,8% dos casos de RMMG melhoraram para RMAL. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) mais baixa na linha de base e melhora na FEVE durante o acompanhamento foram preditores de melhora da RM. Piora progressiva da RM no acompanhamento foi um preditor independente de maior mortalidade tardia após TAVI ($p = 0,005$).

Conclusões: A RMMG na linha de base é um preditor de mortalidade tardia após TAVI. FEVE mais baixa e melhora na FEVE durante o acompanhamento são preditores de melhora da RM após TAVI. A pior progressiva da gravidade da RM durante o acompanhamento é um preditor independente de mortalidade tardia; isto é um achado raro na literatura.

Palavras-chave: Insuficiência da Valva Aórtica; Insuficiência da Valva Mitral; Implante Transcateter da Válvula Aórtica; Epidemiologia; Análise de Sobrevida; Ecocardiografia/métodos.

Abstract

Background: Mitral regurgitation (MR) is prevalent in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). There are some controversies about the prognostic impact of MR in survival of TAVI patients.

Objective: To examine the relationship between TAVI and MR in a patient population from the Brazilian TAVI Registry.

Correspondência: Luciana de Cerjat Bernardes P. da Cunha •

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Departamento de Clínica Médica - Rua General Carneiro, 181. Curitiba, PR - Brasil

E-mail: lucianacerjat@gmail.com

Artigo recebido em 03/11/2019, revisado em 23/05/2020, aceito em 16/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190772>

Methods: Seven hundred and ninety-five patients from the Brazilian TAVI Registry were divided at baseline, discharge, and follow-up according to their MR grade as follows: absent/mild (AMMR) or moderate/severe (MSMR). They were subsequently regrouped according to their immediate and late changes in MR severity after TAVI as follows: no change, improved, or worsened MR. Predictors and prognostic impact on baseline as well as changes in MR severity were analyzed. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Baseline MSMR was present in 19.3% of patients and was a predictor of increased late mortality. Immediately after TAVI, 47.4 % of cases improved to AMMR, predicted by a higher Society of Thoracic Surgeons score and a higher grade of baseline aortic regurgitation. Upon follow-up, 9.2% of cases of AMMR worsened to MSMR, whereas 36.8% of cases of MSMR improved to AMMR. Lower baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) and improvement in LVEF at follow-up were predictors of MR improvement. Progressive worsening of MR upon follow-up was an independent predictor of higher late mortality after TAVI ($p = 0.005$).

Conclusions: Baseline MSMR predicts late mortality after TAVI. Lower LVEF and improved LVEF at follow-up predict MR improvement after TAVI. Progressive worsening of MR severity at follow-up is an independent predictor of late mortality, which is a rare finding in the literature.

Keywords: Aortic Valve Insufficiency; Mitral Valve Insufficiency; Aortic Valve Transcatheter Implantation; Epidemiology; Survival Analysis; Echocardiography/methods.

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

Introdução

Aproximadamente dois terços dos pacientes com estenose aórtica (EAO) sintomática grave e indicação para cirurgia de troca valvar apresentam algum grau de regurgitação mitral (RM)¹ e, em alguns casos, indicação de cirurgia de dupla troca valvar.² Para pacientes submetidos à troca isolada da válvula aórtica, RM moderada ou grave pode estar associada a maiores taxas de mortalidade, insuficiência cardíaca congestiva e subsequente cirurgia da válvula mitral.³

Para pacientes com EAO e RM graves para os quais a cirurgia não é a escolha terapêutica ideal, implante transcatheter de válvula aórtica (TAVI) pode ser uma opção apropriada.^{1,2} Visto que, em alguns pacientes, uma redução de grau pode ser esperada ou pode ser indicada subsequente intervenção transcatheter da válvula mitral, a RM geralmente não é tratada neste cenário.^{1,4} Porém, no caso de cirurgia aórtica isolada, a gravidade da RM pode diminuir, permanecer inalterada ou mesmo aumentar após TAVI.^{1,5} Embora muitos estudos demonstrem consistentemente que a RM importante na linha de base está associada a resultados piores,^{4,6} informações sobre as implicações prognósticas de mudanças na gravidade da RM após TAVI são escassas.⁷

O objetivo do presente estudo foi o de examinar a relação entre TAVI e RM em uma população de pacientes do Registro Brasileiro de TAVI.⁸ A nossa hipótese foi que RM moderada/grave (RMMG) na linha de base e deterioração progressiva da RM influenciam o prognóstico de TAVI.

Métodos

Pacientes

O Registro Brasileiro de TAVI multicêntrico é um registro de participação voluntária, realizado desde 2008 pela Sociedade Brasileira de Cardiologia Intervencionista, que agrega os resultados de TAVI realizados em 22 centros de todo o Brasil. Os pacientes foram retrospectiva e prospectivamente incluídos no registro desde o primeiro TAVI realizado no Brasil. O registro foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Albert Einstein de São Paulo, em 10 de novembro de 2010, e inserido na Plataforma Brasil (uma base de dados nacional e unificada

de registros de pesquisas envolvendo seres humanos). Todos os pacientes prospectivamente incluídos forneceram consentimento esclarecido por escrito.

A indicação de TAVI foi limitada a grupos de pacientes inoperáveis ou de alto risco cirúrgico com EAO sintomática grave ou bioprótese cirúrgica degenerada. O risco de mortalidade cirúrgica foi estimado usando o EuroScore⁹ e o escore de risco da Society of Thoracic Surgeons (STS).¹⁰ Os detalhes, as definições e os resultados de registros parciais foram publicados anteriormente.⁸

O presente estudo incluiu pacientes tratados entre janeiro de 2008 e janeiro de 2015. Foram excluídos da análise os pacientes previamente submetidos a cirurgia da válvula mitral e os pacientes que não apresentavam registros ecocardiográficos pré- e pós-intervenção adequados. O acompanhamento foi realizado nas consultas médicas com exames ecocardiográficos; o último ecocardiograma de acompanhamento foi usado para comparar com os exames de linha de base e de alta.

Procedimento de TAVI

Foi realizado o TAVI usando próteses CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, EUA) por acesso transfemoral e transsubclávia, Sapien XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA) por acesso transfemoral e transapical, e Inovare (Braille Biomédica, São José do Rio Preto, SP, Brasil) implantado apenas pelo acesso transapical. O procedimento foi realizado de acordo com técnicas de padrão, previamente detalhadas.¹¹⁻¹³ A escolha do acesso, o tipo de anestesia (geral ou sedação) e o uso da ecocardiografia transesofágica intra-operatória foram deixados a critério do operador. Após a intervenção, foram administrados aspirina (100 mg uma vez ao dia) e clopidogrel (300 mg como dose de ataque e 75 mg uma vez ao dia posteriormente) aos pacientes durante um período mínimo de 30 dias. Um ecocardiograma transtorácico completo dos pacientes foi realizado nos períodos pré-, peri- e pós-intervenção (quando havia vários ecocardiogramas, foi incluído o último). A gravidade da RM foi definida como ausente, leve, moderada ou grave de acordo com as recomendações da American Society

of Echocardiography, integrando parâmetros estruturais, Doppler e quantitativos.¹⁴

Os dados clínicos e os ecocardiogramas dos pacientes foram analisados na linha de base, na alta hospitalar e no acompanhamento tardio (tempo médio de acompanhamento de 16,6 meses). Em cada um desses períodos, os pacientes foram separados em dois grupos, de acordo com o grau de RM. Um grupo incluiu pacientes com RM ausente ou leve (RMAL) e o outro incluiu aqueles com RMMG, conforme descrito em estudos anteriores.^{2,15} Subsequentemente, os pacientes foram reagrupados de acordo com a mudança na gravidade da RM após TAVI, ao comparar os períodos da linha de base, da alta e do acompanhamento, da maneira seguinte: pacientes que não apresentaram alteração no grau de RM, aqueles com piora da RM (de RMAL para RMMG) e aqueles com melhora da gravidade de RM (de RMMG para RMAL). Foram identificados os preditores clínicos e ecocardiográficos de melhora/piora da RM e foi analisada a relação entre as mudanças no grau de RM e as taxas de mortalidade.

Análise estatística

Foram realizadas as análises estatísticas com IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, EUA). As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a normalidade dos dados; a normalidade da distribuição dos dados foi aceita para a maioria das variáveis, sem comprometer

as demais análises. As associações de variáveis categóricas entre os grupos foram avaliadas por meio do teste qui-quadrado de Pearson. As variáveis contínuas foram analisadas usando o teste *t* de Student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparar grupos definidos pelo grau de RM basal (RMAL ou RMMG). A análise de variância (ANOVA) unilateral ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi usado para comparar os grupos definidos pelas mudanças de RM (sem mudança, piora ou melhora). A probabilidade de sobrevida foi estimada por curvas de Kaplan-Meier. Para analisar o efeito das mudanças de RM no tempo de sobrevida, modelos de regressão de risco proporcional de Cox não ajustados e ajustados foram adaptados, incluindo covariáveis com $p < 0,05$ nos modelos não ajustados. Os modelos finais foram avaliados pelo método da razão de verossimilhança stepwise e backward, considerando-se o valor de $p < 0,05$ para os critérios de inclusão e exclusão. A razão de risco (HR, da sigla em inglês para *hazard ratio*) e os intervalos de confiança (IC) de 95% foram apresentados para os modelos finais. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Resultados

Características de linha de base dos pacientes

Dos 819 pacientes incluídos no Registro Brasileiro de TAVI, 795 pacientes foram incluídos nesta análise. Um diagrama de fluxo dos pacientes é apresentado na Figura 1 e a Tabela 1 detalha as características clínicas de linha de base

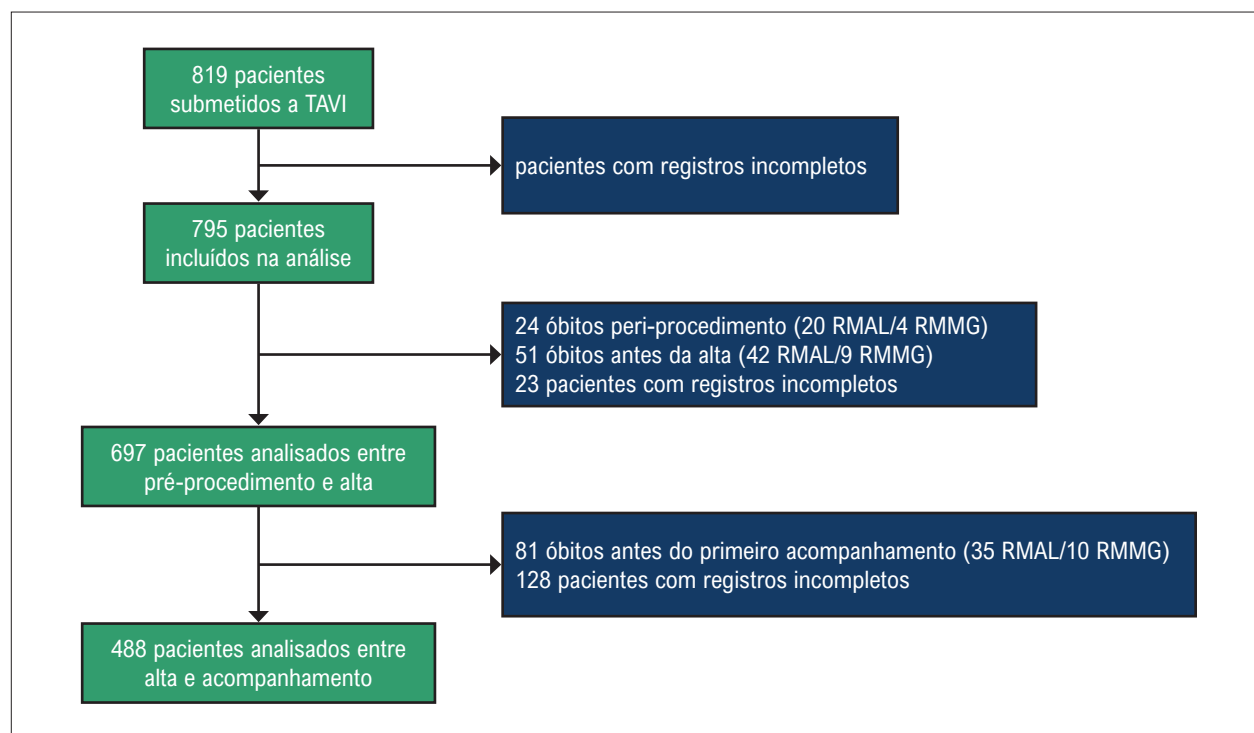


Figura 1 – Diagrama de fluxo dos pacientes. Este fluxograma especifica a taxa de mortalidade dos grupos RMAL e RMMG. É possível observar que a taxa de mortalidade antes da alta inclui a mortalidade peri-procedimento. Os “registros incompletos” estão relacionados à ausência de ecocardiogramas adequados para análise. RMAL: regurgitação mitral ausente/leve; RMMG: regurgitação mitral moderada/grave.

Tabela 1 - Características de linha de base dos pacientes e comparação de grupos definidos por disfunção de RM na linha de base (n = 795)

Característica	População inteira (n = 795)	De acordo com disfunção RM na linha de base		valor p*
		Ausente/leve (n = 642)	Moderada/grave (n = 153)	
Idade (anos)	81,5 ± 7,3	81,2 ± 7,5	83,1 ± 6,6	0,002
Sexo masculino	389 (48,9)	313 (48,8)	76 (49,7)	0,838
Doença arterial coronariana	465 (58,4)	375 (58,4)	90 (58,8)	0,926
Infarto do miocárdio prévio	117 (14,7)	99 (15,4)	18 (11,8)	0,251
Doença vascular periférica	136 (17,1)	118 (18,4)	18 (11,8)	0,051
Acidente vascular cerebral/AIT	63 (7,9)	50 (7,8)	13 (8,5)	0,771
Diabetes	253 (31,8)	206 (32,1)	47 (30,7)	0,744
Hipertensão arterial sistêmica	601 (75,5)	484 (75,4)	117 (76,5)	0,780
Insuficiência renal	615 (77,3)	485 (75,5)	130 (85,0)	0,012
Marca-passo pré-procedimento	81 (10,2)	57 (8,8)	24 (15,6)	0,012
Hemoglobina (mg/dl)	11,8 ± 1,7	11,8 ± 1,8	11,5 ± 1,6	0,045
Hipertensão pulmonar	176 (22,1)	133 (20,7)	43 (28,1)	0,048
Classe funcional NYHA III ou IV	648 (81,5)	511 (79,6)	137 (89,5)	0,004
Fibrilação atrial	106 (13,3)	78 (12,3)	28 (18,5)	0,044
Mortalidade EuroScore	16 (17,6)	15,2 (16,6)	21,1 (17,5)	0,001
Mortalidade STS	7,2 (10,5)	6,6 (9,9)	10,9 (12)	<0,001
Regurgitação aórtica basal moderada/grave	95 (11,9)	60(10,9)	35(23,0)	<0,001
Valvoplastia aórtica por balão prévia	50 (6,2)	36 (5,6)	14 (9,2)	0,105
FE basal (%)	58,7 ± 14,9	60,1 ± 14,4	53,2 ± 16,0	<0,001
Diâmetro diastólico basal do VE (mm)	50,8 ± 9,4	50,2 ± 8,8	53,4 ± 10,3	0,001
Área basal da válvula aórtica Área basal da válvula aórtica (cm ²)	0,66 ± 0,19	0,67 ± 0,19	0,63 ± 0,19	0,016
Gradiente aórtico médio basal (mmHg)	49,3 ± 16,0	50,1 ± 15,7	46,3 ± 16,5	0,010
Gradiente aórtico máximo basal (mmHg)	81,0 ± 24,8	82,3 ± 24,6	76,0 ± 25,0	0,005

Resultados descritos por frequência (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). *Teste t de Student para amostras independentes, teste não paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas) ou teste do qui-quadrado (variáveis categóricas), p < 0,05. AIT: ataque isquêmico transitório, FE: fração de ejeção, NYHA: New York Heart Association, RM: regurgitação mitral, STS: Society of Thoracic Surgeons, VE: ventrículo esquerdo.

dos pacientes de acordo com o seu grau de RM de linha de base. Antes do procedimento, a RM era ausente/leve em 642 pacientes (80,7%) e moderada/grave em 153 pacientes (19,3%). Os pacientes com RMMG eram mais velhos e apresentavam mais comorbidades (insuficiência renal, níveis mais baixos de hemoglobina, hipertensão pulmonar, fibrilação atrial, implante de marca-passo anterior, graus mais avançados de insuficiência cardíaca), escores de risco cirúrgico mais elevados, frações de ejeção mais baixas, diâmetros diastólicos de VE maiores, mais regurgitação aórtica grave, áreas valvares aórticas menores e gradientes aórticos mais baixos.

Foram implantadas as próteses CoreValve em 597 pacientes (73%) por acessos transarteriais, Sapien XT em 200 pacientes (24%) (3 por via transapical e 197 por via transarterial) e Inovare em 22 pacientes (3%) por acessos transapicais. No total, 770 pacientes receberam as próteses

por via transarterial, enquanto 25 foram por via transapical. Setecentos e setenta e nove pacientes (98%) receberam próteses para EAo grave nativa e 16 (2%) receberam próteses válvula-em-válvula para biopróteses cirúrgicas degeneradas.

Preditores de mortalidade tardia

De acordo com o modelo de regressão de Cox ajustado, a doença vascular periférica (HR 1,6; IC 95%, 1,11-2,32; p = 0,012), valvoplastia aórtica por balão anterior (HR 1,97; IC 95%, 1,25-3,11; p = 0,004), e RMMG na linha de base (HR 1,50; IC 95%, 1,05-2,14; p = 0,027) foram preditores independentes basais de mortalidade tardia, com tempo médio de acompanhamento de 16,6 meses e acompanhamento médio de 12,4 meses (primeiro quartil: 2,6 meses e terceiro quartil: 24,7 meses) nesta população.

Mudanças na gravidade da RM: pré-intervenção versus alta

Após a intervenção, o grau de RM foi comparado entre a linha de base e a alta em um total de 697 pacientes. O TAVI não alterou o grau de RM em comparação com a linha de base em 83,8% (n = 584) dos pacientes. A gravidade da RM piorou após TAVI em 8,7% (n = 49) dos pacientes com RMAL na linha de base, mas melhorou em 47,8% (n = 64) daqueles com RMMG na linha de base (Figura 2).

Houve maior prevalência de insuficiência renal em pacientes cujo grau de RM piorou após TAVI (p = 0,022). Na análise univariada, escore STS mais alto (p = 0,013) e regurgitação aórtica basal mais grave (p = 0,010) foram preditores de melhora na gravidade da RM. Outros dados ecocardiográficos basais, bem como alterações de parâmetros, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o gradiente aórtico entre a linha de base e a alta, não foram associados a melhora ou piora da gravidade da RM após TAVI (Tabela 2).

Mudanças na gravidade da RM: alta versus acompanhamento

Após a alta, o acompanhamento clínico e ecocardiográfico foi realizado em 488 pacientes, com tempo médio de acompanhamento de $16,6 \pm 14,1$ meses (acompanhamento mediano: 12,4 meses, primeiro quartil: 2,6 meses e terceiro quartil: 24,7 meses). Em comparação com a alta, não houve mudanças na gravidade da RM em 86,4% (n = 422) dos pacientes. Apenas 9,2% (n = 38) dos pacientes com RMAL na alta apresentaram graus piores da gravidade da RM, enquanto 36,8% (n = 28) dos pacientes com RMMG na alta apresentaram melhora para RMAL durante o acompanhamento (Figura 2).

A FEVE mais baixa na linha base (p = 0,015) foi um preditor de melhora tardia da gravidade da RM na análise univariada. Além disso, foi observada uma forte tendência de melhora tardia da gravidade da RM em pacientes com melhora da FEVE durante o acompanhamento (p = 0,052, Tabela 3). Não foram identificados fatores preditivos de piora tardia da gravidade da RM.

Mortalidade

Mudanças na gravidade da RM na linha de base versus a alta (tanto melhora [HR 1,17; IC 95%, 0,69-1,98; p = 0,56] quanto piora [HR 1,28; IC 95%, 0,70-2,32; p = 0,43]) não foram preditores significativos de mortalidade tardia após TAVI, mesmo quando ajustado para fatores determinantes de sobrevida, como nível basal de hemoglobina (HR 0,89; IC 95%, 0,81-0,98; p = 0,013), insuficiência cardíaca congestiva de classe funcional III/IV da NYHA (HR 1,95; IC 95%, 1,14-3,34; p = 0,015), e valvoplastia aórtica por balão anterior (HR 2,19; IC 95%, 1,29-3,72; p = 0,004). Em uma análise não ajustada, as mudanças tardias na gravidade da RM também não tiveram um impacto nas taxas de mortalidade. No entanto, quando ajustados para fatores que aumentaram a mortalidade neste período, como insuficiência cardíaca congestiva de classe funcional III/IV NYHA (HR 2,6; IC 95%, 1,11-6,05; p = 0,026) e valvoplastia aórtica por balão anterior (HR 2,5; IC 95%, 1,31-4,83; p = 0,005), a piora da RM entre a alta e os períodos de acompanhamento, em comparação com a RM

inalterada, foi fortemente associada a um aumento do risco de mortalidade (HR 2,74; IC 95%, 1,36-5,48; p = 0,005) (Tabela 4). As curvas de Kaplan-Meier que demonstram as probabilidades de sobrevida para cada grupo desde a alta até o acompanhamento são mostradas na Figura 3.

Discussão

No presente estudo, observamos o seguinte: 1) a RMMG na linha de base em pacientes submetidos ao TAVI foi associada à idade, à presença de comorbidades e à gravidade da estenose aórtica; 2) a RMMG na linha de base foi um preditor de mortalidade tardia após TAVI; 3) aproximadamente metade dos pacientes com RMMG na linha de base apresentou melhora da gravidade da RM imediatamente após TAVI e, além disso, 37% dos pacientes com RMMG na alta apresentaram melhora da RM no acompanhamento tardio; 4) a regurgitação aórtica moderada/grave na linha de base foi um preditor de melhora imediata da RMMG após TAVI; 5) os pacientes que apresentaram melhora progressiva da RM no acompanhamento tardio após TAVI foram aqueles que apresentaram menor FEVE na linha de base e melhora da FEVE após a intervenção; e, por fim, 6) a piora progressiva da gravidade da RM no acompanhamento tardio pós-TAVI foi um preditor independente de mortalidade; no entanto, nenhum preditor foi identificado para tal piora.

Em corroboração com outros estudos, 20% dos pacientes do Registro Brasileiro de TAVI apresentavam RMMG na linha de base e esses pacientes tinham comorbidades mais graves do que aqueles com RM menos grave.^{11,15-19} No entanto, existe alguma controvérsia na literatura a respeito do valor prognóstico da RMMG basal na mortalidade dos pacientes após TAVI. Alguns estudos não mostraram correlação,^{15,18,20} enquanto outras publicações demonstraram a influência significativa da RM na mortalidade precoce e/ou tardia,^{2,5,16,19-23} em particular uma análise do US Transcatheter Valve Therapy Registry que inclui mais de 4.000 pacientes.²² De maneira semelhante a esses estudos posteriores, nossos resultados também demonstraram que a presença da RMMG na linha de base leva ao aumento da taxa de mortalidade tardia após TAVI.

De acordo com a gravidade da RM, havia quatro grupos e eles foram analisados juntos nos grupos de RM ausente/leve e moderada/grave. Isso foi feito devido ao número pequeno de pacientes com RM grave (n = 20 pacientes, 2,4%). Na literatura, todos os estudos relacionados à RM em pacientes com TAVI analisaram RM moderada e grave em apenas um grupo (RM moderada/grave) como nós.^{2,3,5,7,15,20}

Não foi possível definir a etiologia da RM (orgânica/degenerativa versus funcional) com base em nossos dados de registro. Vollenbroich et al.⁷ estudou a influência da RM funcional versus degenerativa no desfecho clínico após TAVI, verificando 36% de RM funcional e 64% de RM degenerativa entre os pacientes com RMMG. A RM degenerativa apresentou risco aumentado durante o acompanhamento de longo prazo após TAVI, em relação à RM funcional. Muratori et al.³ também verificou RM orgânica mais prevalente entre pacientes com RMMG submetidos a TAVI, mostrando uma maior redução do grau de RM após TAVI em pacientes com RM funcional e um impacto negativo no acompanhamento de

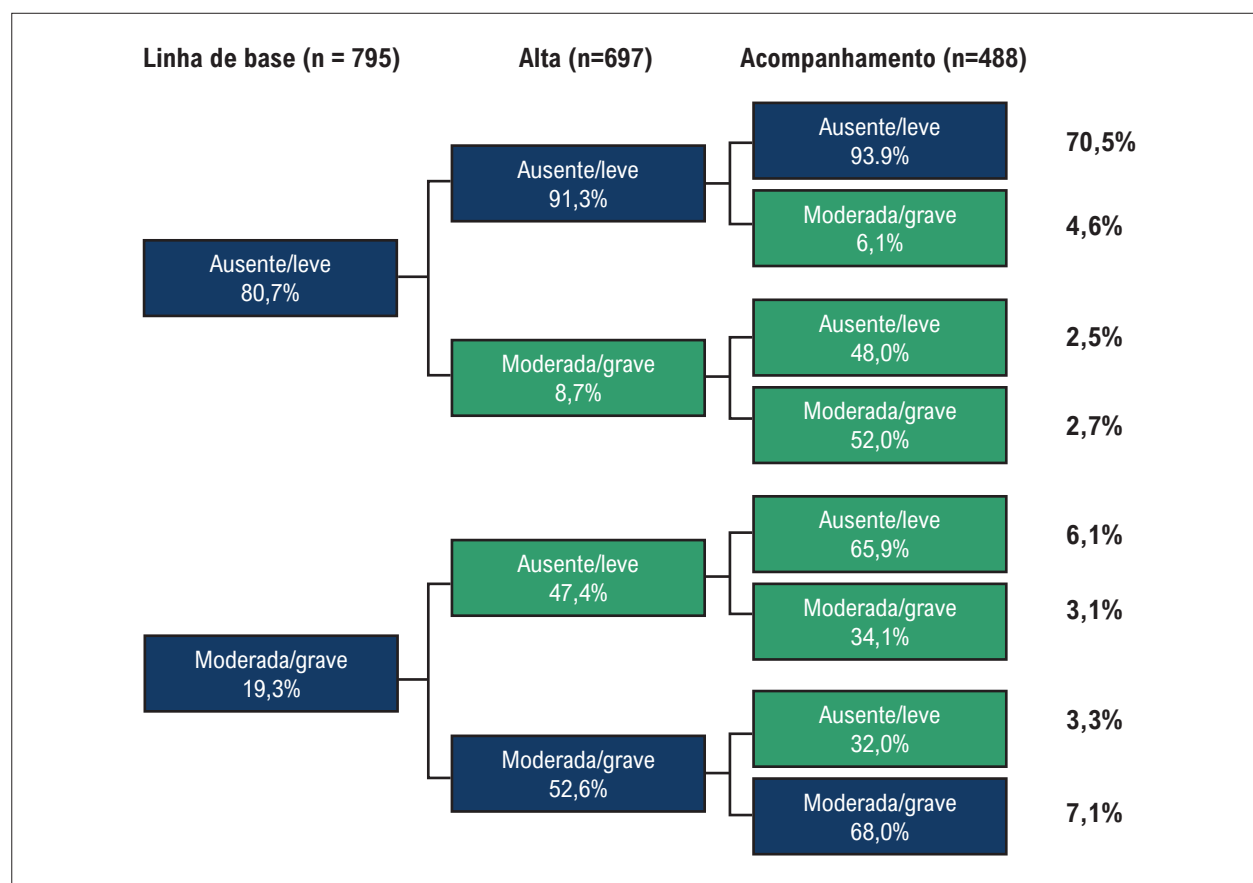


Figura 2 – Mudanças na gravidade da regurgitação mitral (RM): linha de base, alta e períodos de acompanhamento. Isso inclui pacientes com dados ecocardiográficos completos para todos os três períodos. Linha de base: n = 795; alta: n = 697; acompanhamento: n = 488. **Variação do grau de RM ao comparar a linha de base com o último acompanhamento para toda a população, excluindo óbitos e registros incompletos.

longo prazo para a RM orgânica. Portanto, a etiologia da RM pode influenciar o prognóstico após TAVI, mas não foi possível estudar esse assunto em nossa população de pacientes.

Estão disponíveis poucas informações sobre a frequência e o valor prognóstico das mudanças na gravidade da RM após TAVI. Conforme ilustrado na Figura 2 e, de acordo com os achados de Boerlage-van Dijk et al.,²⁴ mais de 80% dos nossos pacientes não apresentaram alteração no seu grau basal de RM durante o acompanhamento tardio após TAVI. No entanto, quase metade dos pacientes com RMMG na linha de base apresentou um grau de RM melhorado imediatamente após TAVI. Entre aqueles sem melhora imediata, quase 40% apresentou melhora no acompanhamento tardio. A literatura recente sugere que a gravidade da RM pré-procedimento melhora após TAVI em 29% a 70% dos pacientes e, na maioria dos casos, é mantida no acompanhamento, tendo um impacto favorável na mortalidade tardia e nas taxas de re-hospitalização após TAVI.^{16,19,22-26} Como preditores dessa melhora, foram identificados a ausência de calcificação anular mitral,^{17,27} a RM funcional (ao invés da degenerativa),^{6,21,27} a ausência de hipertensão pulmonar,^{17,21,27} a ausência de fibrilação atrial,^{21,24,27} bloqueio de ramo esquerdo persistente,²⁷ gradientes transaórticos iniciais mais altos,¹⁷ a ausência de doença arterial coronariana concomitante²⁶ e o implante

de uma prótese Edwards-Sapien em vez de CoreValve.²⁸ Identificamos menor FEVE na linha de base e uma melhora na FEVE após a intervenção como preditores de melhora da RM. Estes preditores também foram identificados por outros autores,^{16,29,30} podendo ser explicados pelo remodelamento ventricular esquerdo reverso e a consequente redução das forças de alongamento do complexo valvar mitral após TAVI. Esta explicação é apoiada pela demonstração anterior de que os pacientes com melhora da gravidade da RM após TAVI mostram uma redução significativa no volume diastólico final do VE e alterações geométricas anulares mitrales favoráveis após intervenção aórtica.³¹ A influência da redução do volume diastólico final do VE na melhora da RM também foi demonstrada pela associação de regurgitação aórtica moderada/grave na linha de base com a melhora precoce da gravidade da RM após TAVI, conforme demonstramos.

O Registro Brasileiro de TAVI foi planejado para incluir a maioria dos procedimentos de TAVI realizados no Brasil e, como uma amostra do mundo real, incluímos tanto EAO grave na válvula nativa, que constituía a grande maioria (98%), quanto pacientes com biopróteses aórticas cirúrgicas degeneradas (n = 16, 2% dos pacientes). Isto poderia ser considerado uma falha na nossa seleção de pacientes, mas um estudo recente de Akodad et al. demonstrou que o TAVI

Tabela 2 – Comparação de grupos definidos por mudanças na gravidade da RM: linha de base versus alta após TAVI (n = 697)

Característica	Mudanças na gravidade da RM na linha de base versus alta			valor p*
	Sem mudança n = 584	Piora n = 49	Melhora n = 64	
Idade (anos)	81,3 ± 7,5	82,4 ± 5,5	81,9 ± 6,7	0,559
Sexo masculino	294 (50,3)	21 (42,9)	31 (48,4)	0,590
Doença arterial coronariana	332 (56,8)	35 (71,4)	38 (59,4)	0,136
Infarto do miocárdio prévio	90 (15,4)	7 (14,3)	7 (10,9)	0,629
Doença vascular periférica	106 (18,2)	10 (20,4)	6 (9,4)	0,184
Acidente vascular cerebral/AIT	49 (8,4)	4 (8,2)	5 (7,8)	0,986
Diabetes	187 (32,0)	13 (26,5)	20 (31,2)	0,728
Hipertensão arterial sistêmica	429 (73,5)	40 (81,6)	51 (79,7)	0,279
Insuficiência renal	444 (76,0)	44 (89,8)	55 (85,9)	0,022
Hemoglobina (mg/dl)	11,8 ± 1,8	12,0 ± 1,7	11,5 ± 1,5	0,374
Hipertensão pulmonar	130 (22,3)	8 (16,3)	17 (26,6)	0,431
Classe funcional NYHA III ou IV	471 (80,7)	39 (79,6)	55 (85,9)	0,570
Fibrilação atrial	73 (12,7)	8 (16,3)	10 (15,6)	0,642
Mortalidade EuroScore	15,6 (17)	17,4 (15,7)	21,1 (17,9)	0,124
Mortalidade STS	6,9 (10,2)	9,5 (14,5)	11,5 (12,1)	0,013
Regurgitação aórtica basal moderada/grave (AR)	69 (11,9)	5 (10,9)	16 (25,4)	0,010
Valvoplastia aórtica por balão prévia	33 (5,7)	3 (6,1)	7 (10,9)	0,309
FE basal (%)	59,2 ± 15,0	55,3 ± 15,5	57,3 ± 14,7	0,160
Diâmetro diastólico basal do VE (mm)	50,8 ± 9,0	51,2 ± 11,0	52,4 ± 10,0	0,430
Área basal da válvula aórtica (cm ²)	0,67 ± 0,19	0,67 ± 0,17	0,63 ± 0,20	0,360
Gradiente aórtico médio basal (mmHg)	49,5 ± 16,0	46,3 ± 12,6	49,5 ± 19,2	0,434
Gradiente aórtico máximo basal (mmHg)	80 (33)	75 (34,5)	78 (37,5)	0,324
FE, diferença entre a linha de base e a alta (%)	1 (10)	1 (16,3)	3 (10)	0,314
Gradiente aórtico médio, diferença entre a linha de base e a alta (mmHg)	-39,6 ± 16,1	-39,7 ± 12,9	-37,5 ± 23,0	0,686
Gradiente aórtico máximo, diferença entre a linha de base e a alta (mmHg)	-63,1 ± 24,9	-60,3 ± 22,3	-56,6 ± 34,2	0,174

Resultados descritos por frequência (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). *ANOVA unilateral, teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (variáveis quantitativas) ou teste do qui-quadrado (variáveis categóricas), $p < 0,05$. AIT: ataque isquêmico transitório, FE: fração de ejeção, NYHA: New York Heart Association, RM: regurgitação mitral, STS: Society of Thoracic Surgeons, TAVI: implante transcater de válvula aórtica, VE: ventrículo esquerdo.

válvula-em-válvula é tão seguro e viável quanto o TAVI na EAO nativa, sem influência significativa no acompanhamento destes pacientes.³² Tal achado indica que a inclusão de um pequeno número de biopróteses cirúrgicas degeneradas não deve afetar os nossos resultados e conclusões.

Um dos achados mais importantes do presente estudo foi que a deterioração progressiva da RM tem um impacto negativo na mortalidade tardia em pacientes submetidos a TAVI. Sabe-se que uma porção significativa dos pacientes que apresentam melhora inicial da gravidade da RM, tanto após a troca cirúrgica da válvula aórtica quanto após o TAVI, regride ao estado basal se acompanhados por mais de 1 ano.^{33,34} Porém, foi raramente relatado na literatura o achado de que esta piora da RM é um preditor independente de taxas mais altas de mortalidade tardia.²⁵ Este achado pode desempenhar um papel importante em futuras

estratégias terapêuticas durante o acompanhamento para TAVI. A associação entre piora da RM e aumento da mortalidade após TAVI não indica que o tratamento para RM levaria à melhora da evolução após TAVI, uma vez que pode ser apenas um indicativo da progressão da insuficiência cardíaca. No entanto, o tratamento percutâneo associado para RM já tem sido utilizado para pacientes com TAVI com bons resultados,³⁵ e esta terapia combinada poderá ser uma opção no futuro.

Limitações

O presente estudo tem algumas limitações. Devido à natureza não randomizada do estudo, não houve grupo controle e, como o desenho do estudo foi observacional, falhas na seleção dos pacientes são possíveis. No entanto, o Registro

Tabela 3 – Comparação de grupos definidos por mudanças na gravidade da RM: alta após TAVI versus períodos de acompanhamento (n = 488)

Característica	Mudanças na gravidade da RM na alta versus acompanhamento (médio = 16,6 meses)			valor p*
	Sem mudança n = 422	Piora n = 38	Melhora n = 28	
Idade (anos)	81,1 ± 7,3	81,7 ± 6,4	83,9 ± 6,6	0,119
Sexo masculino	216 (51,2)	15 (39,5)	13 (46,4)	0,356
Doença arterial coronariana	238 (56,4)	25 (65,8)	19 (67,9)	0,287
Infarto do miocárdio prévio	61 (14,5)	7 (18,4)	6 (21,4)	0,538
Doença vascular periférica	73 (17,3)	6 (15,8)	6 (21,4)	0,830
Acidente vascular cerebral/AIT	27 (6,4)	4 (10,5)	2 (7,1)	0,659
Diabetes	128 (30,3)	13 (34,2)	10 (35,7)	0,755
Hipertensão arterial sistêmica	306 (72,5)	27 (71,1)	21 (75,0)	0,938
Insuficiência renal	323 (76,5)	30 (78,9)	26 (92,9)	0,131
Hemoglobina (mg/dl)	11,8 ± 1,7	11,8 ± 1,7	11,8 ± 2,0	0,968
Hipertensão pulmonar	85 (20,1)	9 (23,7)	11 (39,3)	0,055
Classe funcional NYHA III ou IV	347 (82,2)	28 (73,7)	24 (85,7)	0,365
Fibrilação atrial	50 (12,0)	7 (18,4)	5 (17,9)	0,407
Mortalidade EuroScore	15,2 (15,8)	19,8 (20)	18,4 (21,2)	0,077
Mortalidade STS	7 (10,7)	10,9 (13,2)	10,6 (8,2)	0,254
Regurgitação aórtica basal moderada/grave	54 (13,1)	6 (16,2)	3 (11,1)	0,825
Valvoplastia aórtica por balão prévia	28 (6,6)	3 (7,9)	1 (3,6)	0,744
FE basal (%)	58,6 ± 15,3	59,0 ± 14,5	49,8 ± 16,5	0,015
Diâmetro diastólico basal do VE (mm)	50,6 ± 8,0	51,4 ± 9,0	51,8 ± 8,0	0,569
Área basal da válvula aórtica (cm ²)	0,66 ± 0,19	0,70 ± 0,14	0,62 ± 0,23	0,317
Gradiente aórtico médio basal (mmHg)	50,5 ± 16,3	46,0 ± 14,4	45,7 ± 14,4	0,104
FE na alta (%)	60,4 ± 13,4	61,4 ± 12,7	55,3 ± 15,3	0,117
Diâmetro diastólico do VE na alta (mm)	50,4 ± 9,0	51,8 ± 9,0	51,6 ± 8,0	0,642
Gradiente aórtico médio na alta (mmHg)	10,2 ± 6,1	9,2 ± 7,9	7,6 ± 3,7	0,131
Gradiente aórtico máximo na alta (mmHg)	18 (11)	15,5 (12,5)	15 (8,5)	0,068
FE, diferença entre linha de base e acompanhamento (%)	0 (11)	-2 (14)	2 (16)	0,052
Gradiente aórtico médio, diferença entre linha de base e acompanhamento (mmHg)	0 (5)	0 (7)	2 (5)	0,212
Gradiente aórtico máximo, diferença entre linha de base e acompanhamento (mmHg)	0 (9)	-2 (9,8)	1 (9)	0,170
Regurgitação aórtica residual moderada/grave	34 (8,0)	2 (5,4)	1 (3,5)	0,540

Resultados descritos por frequência (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). *ANOVA unilateral, teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (variáveis quantitativas) ou teste do qui-quadrado (variáveis categóricas), $p < 0,05$. AIT: ataque isquêmico transitório, FE: fração de ejeção, NYHA: New York Heart Association, RM: regurgitação mitral, STS: Society of Thoracic Surgeons, TAVI: implante transcater de válvula aórtica, VE: ventrículo esquerdo.

de TAVI reflete a prática do mundo real no ambiente brasileiro. A análise foi parcialmente baseada em dados retrospectivos e também incluiu coleta prospectiva de dados na maioria dos pacientes. Embora os critérios ecocardiográficos para quantificação da RM tenham sido definidos pelas diretrizes atuais, não existe laboratório central para avaliação ecocardiográfica, podendo, portanto, estar sujeito a variação inter-observador. Os casos de RM foram separados de acordo

com a gravidade, mas não foi possível definir a sua etiologia (orgânica versus funcional) com base nos dados do registro. A duração do acompanhamento tardio teve grande variação, uma vez que os pacientes foram incluídos continuamente de 2008 a 2015; desta maneira, alguns pacientes demoraram mais para evidenciar mudanças de remodelação após TAVI. Por fim, uma porção não negligenciável de pacientes foi perdida durante o acompanhamento ecocardiográfico.

Tabela 4 – Impacto de grupos definidos por mudanças na gravidade da RM: linha de base até a alta, alta até acompanhamento, e mortalidade geral

	Tempo médio (meses)	Óbitos (%)	Não ajustado		Ajustado**	
			HR (IC 95%)	valor p*	HR (IC 95%)	valor p*
RM da linha de base até a alta						
Sem mudança (referência)	54,6	24,5	1		1	
Piora	44,0	28,6	1,21 (0,68 – 2,14)	0,512	1,28 (0,70–2,32)	0,426
Melhora	35,1	25,0	1,03 (0,61 – 1,73)	0,912	1,17 (0,69–1,98)	0,561
RM da alta até o acompanhamento						
Sem mudança (referência)	68,1	16,9	1		1	
Piora	51,3	28,2	1,61 (0,85 – 3,04)	0,141	2,74 (1,36 – 5,48)	0,005
Melhora	50,5	18,8	1,42 (0,62 – 3,29)	0,408	1,48 (0,62 – 3,50)	0,377

*Modelo de regressão de Cox (razão de verossimilhança stepwise e backward) e teste de Wald, $p < 0,05$. **Disfunção mitral da linha de base até a alta: ajustada para nível basal de hemoglobina, classe funcional da NYHA e valvoplastia aórtica por balão prévia; **Disfunção mitral da alta até o acompanhamento: ajustada para classe funcional da NYHA e valvoplastia aórtica por balão prévia. HR: razão de chances, IC: intervalo de confiança, RM: regurgitação mitral.

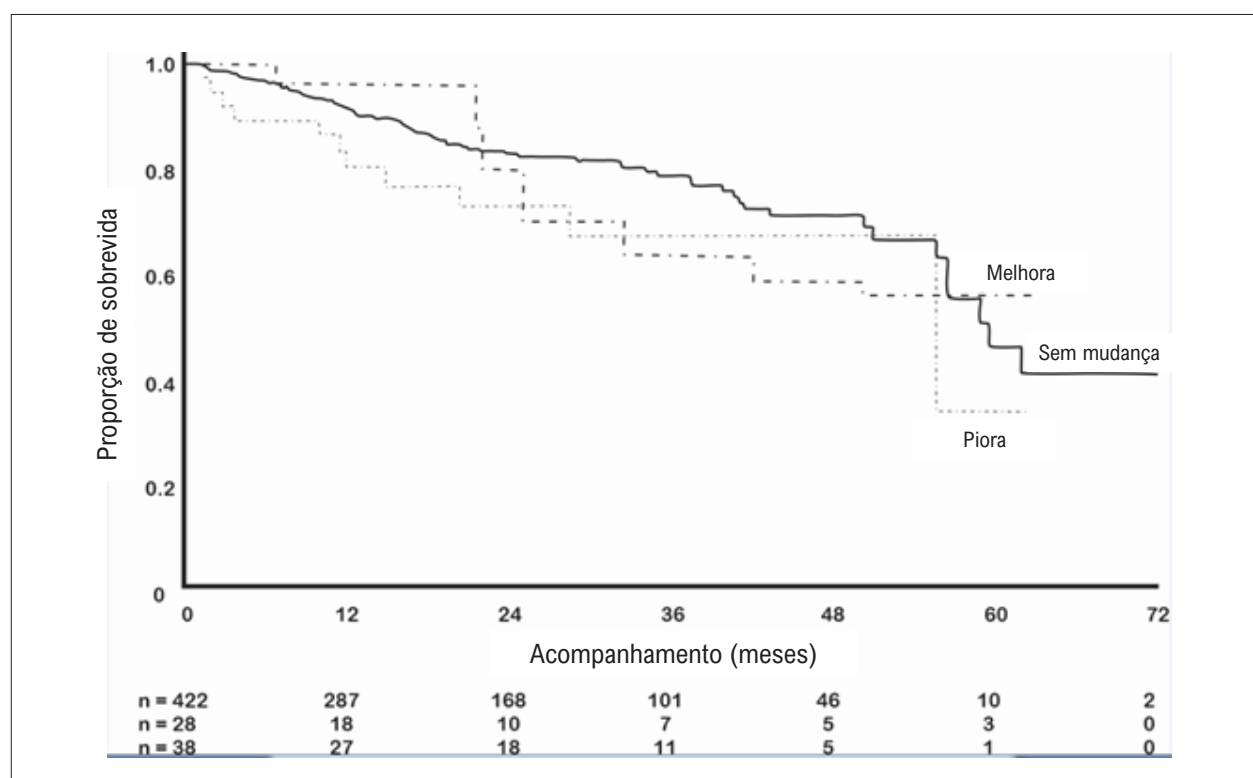


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier com probabilidades de sobrevida desde a alta até os períodos de acompanhamento para grupos com melhora, sem mudança e piora da regurgitação mitral (RM) após TAVI ($n = 488$). Modelos de regressão de Cox comparando RM inalterada à piora da RM: $p = 0,005$; comparando RM inalterada com melhora da RM: $p = 0,377$.

Conclusões

O Registro Brasileiro de TAVI é a maior série de TAVI na América do Sul. Inclui o primeiro procedimento realizado no Brasil e tem o acompanhamento mais longo desses pacientes. O registro reflete a prática do mundo real no ambiente brasileiro. Em nosso estudo, é evidente que a RMMG na linha

de base foi um preditor de maior taxa de mortalidade tardia após a intervenção. A maioria dos pacientes com RMMG na linha de base, especialmente aqueles com FEVE mais baixa na linha de base e aqueles que mostraram melhora progressiva na FEVE, mostraram uma melhora no grau de RM durante o acompanhamento. A piora progressiva da gravidade da RM após

TAVI resultou em maior taxa de mortalidade tardia e deve ser considerada no atendimento futuro desses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Cunha LCBP, Guerios EE, Brito Jr. FS; Obtenção de dados: Guerios EE, Brito Jr. FS, Carvalho LA, Lemos Neto P, Sarmiento-Leite R, Abizaid AA, Mangione JA, Oliveira AD, Siciliano A, Esteves V; Análise estatística e Redação do manuscrito: Cunha LCBP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Guerios EE, Brito Jr. FS, Cunha CLP.

Referências

1. Barbanti M, Dvir D, Tan J, Webb J. Aortic stenosis and mitral regurgitation: implications for transcatheter valve treatment. *EuroIntervention*. 2013;9(Suppl):S69-71.
2. McCarthy FH, Desai ND, Herrmann HC, Kobrin D, Vallabhajosyula P, Fox Z, et al. Aortic and mitral valve replacement versus transcatheter aortic valve replacement in propensity-matched patients. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(4):1267-73.
3. Muratori M, Fusini L, Tamborini G, Ali SG, Gripari P, Fabbicocchi F, et al. Mitral valve regurgitation in patients undergoing TAVI: Impact of severity and etiology on clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2020 Jan 15;299:228-34.
4. Coutinho GF, Correia PM, Pancas R, Antunes MJ. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(1):32-40.
5. Florentino TM, Le Bihan D, Abizaid AAC, Cedro AV, Corrêa AP, Santos ARM, et al. Primary mitral valve regurgitation outcome in patients with severe aortic stenosis 1 year after transcatheter aortic valve implantation: echocardiographic evaluation. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2):148-55.
6. Takagi H, Umemoto T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Coexisting mitral regurgitation impairs survival after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(6):2270-6.
7. Vollenbroich R, Stortecky S, Praz F, Lanz J, Franzone A, Zuk K, et al. The impact of functional vs degenerative mitral regurgitation on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*. 2017 Feb;184:71-80.
8. Brito Jr FS, Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, et al. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5):E153-62.
9. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13.
10. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6):1856-64.
11. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
12. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-81.
13. Gaia DF, Breda JR, Ferreira CBND, Souza JAM, Macedo MT, Gimenes MV, et al. New Braile Inovare transcatheter aortic prosthesis: clinical results and follow-up. *EuroIntervention*. 2015;11(6):682-9.
14. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.
15. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation*. 2013;128(25):2776-84.
16. Chakravarty T, Belle EV, Jilani H, Noheria A, Testa L, Bedogni F, et al. Meta-analysis of the Impact of mitral regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):942-9.
17. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L, et al. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2068-74.
18. D'Onofrio A, Gasparetto V, Napodano M, Bianco R, Tarantini G, Renier V, et al. Impact of preoperative mitral valve regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(6):1271-6.
19. Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG, Gargiulo G, Perrino C, Stabile E, et al. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(6):875-82.
20. Silberman S, Fink D, Butnaru A, Balkin J, Almagor Y, Tauber R, et al. Untreated mitral regurgitation does not affect survival of elderly patients undergoing TAVI. *J Heart Valve Dis*. 2016;25(1):46-50.
21. Bedogni F, Latib A, De Marco F, Agnifili M, Oreglia J, Pizzocri S, et al. Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the CoreValve Revalving System: a multicenter registry. *Circulation*. 2013;128(19):2145-53.
22. Mavromatis K, Thourani VH, Stebbins A, Vemulapalli S, Devireddy C, Guyton RA, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(6):1977-86.
23. Zahn R, Werner N, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, et al. Five-year follow-up after transcatheter aortic valve implantation for symptomatic aortic stenosis. *Heart*. 2017;103(24):1970-6.
24. Boerlage-van Dijk K, Wiegerinck EMA, Takama T, Koch KT, Vis MM, Mol BAJM, et al. Mitral regurgitation prior to transcatheter aortic valve implantation influences survival but not symptoms. *Int J Cardiol*. 2016 Feb 1;204:95-100.
25. Khawaja MZ, Williams R, Hung J, Arri S, Asrress KN, Bolter K, et al. Impact of preprocedural mitral regurgitation upon mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for severe aortic stenosis. *Heart*. 2014;100(22):1799-803.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Luciana de Cerjat Bernardes P. da Cunha pela Universidade Federal do Paraná.

26. Hekimian G, Detaint D, Messika-Zeitoun D, Attias D, Iung B, Himbert D, et al. Mitral regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation using the Edwards Sapien prosthesis: mechanisms and early postprocedural changes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(2):160-5.
27. Catalá P, Amat-Santos IJ, Carrasco-Moraleja M, Aparisi A, Cortés C, San Román JA. The Multivalvular score for predicting the outcome of mitral regurgitation in aortic stenosis patients treated with TAVI: prospective validation. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(9):781-3.
28. Giordana F, Capriolo M, Frea S, Marra WC, Giorgi M, Bergamasco L, et al. Impact of TAVI on mitral regurgitation: a prospective echocardiographic study. *Echocardiography*. 2013;30(3):250-7.
29. Fojt R, Mořovská Z, Budera P, Malý M, Straka Z. Prognostic impact and change of concomitant mitral regurgitation after surgical or transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiol*. 2016;67(6):526-30.
30. Tzikas A, Piazza N, Dalen BM, Schultz C, Geleijnse ML, Geuns R, et al. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(1):43-9.
31. Tayyareci Y, Dworakowski R, Kogoj P, Reiken J, Kenny C, MacCarthy P, et al. Impact of mitral geometry and global afterload on improvement of mitral regurgitation after trans-catheter aortic valve implantation. *Echo Res Pract*. 2016;3(3):71-8.
32. Akodad M, Meilhac A, Lefèvre T, Cayla G, Lattuca B, Autissier C, et al. Hemodynamic performances and clinical outcomes in patients undergoing valve-in-valve versus native transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2019;124(1):90-7.
33. Hawkins R, Ailawadi G. Invited commentary about coexisting mitral regurgitation impairs survival after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(6):2276-7.
34. Costantino MF, Dore E, Innelli P, Matera A, Santillo V, Violini R, et al. The beneficial effects of TAVI in mitral insufficiency. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Dec 30;13:49-56.
35. Okada A, Kanzaki H, Amaki M, Kataoka Y, Miyamoto K, Hamatani Y, et al. Successful treatment of mitral regurgitation after transapical transcatheter aortic valve implantation by percutaneous edge-to-edge mitral valve repair (MitraClip)- The first combination therapy performed in Japan. *Intern Med*. 2018;57(8):1105-9.

*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

Insuficiência Mitral e Troca Valvar Aórtica Transcateter: Há Outras Implicações Prognósticas?

Mitral Regurgitation and Transcatheter Aortic Valve Replacement: Are There Any Other Prognostic Implications?

Antonio de Santis¹ 

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Unidade Clínica de Valvopatia,¹ São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A Relação entre Regurgitação Mitral e Implante Transcateter de Válvula Aórtica: um Estudo de Acompanhamento Multi-Institucional

Há uma prevalência variável de regurgitação mitral moderada a grave (13 a 74%) em pacientes com estenose aórtica degenerativa grave.¹⁻⁶ Em pacientes idosos e frágeis, essa associação pode gerar dilemas clínicos na prática cardiológica: devo submeter meu paciente a cirurgia valvar combinada, com exposição a maior morbimortalidade, ou contemplar apenas a estenose aórtica grave com um tratamento menos agressivo representado pela troca valvar aórtica transcater (TAVR, do inglês *transcatheter aortic valve replacement*)? Os graus variáveis de gravidade, aliados à etiologia comumente funcional (até 80%) da regurgitação mitral associada, colocam a estenose da válvula aórtica em uma posição de destaque nesta hierarquia clínica com uma predileção resultante para realização da TAVR nesses cenários. De fato, alguns estudos apresentaram melhora na gravidade da regurgitação mitral após a TAVR, principalmente em pacientes com etiologia funcional e sem hipertensão pulmonar ou fibrilação atrial.⁵⁻⁷

O impacto da regurgitação mitral basal em pacientes submetidos a TAVR ainda é controverso. Toggweiler et al.,⁷ descobriram que a regurgitação mitral basal moderada a grave em pacientes submetidos a TAVR estava associada a taxas mais altas de mortalidade precoce (primeiros 30 dias), sem diferença na mortalidade tardia.⁷ Pelo contrário, Barbanti et al.,⁸ utilizando dados da coorte A do estudo randomizado *Placement of Aortic Transcatheter Valve* (PARTNER), descobriram que a regurgitação mitral basal moderada a grave estava associada a mortalidade tardia mais alta apenas no grupo de substituição cirúrgica da válvula aórtica, sem implicação prognóstica no grupo TAVR.⁸

Um aspecto muito relevante e ainda pouco explorado é o valor prognóstico das alterações no grau de gravidade da regurgitação mitral após a TAVR. Nesse contexto, o presente estudo conduzido por Cunha et al.⁹ consolida o papel da

regurgitação mitral como marcador prognóstico após a TAVR, enfatizando que a piora prospectiva da regurgitação mitral é um preditor independente de mortalidade no período pós-TAVR.⁹ Ao utilizar o registro brasileiro de TAVR, os autores tiveram acesso a dados de 22 centros nacionais, permitindo a inclusão de 795 pacientes para análise. Dentre os selecionados, 19,3% apresentavam insuficiência mitral basal moderada a grave associada a estenose aórtica grave. Os preditores independentes relatados de mortalidade tardia (seguimento médio de 16,6 meses) foram: doença vascular periférica, valvuloplastia aórtica por balão anterior e insuficiência mitral basal moderada a grave, como demonstrado em estudos anteriores.

Houve melhora da regurgitação mitral em quase 50% dos pacientes com refluxo moderado a grave, enquanto uma pequena parcela dos pacientes apresentou piora da regurgitação mitral (8,7%). Esse achado, assim como as evidências anteriores, reforça que a TAVR, ao reduzir as pressões de enchimento ventricular e restaurar um fluxo adequado na via de saída do ventrículo esquerdo, pode determinar uma redução no volume regurgitante mitral.⁶⁻⁸ Curiosamente, os autores descobriram que os pacientes com melhora na regurgitação mitral no período pós-TAVR apresentaram uma fração de ejeção basal mais baixa. Nesses casos, a influência da TAVR na redução do volume diastólico final e na remodelação ventricular reversa pode favorecer a geometria do anel valvar mitral, principalmente nas etiologias funcionais. Infelizmente, não foi possível determinar a etiologia da regurgitação mitral na população estudada. Além disso, um dos achados mais reveladores do presente estudo foi o impacto negativo da piora da gravidade da insuficiência mitral no seguimento tardio desses pacientes, levando à maior mortalidade representada pelas curvas específicas de Kaplan-Meier.

O agravamento da regurgitação mitral no período pós-TAVR poderia ser outro potencial preditor de desfecho, reforçando a importância da monitoração ecocardiográfica periódica durante o acompanhamento clínico desses pacientes. Essa progressão também sugere que as abordagens complacentes usuais, como as terapias farmacológicas, podem não ser suficientes para evitar desfechos negativos. Possivelmente, o uso de estratégias de correção percutânea para insuficiência mitral grave no período pós-TAVR poderia ser mais explorado, sempre com base em decisões colegiadas por equipes cardíacas institucionais.

Palavras-chave

Insuficiência da Valva Mitral/cirurgia; Idoso; Morbimortalidade; Substituição de Valva Aórtica Transcateter.

Correspondência: Antonio de Santis •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Unidade Clínica de Valvopatia – Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: antonio.santis@einstein.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210392>

Referências

1. Barbanti M, Dvir D, Tan J, Webb J. Aortic stenosis and mitral regurgitation: implications for transcatheter valve treatment. *EuroIntervention*. 2013;9(Suppl): S69-71.
2. McCarthy FH, Desai ND, Herrmann HC, Kobrin D, Vallabhajosyula P, Fox Z, et al. Aortic and mitral valve replacement versus transcatheter aortic valve replacement in propensity-matched patients. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(4):1267-73.
3. Muratori M, Fusini L, Tamborini G, Ali SG, Gripari P, Fabbicchi F, et al. Mitral valve regurgitation in patients undergoing TAVR: Impact of severity and etiology on clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2020 Jan 15; 299:228-34.
4. Coutinho GF, Correia PM, Pancas R, Antunes MJ. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(1):32-40.
5. McCarthy FH, Desai ND, Herrmann HC, Kobrin D, Vallabhajosyula P, Fox Z, Menon R, Augoustides JG, Giri JS, Anwaruddin S, Li RH, Jagasia DH, Bavaria JE, Szeto WY. Aortic and mitral valve replacement versus transcatheter aortic valve replacement in propensity-matched patients. *Ann Thorac Surg*. 2014 Oct;98(4):1267-73.
6. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4):720-775.
7. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L, Bagur R, Willson AB, Binder RK, Gurvitch R, Grewal J, Moss R, Munt B, Thompson CR, Freeman M, Ye J, Cheung A, Dumont E, Wood DA, Webb JG. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jun 5;59(23):2068-74.
8. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, Kodali S, Zajarias A, Thompson CR, Green P, Babaliaros V, Makkar RR, Szeto WY, Douglas PS, McAndrew T, Hueter I, Miller DC, Leon MB; Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial Investigators. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation*. 2013 Dec 24;128(25):2776-84.
9. Cunha LCBP, Guerios EE, Cunha CLP, Carvalho LA, Lemos Neto P, Sarmento-Leite R. Relationship between Mitral Regurgitation and Transcatheter Aortic Valve Implantation: a Multi-Institutional Follow-up Study. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(6):1059-1069.



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

Associação entre Ácido Úrico Sérico e Pré-Hipertensão e Hipertensão entre Adultos Chineses

Association between Serum Uric Acid and Pre-hypertension and Hypertension among Chinese Adults

Lijun Zhu,^{1*} Xiaoyu Zhang,^{2*} Zhengmei Fang,¹ Yuelong Jin,¹ Weiwei Chang,¹ Yan Chen,¹ Yingshui Yao^{1,3}

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Wannan Medical College/ Institute of Chronic Disease Prevention and Control,¹ Wuhu - China

Department of Clinical Nutrition, Hefei BOE Hospital,² Hufei - China

Department of Medicine, Anhui College of Traditional Chinese Medicine,³ Wuhu - China

*Os autores Lijun Zhu e Xiaoyu Zhang contribuíram igualmente para o manuscrito

Resumo

Fundamento: O ácido úrico (AU), produto final do metabolismo dos nucleotídeos das purinas, participa dos processos de doenças metabólicas e cardiovasculares. Evidências experimentais sugerem que o ácido úrico é um mediador importante na resposta fisiológica ao aumento da pressão arterial.

Objetivo: Avaliar a associação entre os níveis séricos de AU e pré-hipertensão e hipertensão em uma população chinesa.

Métodos: Conduziu-se um estudo transversal entre março e setembro de 2017, e 1.138 participantes com idades entre 35 e 75 anos foram incluídos neste estudo, onde 223 normotensos, 316 pré-hipertensos e 599 hipertensos foram selecionados para avaliar a associação entre níveis séricos de AU e hipertensão. Considerou-se um valor de $p < 0,05$ estatisticamente significativo.

Resultados: Os níveis séricos de AU foram significativamente maiores no grupo pré-hipertensão e hipertensão em comparação com o grupo controle em toda a população ($p < 0,05$ para todos). A análise quantitativa das características indicou níveis séricos de AU ($2,92 \pm 0,81$, $3,06 \pm 0,85$, $3,22 \pm 0,98$ mg/d) linearmente aumentados em mulheres normotensas, pré-hipertensas e hipertensas, com um valor de p de 0,008. Os níveis séricos de AU nos quartis correlacionaram-se positivamente com a PAD ($p < 0,05$), principalmente em mulheres. Após o ajuste para idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), glicose (GLI), colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), as razões de chances (*odds ratios* — ORs) e intervalos de confiança (IC) de 95% da pré-hipertensão, dos níveis séricos de AU mais baixos (referentes) aos mais altos foram 1,718 (1,028–2,872), 1,018 (0,627–1,654) e 1,738 (1,003–3,010). Além disso, o segundo quartil dos níveis séricos de AU esteve significativamente associado à hipertensão, com uma OR (IC 95%) de 2,036 (1,256–3,298).

Conclusões: O presente estudo sugere que níveis séricos mais elevados de AU estão positivamente associados à pré-hipertensão e hipertensão entre adultos chineses.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/epidemiologia; Pressão Arterial; Hipertensão; Fatores de Risco; Ácido Úrico. Hiperuricemia.

Abstract

Background: Uric acid (UA), the end product of purine nucleotide metabolism, participates in the processes of metabolic and cardiovascular diseases. Experimental evidence suggests it is an important mediator in the physiological response to blood pressure increase.

Objective: To evaluate the association between serum UA levels and pre-hypertension and hypertension in a Chinese population.

Methods: A cross-sectional study was conducted from March to September 2017, and 1,138 participants aged 35 to 75 were enrolled in this study, where 223 normotensive, 316 pre-hypertensive, and 599 hypertensive subjects were selected to evaluate the association between serum UA levels and hypertension. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Serum UA levels were significantly higher in the pre-hypertension and hypertension group compared to the control group in the entire population ($p < 0.05$ for all). Quantitative trait analysis indicated that serum UA levels were (2.92 ± 0.81 , 3.06 ± 0.85 , 3.22 ± 0.98 mg/d) linearly increased in normotensive, pre-hypertensive and hypertensive females, with a p value of 0.008. Serum UA levels in the quartiles were positively correlated with DBP ($p < 0.05$), particularly in females. After adjusting for age, gender, body mass index (BMI), glucose (GLU), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), the odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) of pre-hypertension from the lowest (referent) to the highest levels of serum UA were 1.718 (1.028–2.872), 1.018 (0.627–1.654) and 1.738 (1.003–3.010). Additionally, the second quartile of serum UA levels were significantly associated with hypertension, with an OR (95% CI) of 2.036 (1.256–3.298).

Correspondência: Yingshui Yao •

No. 22, Wenchang Road, Wuhu 241002, Anhui, China./No.18, Wuxia Shanxi Road, Wuhu 241002, Anhui - China

E-mail: yingshuiyao@163.com

Artigo recebido em 06/02/2020, revisado em 03/06/2020, aceito em 10/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200098>

Conclusions: This study suggests that higher serum UA levels are positively associated with pre-hypertension and hypertension among Chinese adults.

Keywords: Cardiovascular Diseases/epidemiology; Blood Arterial; Hypertension; Risk Factors; Uric Acid; Hyperuricemia.

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

Introdução

A prevalência de doenças cardiovasculares (DCV) vem aumentando rapidamente nas comunidades mundiais. A taxa geral de prevalência padronizada por idade de doenças cardiovasculares aumentou significativamente de 1990 a 2016 — 14,7% — e o número anual de óbitos por DCV aumentou de 2,51 milhões para 3,97 milhões na China.¹ A hipertensão arterial representa uma grande carga para a saúde pública mundial devido à sua alta prevalência, sendo um importante fator de risco para uma série de DCVs, incluindo acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e insuficiência renal.² De acordo com o documento “Summary of report on cardiovascular diseases in China (2018)”, o número de pacientes hipertensos na China é de cerca de 245 milhões, e a taxa de prevalência de homens é maior do que de mulheres.³ A hipertensão, um distúrbio altamente heterogêneo, é influenciada pela interação entre diversos fatores, como ingestão de sódio, álcool, tabagismo, excesso de peso e fatores genéticos.⁴ Nos últimos anos, muitos estudos mostraram que níveis elevados de ácido úrico (AU) sérico estão associados ao aumento da incidência de hipertensão.^{5,6}

O AU é o produto final do metabolismo do nucleotídeo da purina, e o distúrbio do metabolismo da purina ou a excreção anormal do AU pode levar ao aumento dos níveis séricos de AU. Além disso, o aumento da concentração sérica de AU no corpo resulta em hiperuricemia, levando à ocorrência de gota.⁷ Um estudo de coorte mostrou que a hiperuricemia é preditor de hipertensão em homens e mulheres.⁸ Pesquisas com animais revelaram que a hiperuricemia leve causa hipertensão e lesão renal em ratos por meio da estimulação do sistema renina-angiotensina e inibição da óxido nítrico-sintase neuronal (nNOS).⁹ Como fator de relaxamento derivado do endotélio, o óxido nítrico é crucial para a manutenção da pressão arterial (PA).¹⁰ Uma revisão sistemática e uma meta-análise verificaram que para um aumento de 60 $\mu\text{mol/L}$ nos níveis séricos de AU, o risco relativo de hipertensão aumentou em 13%, e esse risco parece mais pronunciado em indivíduos mais jovens e em mulheres.¹¹

A hiperuricemia está comumente associada à pré-hipertensão em adultos.¹² O AU sérico também se mostrou um fator de risco independente para um padrão circadiano de hipertensão *non-dipper*.¹³ Quanto mais alto o nível de AU sérico, mais difícil é controlar a pressão arterial ambulatorial noturna, a pressão arterial diastólica noturna e o pico de pressão arterial matinal.¹⁴ Em um estudo inicial, não se observou hiperuricemia em 25–40% dos hipertensos não tratados e 75% dos indivíduos com hipertensão maligna.¹⁵ No entanto, não se encontrou nenhuma associação independente entre os níveis séricos de AU ou risco de hipertensão incidente entre homens mais velhos.¹⁶

Quando a hipertensão se complica com hiperuricemia, ambas causam e afetam uma à outra, o que agrava o

desenvolvimento da doença. Portanto, apesar da associação entre AU sérico e hipertensão, seu mecanismo permanece obscuro. Assim, em nosso estudo, exploramos a associação entre altos níveis séricos de AU e hipertensão entre adultos chineses na província de Anhui, no norte da China.

Métodos

Desenho do estudo

Este estudo foi realizado de março a setembro de 2017 no Centro de Exame Físico de um Hospital Popular na Província de Anhui, no norte da China. Um total de 1.191 participantes com idades entre 35 e 75 foram incluídos neste estudo, incluindo 643 casos de hipertensão e 548 indivíduos normotensos. Indivíduos sem valor sérico de AU ($n=53$) foram excluídos. Por fim, 1.138 adultos, incluindo 223 normotensos, 316 pré-hipertensos e 599 hipertensos, foram selecionados para avaliar a associação entre os níveis séricos de AU e hipertensão. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Wannan Medical College.

Coleta dos dados e medições

Cada participante passou por entrevista presencial e preencheu um questionário padrão incluindo características demográficas, histórico clínico e características de estilo de vida. Todas as informações foram coletadas por uma equipe de pesquisa treinada. No exame físico, todos os indivíduos tiveram sua altura, peso e pressão arterial (PA) medidos. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como o peso corporal (kg) dividido pela altura ao quadrado (m^2). Uma equipe de pesquisa bem treinada mediu a PA uma vez usando esfigmomanômetro eletrônico com o participante na posição sentada após pelo menos 5 minutos de repouso. Todos os indivíduos jejuaram durante a noite por pelo menos 10 horas antes da coleta de sangue. Amostras de sangue venoso de 5 ml foram coletadas para medir os níveis de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol HDL, colesterol LDL, glicose (GLI) e níveis séricos de AU. Os fumantes foram definidos como consumidores de cigarros que fumavam ao menos 20 cigarros por semana ou ao menos 3 meses por ano. Beber álcool no mínimo 2 vezes por semana ou no mínimo 6 meses por ano foi considerado consumo de álcool.

Definição

A hipertensão foi definida como PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg, ou uso de anti-hipertensivos, e a pré-hipertensão foi considerada PAS de 120–139 mmHg e/ou PAD 80–89 mmHg.¹⁷ A hiperuricemia foi definida como níveis séricos de AU $> 4,75$ mg/dL em homens e $> 4,04$ mg/dL em mulheres.¹⁸ Os níveis séricos de AU foram categorizados por quartis como $\leq 2,65$, 2,66–3,24, 3,25–3,98 e $\geq 3,99$ mg/dL.

Análise de dados

A normalidade dos dados foi determinada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados quantitativos são resumidos como média e desvio padrão (média±DP) com distribuição normal; os dados qualitativos, como proporções. As diferenças de sexo nas características gerais foram analisadas usando o teste t pareado de Student para variáveis contínuas e o teste qui-quadrado (χ^2) para variáveis categóricas. As diferenças para as variáveis entre os grupos foram determinadas por análise de variância (ANOVA) de um fator ou teste χ^2 , e as correções de Bonferroni foram usadas para comparações múltiplas. Além disso, aplicou-se a análise de regressão logística múltipla não condicional para estimar a relação entre AU e hipertensão. Realizou-se o teste do coeficiente de correlação de Pearson para avaliar as inter-relações entre as variáveis basais e os níveis séricos de AU. Utilizou-se o equipamento Epidata 3.1 (The Epidata Association, Odense, Dinamarca) para estabelecer bases de dados. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Um $p < 0,05$ bicaudal foi definido como estatisticamente significativo.

Resultados

Características dos participantes

Este estudo incluiu 1.138 indivíduos (223 controles, 316 pré-hipertensos e 599 hipertensos) com idades entre 35 e 75 anos. A Tabela 1 apresenta os dados demográficos e as características clínicas dos participantes. As características de colesterol LDL, creatinina, tabagismo e consumo de álcool não foram significativamente diferentes entre os grupos, enquanto idade, índice de massa corporal (IMC), glicose (GLI), colesterol

total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol HDL e AU apresentaram diferenças significativas. Os níveis séricos de AU (mg/dL) foram significativamente maiores no grupo pré-hipertensão ($3,5 \pm 1,1$) e hipertensão ($3,4 \pm 1,1$) em comparação com o grupo controle ($3,2 \pm 1,0$) em toda a população ($p < 0,05$ para todos). Além disso, a prevalência de hiperuricemia foi de 10,3%, 17,1% e 17,0% em normotensos, pré-hipertensos e hipertensos, respectivamente.

Por subgrupo dividido por sexo, dos 1,138 indivíduos, 568 eram do sexo masculino e 570 eram do sexo feminino. O nível médio de AU sérico foi de 3,67 mg/dL em homens e 3,11 mg/dL em mulheres ($p < 0,05$). Os níveis séricos de AU não mostraram diferença entre os grupos no sexo masculino. Outras análises quantitativas de características do AU sérico (mg/dL) indicaram que os níveis séricos de AU ($2,92 \pm 0,81$, $3,06 \pm 0,85$, $3,22 \pm 0,98$) aumentaram linearmente em normotensão, pré-hipertensão e hipertensão em mulheres, com valor de p de 0,008 (Figura 1).

Níveis de variáveis demográficas e clínicas nos quartis de AU sérico

A Tabela 2 apresenta as informações basais dos indivíduos em cada quartil de AU sérico. Os níveis médios de IMC, PAD, TG, colesterol LDL e creatinina mostraram-se aumentados com níveis elevados de AU sérico nos quartis ($p < 0,01$ para tendência).

Correlação dos níveis séricos de AU e características clínicas por sexo

Os níveis séricos de AU estiveram positivamente correlacionados com IMC, pressão arterial diastólica (PAD), CT, TG, colesterol LDL e creatinina em ambos os sexos. Os níveis séricos de AU estiveram negativamente correlacionados com a idade e positivamente correlacionados com IMC, CT, TG,

Tabela 1 – Características demográficas de normotensão, pré-hipertensão e hipertensão

Característica	Normotensão (n=223)	Pré-hipertensão (n=316)	Hipertensão (n=599)	p
Idade (anos)	56,1±11,3	58,2±11,2	61,2±9,8 [#]	0,000
IMC (kg/m ²)	22,3±2,8	23,3±2,9 [#]	24,1±2,9 [#]	0,000
PAS (mmHg)	108,3±7,8	126,2±7,4 [#]	148,2±19,2 [#]	0,000
PAD (mmHg)	69,7±5,9	79,5±6,5 [#]	89,1±13,0 [#]	0,000
GLI (mmol / L)	5,6±1,6	5,6±1,6	6,0±2,2 [#]	0,002
CT (mmol/L)	4,4±0,9	4,5±0,9	4,7±1,1 [#]	0,003
TG (mmol/L)	1,2±0,8	1,3±0,8	1,7±1,2 [#]	0,000
Colesterol HDL (mmol/L)	1,4±0,4	1,3±0,4	1,2±0,4 [#]	0,000
Colesterol LDL (mmol/L)	2,6±0,8	2,7±0,8	2,6±0,8	0,235
Creatinina (umol/L)	82,5±61,8	80,4±13,5	86,1±39,2	0,110
AU (mg/dL)	3,2±1,0	3,5±1,1 [#]	3,4±1,1 [#]	0,013
Tabagismo atual (n=362)	65 (29,1%)	95 (30,1)	202 (33,7%)	0,336
Etilismo atual (n=415)	68 (30,5%)	118 (37,3%)	229 (38,2%)	0,114
Prevalência de hiperuricemia (n=179)	23(10,3%)	54(17,1%)	102(17,0%)	0,046

PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; GLI: Glicose; CT: Colesterol total; TG: Triglicerídeos; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; AU: Ácido úrico. p: Todos os participantes dos grupos de normotensão, pré-hipertensão e hipertensão tiveram as variáveis analisadas por ANOVA de um fator ou teste do qui-quadrado. #: $p < 0,05$ vs. Normotensão. *: $p < 0,05$ vs. Pré-hipertensão.

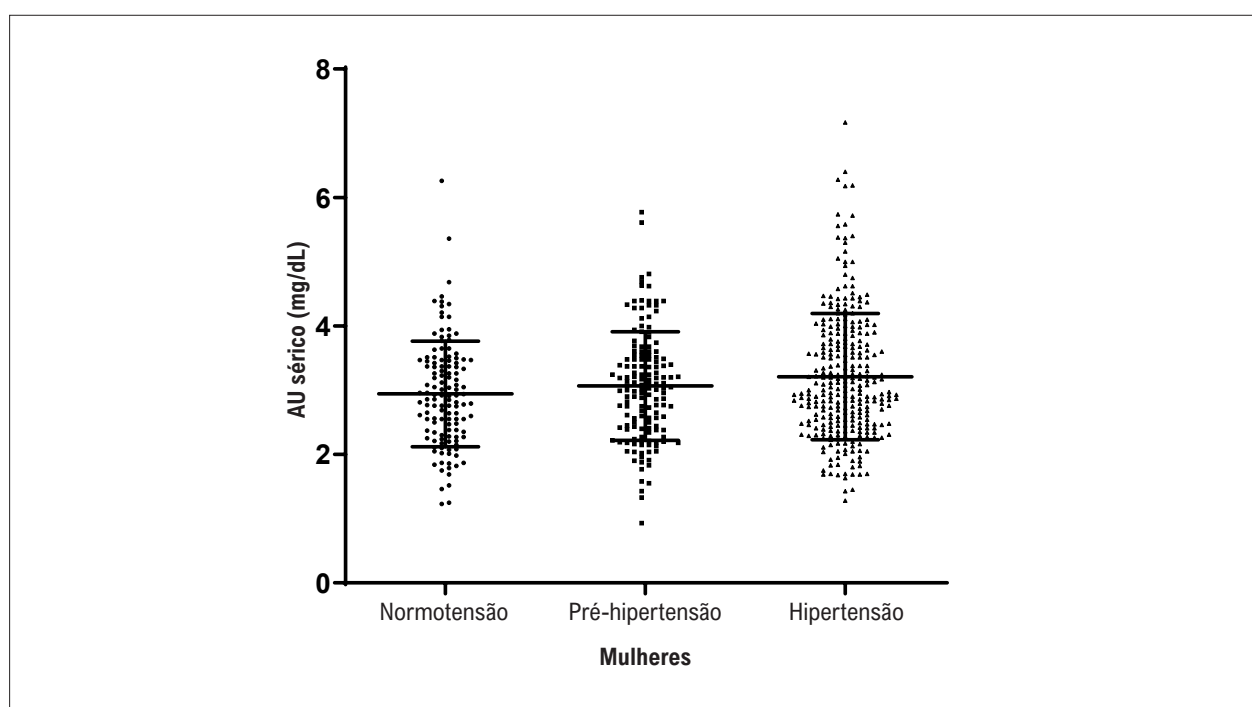


Figura 1 – Comparação dos níveis séricos de AU em normotensão, pré-hipertensão e hipertensão no sexo feminino.

Tabela 2 – Características basais dos participantes do estudo de acordo com os quartis de AU sérico

Característica	AU sérico (mg/dL)				valor de p para tendência
	Q1(≤ 2,65)	Q2(2.66-3.24)	Q3(3.25-3.98)	Q4(≥ 3.99)	
Idade (anos)	60,2±10,5	59,2±10,5	58,7±10,7	59,4±11,1	0,305
IMC (kg/m ²)	23,1±2,8	23,1±2,8	23,5±2,9	24,3±3,2	0,000
PAS (mmHg)	133,2±23,0	136,9±21,4	132,7±22,4	134,4±20,0	0,914
PAD(mmHg)	80,5±13,2	83,4±12,3	83,0±12,7	83,7±12,8	0,005
GLI (mmol / L)	6,0±2,4	5,8±2,2	5,6±1,5	5,8±1,5	0,120
CT (mmol/L)	4,5±1,0	4,5±1,0	4,5±0,9	4,7±1,00	0,098
TG (mmol/L)	1,2±0,7	1,3±0,9	1,5±1,1	1,8±1,3	0,000
Colesterol HDL (mmol/L)	1,3±0,4	1,3±0,5	1,2±0,4	1,2±0,4	0,266
Colesterol LDL (mmol/L)	2,5±0,8	2,6±0,8	2,7±0,9	2,9±0,8	0,000
Creatinina (umol/L)	73,7±14,3	81,9±53,5	83,1±14,1	96,6±54,4	0,000

PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; GLI: Glicose; CT: Colesterol total; GT: Triglicerídeos; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; AU: Ácido úrico. p: Todos os participantes dos grupos de normotensão, pré-hipertensão e hipertensão tiveram as variáveis analisadas por ANOVA de um fator para tendência linear.

colesterol LDL e creatinina em homens. No sexo feminino, os níveis séricos de AU estiveram positivamente associados com IMC, PAD, TG, colesterol LDL e creatinina (Tabela 3).

Associação entre quartis de AU sérico e pré-hipertensão e hipertensão

Na análise de regressão logística, a Tabela 4 apresenta as razões de chances de pré-hipertensão e hipertensão pelo aumento dos quartis de AU sérico. Após o ajuste para

idade e sexo na pré-hipertensão, as razões de chances (ORs) (IC 95%) foram 1,686 (1,024–2,775) e 2,064 (1,220–3,492), respectivamente, no 2º e 4º quartil em comparação com o 1º quartil. Após ajustar novamente o IMC, GLI, CT, TG, colesterol HDL, a associação ainda se apresentava estatisticamente significativa. O segundo quartil dos níveis séricos de AU esteve significativamente associado à hipertensão, com um OR (IC 95%) de 2,061 (1,313–3,235) e 2,036 (1,256–3,298), para os modelos 1 e 2, respectivamente.

Tabela 3 – Correlação dos níveis séricos de AU e características clínicas dos participantes do estudo por sexo

Características	Homens		Mulheres		Total	
	r	p	r	p	r	p
Idade (anos)	-0,091	0,030	-0,042	0,314	-0,012	0,679
IMC (kg/m ²)	0,167	<0,001	0,138	0,001	0,177	<0,001
PAS (mmHg)	-0,063	0,133	0,063	0,133	0,007	0,821
PAD (mmHg)	0,055	0,187	0,116	0,006	0,099	0,001
GLI (mmol / L)	-0,069	0,101	0,022	0,593	-0,017	0,570
CT (mmol/L)	0,152	<0,001	0,065	0,123	0,080	0,007
TG (mmol/L)	0,230	<0,001	0,205	<0,001	0,22	<0,001
Colesterol HDL (mmol/L)	0,011	0,786	0,001	0,998	-0,041	0,163
Colesterol LDL (mmol/L)	0,250	<0,001	0,148	<0,001	0,187	<0,001
Creatinina	0,143	0,001	0,443	<0,001	0,230	<0,001

PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; GLI: Glicose; CT: Colesterol total; TG: Triglicerídeos; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; AU: Ácido úrico.

Tabela 4 – Associação entre quartis de AU sérico e pré-hipertensão e hipertensão

AU sérico (mg/dL)	Pré-hipertensão		Hipertensão	
	Idade ajustada para sexo	Multivariada	Idade ajustada para sexo	Multivariada
Q1(≤ 2,65)	1	1	1	1
Q2(2,66–3,24)	1,686 (1,024–2,775)*	1,718 (1,028–2,872)*	2,061 (1,313–3,235)*	2,036 (1,256–3,298)*
Q3(3,25–3,98)	1,091 (0,683–1,742)	1,018 (0,627–1,654)	1,105 (0,723–1,689)	0,912 (0,576–1,444)
Q4(≥3,99)	2,064 (1,220–3,492)*	1,738 (1,003–3,010)*	2,236 (1,387–3,606)	1,613 (0,967–2,690)

Multivariada ajustada para idade, sexo, IMC, GLI, CT, TG, Colesterol HDL; * Comparado com Q1, p<0,05.

Discussão

Alterações nos níveis de AU estão envolvidas na remodelação vascular e na disfunção endotelial, que pode ser a causa de distúrbios cardiovasculares.^{19,20} O AU pode ser considerado um importante antioxidante, que não só estabiliza a atividade da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), mas também aumenta o armazenamento de gordura e triglicerídeos.²¹ Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte associação entre o AU e a doença arterial coronariana, aterosclerose e hipertensão.²² Em nosso estudo, relatamos que níveis séricos de AU mais elevados estiveram positivamente associados com pré-hipertensão e hipertensão na população de meia-idade e idosos, e níveis elevados de AU sérico podem indicar um aumento correspondente na PAD. O risco geral de pré-hipertensão aumentou 73,8% para o quartil mais elevado vs. mais baixo dos níveis séricos de AU, mesmo após o ajuste para possíveis variáveis de confusão. Além disso, verificamos que uma associação mais robusta nas mulheres participantes.

Estudos anteriores examinaram a associação entre os níveis séricos de AU e hipertensão, e os resultados estavam de acordo com nossos achados. Sundstrom et al.,²³ revelaram que o aumento dos níveis séricos de AU foi preditor independente de desenvolvimento de hipertensão após um seguimento de curto prazo. Níveis elevados de colesterol LDL e AU sérico são fatores de risco para disfunção endotelial e envelhecimento

vascular. A presença concomitante de valores subótimos de colesterol LDL e AU sérico está associada a risco aumentado de hipertensão em uma amostra populacional saudável.²⁴ Um estudo de coorte retrospectivo de 5 anos descobriu que o aumento de AU é um forte marcador de risco para hipertensão desenvolvida a partir da pré-hipertensão em adultos japoneses.²⁵ Além disso, estudos clínicos piloto sugerem que a redução dos níveis séricos de AU pode reduzir a pressão arterial em adolescentes pré-hipertensos.²⁶ Atualmente, a pré-hipertensão é comum na China. Aproximadamente 20–50% dos adultos são acometidos por pré-hipertensão em todo o mundo, e isso aumenta o risco de hipertensão incidente.²⁷ A prevalência de pré-hipertensão está aumentando rapidamente na China, mas suas causas e fatores associados não foram bem estudados.

Observamos que os níveis séricos de AU aumentaram linearmente na normotensão, pré-hipertensão e hipertensão em mulheres, e essa associação entre AU sérico e pressão arterial se mostrou mais forte entre as mulheres do que entre os homens. Além disso, os níveis séricos de AU estiveram associados positivamente à PAD, principalmente em mulheres. Alguns estudos anteriores demonstraram uma associação entre níveis séricos de AU e a hipertensão mais pronunciada em mulheres. Peng et al.,²⁸ também verificaram que a hiperuricemia estava associada à pré-hipertensão entre 1.773 mulheres chinesas com idade ≥30. Resultados semelhantes

foram apresentados em um estudo de seguimento, no qual Strasak et al.,²⁹ demonstraram que o AU sérico é um preditor independente de todas as principais formas de morte cardiovascular em mulheres idosas. A variação dos níveis de AU sérico em mulheres na menopausa sugere uma interação com os hormônios sexuais.³⁰ Pesquisas mostram que a diferença de sexo na pressão arterial começa a aparecer na adolescência e o surto de crescimento puberal ocorre mais cedo nas meninas do que nos meninos.³¹ Há aumento mais significativo da PAS em meninos do que em meninas, enquanto há maior aumento da PAD em meninas do que em meninos.³² Outras alterações fisiológicas e hormonais complexas podem contribuir para a hipertensão.

Diversas limitações devem ser consideradas. Em primeiro lugar, o desenho transversal usado para avaliar a relação entre AU sérico e pré-hipertensão e hipertensão limita nossa capacidade de estabelecer uma relação causal. Este problema pode ser resolvido por estudos longitudinais no futuro. Em segundo lugar, o mecanismo de interação entre hipertensão e aumento de ácido úrico não foi explorado. Mais estudos ainda são necessários para examinar a possível diferença de sexo na associação entre os níveis séricos de AU e hipertensão em diferentes populações.

Conclusões

Nossos achados sugerem que o AU sérico está significativamente associado à pré-hipertensão e hipertensão, e a associação se mostrou mais robusta nas participantes do

sexo feminino. Portanto, o manejo precoce adequado dos níveis de AU em adultos pode ser importante para prevenir o desenvolvimento de hipertensão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Zhang X, Yao Y, Chen Y; Obtenção de dados: Zhang X, Fang Z, Jin Y; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Zhu L; Análise estatística: Fang Z, Chang W; Obtenção de financiamento: Zhu L, Jin Y, Chang W, Yao Y, Chen Y.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por the National Natural Science Foundation of China (No. 81874280 e No. 81673266); Anhui Provincial Natural Science Foundation (No. 1808085QH283 e No. 1808085MH297); Key Projects of Anhui Provincial Department of Education (No. KJ2019A0405); Key Program in the Youth Elite Support Plan in Universities of Anhui Province (No. gxyqZD2017066).

Vinculação acadêmica

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

Referências

- Liu S, Li Y, Zeng X, Wang H, Yin P, Wang L, et al. Burden of cardiovascular diseases in china, 1990-2016: Findings from the 2016 global burden of disease study. *JAMA Cardiol.* 2019 Apr 1;4(4):342-52.
- Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet.* 2007;370(9587):591-603.
- Hu ST, Gao RL, Liu LS, Zhu ML, Wang W, Wang YJ, et al. Summary of report on cardiovascular diseases in China (2018). *Chin Circ J* 2019;03:209-20.
- Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *Jama.* 2009;302(4):401-11.
- Liu L, Gu Y, Li C, Zhang Q, Meng G, Wu H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for developing prehypertension: A population-based prospective cohort study. *J hum hypertens.* 2017;31(2):116-20.
- Cao Z, Cheng Y, Li S, Yang H, Sun L, Gao Y, et al. Mediation of the effect of serum uric acid on the risk of developing hypertension: A population-based cohort study. *J Transl Med.* 2019;17(1):202.
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;213:8-14.
- Nagahama K, Inoue T, Iseki K, Touma T, Kinjo K, Ohya Y, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in okinawa, japan. *Hypertens res.* 2004;27(11):835-41.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38(5):1101-6.
- Wang L, Shen C, Yang S, Chen Y, Guo D, Jin Y, et al. Association study of nos3 gene polymorphisms and hypertension in the han chinese population. *Nitric oxide.* 2015;51:1-6.
- Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(1):102-10.
- Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among us adults. *J Hypertens.* 2007;25(8):1583-9.
- Turak O, Ozcan F, Tok D, Isleyen A, Sokmen E, Tasoglu I, et al. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens.* 2013;15(1):7-13.
- Turak O, Afsar B, Ozcan F, Canpolat U, Grbovic E, Mendi MA, et al. Relationship between elevated morning blood pressure surge, uric acid, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens.* 2014;16(7):530-5.
- Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med.* 1966;275(9):457-64.
- Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):287-92.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
- You L, Liu A, Wuyun G, Wu H, Wang P. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and metabolic syndrome in the asian mongolian area. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(4):355-65.
- Taher R, Sara JD, Prasad M, Kolluri N, Toya T, Lerman LO, et al. Elevated serum uric acid is associated with peripheral endothelial dysfunction in women. *Atherosclerosis.* 2019;290:37-43.

20. Gaubert M, Marlinge M, Alessandrini M, Laine M, Bonello L, Fromonot J, et al. Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome. *Purinergic signal*. 2018;14(2):191-9.
21. Li P, Zhang L, Zhang M, Zhou C, Lin N. Uric acid enhances pkc-dependent enos phosphorylation and mediates cellular er stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med*. 2016;37(4):989-97.
22. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*.. 2018;484:150-63.
23. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005;45(1):28-33.
24. Cicero AF, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, D'Addato S, Borghi C, et al. Interaction between low-density lipoprotein-cholesterolaemia, serum uric level and incident hypertension: Data from the brisighella heart study. *Journal of hypertension*. 2019;37(4):728-31.
25. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: A 5-year japanese cohort study. *Hypertension*. 2018;71(1):78-86.
26. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60(5):1148-56.
27. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):289-300.
28. Peng H, Ding J, Peng Y, Zhang Q, Xu Y, Chao X, et al. Hyperuricemia and microalbuminuria are separately and independently associated with prehypertension among chinese han women. *Metab Syndr Relat Disord*.. 2012;10(3):202-8.
29. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concin H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: A prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):232-9.
30. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: Findings of the chicago heart association detection project in industry. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(3):257-67.
31. Ewald DR, Haldeman PhD. Risk factors in adolescent hypertension. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794X15625159
32. Tu W, Eckert GJ, Saha C, Pratt JH. Synchronization of adolescent blood pressure and pubertal somatic growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5019-22



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

Ainda Procurando Entender o Papel do Ácido Úrico em Doenças Cardiovasculares

Still Trying to Understand the Role of Uric Acid in Cardiovascular Diseases

Gilson Soares Feitosa^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina,¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital Santa Izabel da Santa Casa da Bahia, Salvador, BA - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre Ácido Úrico Sérico e Pré-Hipertensão e Hipertensão entre Adultos Chineses

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Zhu et al.¹ relatam, em estudo transversal, em uma população do norte da China, uma associação entre o nível sérico de ácido úrico e a presença de pré-hipertensão e hipertensão arterial, trazendo à tona, mais uma vez, um possível papel a ser melhor conhecido do ácido úrico na determinação de doenças cardiovasculares. No caso do presente estudo, chama a atenção que essa associação foi vista mesmo que com taxas bem reduzidas para os padrões de valores normais reconhecidos no Ocidente, que são $\geq 7,0\text{mg/dL}$ (para homens) e $\geq 6,3\text{mg/dL}$ (para mulheres),² enquanto os valores de referência como taxas elevadas no presente estudo foram de $\geq 4,75\text{mg/dL}$ (para homens) e $\geq 4,04\text{mg/dL}$ (para mulheres).

No Rio de Janeiro, em trabalhadores de ambos os sexos e com faixa etária predominante entre 50 e 59 anos,

da Companhia de Geração e Distribuição de Energia no Rio de Janeiro,³ a taxa média observada de ácido úrico foi de $4,7 \pm 1,3\text{mg/dL}$.⁴

Já no estudo transversal PROCARDIO-UFV, também no Brasil, as médias foram de $4,4 \pm 1,6\text{mg/dL}$ e de $5,4 \pm 1,4\text{mg/dL}$, quer se tratasse de indivíduo de baixo ou intermediário risco de Framingham, respectivamente.⁵

Estudos dessa natureza realizados na Ásia demonstram valores mais reduzidos de apresentação da taxa de ácido úrico, seja por questões alimentares ou mesmo de origem genética.⁶⁻⁸

O fato é que níveis séricos de AU (mg/dL) no grupo pré-hipertensão ($3,5 \pm 1,1$) e hipertensão ($3,4 \pm 1,1$) em comparação com o grupo controle ($3,2 \pm 1,0$) foram significativamente maiores no grupo de pré-hipertensos e hipertensos, a despeito do ajuste feito para fatores como idade, sexo, IMC, glicemia, e taxas lipídicas.

Uma questão que se levanta é se, diante do minúsculo grau de diferença entre os valores, concorreria tal achado para possíveis conjecturas de disfunção endotelial, como causa de doença cardiovascular nesses indivíduos.⁹⁻¹¹

Além disso, há potencial benefício do conhecimento para alguma ação terapêutica a ser oferecida.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Ácido Úrico; Hiperuricemia; Estresse Oxidativo; Obesidade; Endotélio; Fatores de Risco.

Correspondência: Gilson Soares Feitosa •

Hospital Santa Izabel - Rua Florida, 211/302. CEP 40050-410, Salvador, BA - Brasil
E-mail: gfeitosa@cardiol.br, gilson-feitosa@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210390>

Referências

1. Zhu L, Zhang X, Fang Z, Jin Y, Chang W, Chen Y, Yao Y. Association between Serum Uric Acid and Pre-hypertension and Hypertension among Chinese Adults. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(6):1072-1078.
2. Pandya Z CH. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US. *Arthritis & Rheumatism.* 2011;63(10):3136-41.
3. Ferreira TS FJ, Araujo LS, Araujo L, Nogueira LP, Leal PM, Antunes I, Rodrigues MLG. Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(6):833-40.
4. Chini LSNG, Suzana; Lugon, Jocemir Ronaldo. Prevalence of metabolic syndrome among workers from the Company of Generation and Distribution of Energy in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Coletiva.* 2014;22:359-64.
5. Rodrigues JA, AP; Barbosa, COR; Hermsdorff, HHM Are Body Fat and Uric Acid associated with Cardiovascular Risk Scores? Cross-Sectional Analysis in the PROCARDIO-UFV Trial. *Int J cardiovasc Sci.* 2017;30(4):313-24.
6. Zhang MI GY, 2 Wang, X1 Chang H, Huang G. Serum uric acid and appropriate cutoff value for prediction of metabolic syndrome among Chinese adults. *J Clin Biochem Nutr.* 2013;52(1):38-42.
7. Liu PWCT, Chen JD. Serum uric acid and metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Metabolism.* 2010;59(6):802-7.
8. Hara S TH, Ohmoto Y, Amakawa K, Hsieh SD, Arase Y, Nakajima H. High serum uric acid level and low urine pH as predictors of metabolic syndrome: a retrospective cohort study in a Japanese urban population. *Metabolism.* 2012;61(2):281-8.
9. Sánchez-Lozada LG LM, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto and V C-RD, Nakagawa T, Yu MA, Kang DH and Johnson RJ. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;121(3-4):e71-e78.
10. Zhang YT, Hisatome I, Li Y, Cheng W, Sun N, Cai B, Huang T, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;375(1-2):89-96.
11. Kanbay M SM, Afar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B and Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759-66.



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

Perfil Clínico e Evolução de Pacientes com Infecção Relacionada a Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis

Clinical Profile and Outcome of Patients with Cardiac Implantable Electronic Device-Related Infection

Alessandra de Souza Maciel¹ e Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva²

Universidade Federal de Minas Gerais - Hospital das Clínicas,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Clínica Médica,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: Houve aumento expressivo na incidência de infecções relacionadas a dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) nos últimos anos, com impacto na mortalidade.

Objetivos: Verificar a proporção de pacientes com infecção de DCEI e analisar seu perfil clínico, as variáveis relacionadas com a infecção e sua evolução.

Método: Estudo retrospectivo, observacional e longitudinal com 123 pacientes com infecção de DCEI entre 6.406 procedimentos. Foram usados os testes paramétricos, e o nível de significância adotado na análise estatística foi de 5%.

Resultados: A idade média dos pacientes foi de 60,1 anos, e 71 eram homens. A média de internação foi de 35,3 dias, e houve remoção total do sistema em 105 pacientes. Identificaram-se endocardite infecciosa (EI) e sepse em 71 e 23 pacientes, respectivamente. A mortalidade intra-hospitalar foi 19,5%. Houve associação entre EI e extrusão do gerador (17,0% vs. 19,5% nos grupos com e sem EI, respectivamente, $p = 0,04$; associação inversa) e sepse (15,4% vs. 3,2%, $p = 0,01$). Houve associação entre morte intra-hospitalar e EI (83,3% vs. 52,0% com e sem morte, respectivamente, $p = 0,005$) e sepse (62,5% vs. 8,1%, $p < 0,0001$). Foi dada alta hospitalar a 99 pacientes. Durante a média de seguimento clínico de 43,8 meses, a taxa de mortalidade foi de 43%, e 65,2% dos pacientes com sepse faleceram ($p < 0,0001$). A curva de sobrevida de Kaplan-Meier não indicou associação significativa com sexo, agente etiológico, fração de ejeção, EI e modalidade de tratamento. A taxa de mortalidade foi de 32,8% entre os pacientes submetidos a reimplante de eletrodos por via endocárdica e 52,2% entre aqueles por via epicárdica ($p = 0,04$). Não houve influência da etiologia chagásica, a qual correspondeu a 44,7% das cardiopatias de base, quanto às variáveis clínicas e laboratoriais ou à evolução.

Conclusões: A taxa de infecção foi de 1,9%, com predomínio em homens. Houve associação entre mortalidade intra-hospitalar e EI e sepse. Após a alta hospitalar, a taxa de mortalidade anual foi de 11,8%, com influência de sepse durante a internação e o implante epicárdico.

Palavras-chave: Marca-Passo Artificial; Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares; Bactéria; Endocardite; Evolução Clínica; Infecção.

Abstract

Background: In recent years, the incidence of infections related to cardiac implantable electronic devices (CIED) has increased sharply, impacting mortality.

Objective: To verify the proportion of patients with CIED infection; to analyze their clinical profile and the variables related to the infection and its progression.

Methods: Retrospective and longitudinal observational study including 123 patients with CIED infection among 6406 procedures. Parametric tests and a level of significance of 5% were used in the statistical analyses

Results: The mean age of patients was 60.1 years and mean length of stay in hospital was 35.3 days; most (71) patients were male, and the system was completely removed in 105 cases. Infectious endocarditis (IE) and sepsis were observed in 71 and 23 patients, respectively. Intra-hospital mortality was 19.5%. IE was associated with extrusion of the generator (17.0% vs 19.5% with and without IE, respectively, $p = 0.04$, inverse association) and sepsis (15.4% vs 3.2%, $p = 0.01$). Intra-hospital death was associated with IE (83.3% vs 52.0% with and without intra-hospital death, respectively, $p = 0.005$) and sepsis (62.5% vs 8.1%, $p < 0.0001$). Ninety-nine patients were discharged. During a mean follow-

Correspondência: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva •

Universidade Federal de Minas Gerais – Cardiologia - Avenida Alfredo Balena, 110. CEP 30130-100. Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: roselisboa@uol.com.br

Artigo recebido em 21/08/2019, revisado em 30/03/2020, aceito em 16/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190546>

up of 43.8 months, mortality rate was 43%; among patients with sepsis, it was 65.2% ($p < 0.0001$). By applying a Kaplan-Meier survival curve, we did not indicate significant associations with sex, etiologic agent, ejection fraction, IE, or treatment modality. The death rate was 32.8% for patients subjected to endocardial electrode reimplantation and 52.2% for epicardial reimplantation ($p = 0.04$). Chagasic etiology (44.7% of the baseline heart diseases) did not influence clinical and laboratory variables or disease progression.

Conclusion: The infection rate was 1.9%, mostly in men. We observed an association of intra-hospital mortality with IE and sepsis. After discharge, the annual mortality rate was 11.8%, influenced by sepsis during hospitalization and epicardial implantation.

Keywords: Cardiac Pacemaker Implantation; Cardiovascular Surgical Procedures; Bacteria; Endocarditis; Outcome; infection.

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

Introdução

O uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) cresceu de forma exponencial nos últimos 10 anos devido ao avanço da tecnologia, à ampliação das indicações e à maior expectativa de vida. Por outro lado, durante esse período, houve um aumento importante e desproporcional (de 210%) na incidência de infecções relacionadas aos DCEI, alcançando a incidência de até 19,9%.¹⁻⁴ Essas infecções estão relacionadas ao tipo de dispositivo e ao número de suas manipulações.⁵ Após a realização de substituição do dispositivo, o risco de infecção é de cerca de 5%, com um aumento de 2 a 4 vezes em comparação com o risco de um implante primário.^{5,6} Outros fatores também estão associados com o aumento da infecção, tais como sexo, idade, comorbidades e falta de profilaxia.^{7,8}

A infecção relacionado com DCEI apresenta morbidade significativa e mortalidade intra-hospitalar que varia de 6 a 14%, com mortalidade total de aproximadamente 20% em um ano, incluindo o período após a alta hospitalar.^{1,6,9} Além disso, há variáveis associadas a desfechos desfavoráveis e preditores de mortalidade, como idade do paciente, uso de marca-passo (MP) temporário, trocas de dispositivos, agente estafilococo como etiologia, presença de prótese valvar cardíaca, tempo de remoção do dispositivo, insuficiência renal, necessidade de transfusão de sangue e presença de endocardite.^{1,10-13} O risco de morte por infecção do DCEI depende do tipo de dispositivo e persiste ao longo do tempo. A taxa de mortalidade de até 20% permanece durante 3 anos para MP de câmara única ou dupla e 2 anos para cardioversor-desfibrilador implantável (CDI).¹⁴

Em nosso meio, há escassa informação sobre esse tema, além do fato de as características dos pacientes e as etiologias para o implante de DCEI serem distintas dos países desenvolvidos. Portanto, o conhecimento do perfil desses pacientes e sua evolução são etapas iniciais importantes para a execução das diretrizes estabelecidas na literatura.¹⁵ À vista disso, os objetivos deste estudo foram verificar a proporção de pacientes com infecção relacionada a DCEI e analisar seu perfil clínico e laboratorial, as variáveis relacionadas com a infecção e sua evolução.

Métodos

Trata-se de um estudo de coorte, observacional, longitudinal e retrospectivo. A população foi constituída por 123 pacientes com infecção relacionada a DCEI, de ambos os sexos e de todas as idades, no período de 2001 a 2017, considerando 6.406 procedimentos de implante de DCEI. Foram excluídos pacientes com infecção relacionada a MP temporário, e

também foram excluídos pacientes com infecção do DCEI, porém submetidos ao implante do dispositivo em outros hospitais. Tanto o projeto de pesquisa quanto o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, em conformidade com o descrito na resolução 466/2012. Foram analisadas variáveis clínicas e laboratoriais e dados de tratamento farmacológico e não farmacológico. Para o diagnóstico de infecção relacionada a DCEI, foram considerados exames clínicos associados a hemograma, proteína C-reativa, hemoculturas e ecocardiograma. Para diagnóstico de endocardite infecciosa, foram utilizados os critérios de Duke modificados.¹⁶

A profilaxia e o tratamento das infecções relacionadas a DCEI realizados na instituição na qual foi desenvolvido o estudo incluíram técnicas assépticas com banho de clorexidene degermante na noite anterior e na manhã da realização do procedimento, remoção de pelo, degermação cirúrgica, antissepsia da pele com clorexidene degermante durante 2 minutos e, após remover o excesso, aplicação de clorexidene alcoólica. Segundo o mesmo protocolo, a profilaxia antibiótica foi realizada 1 hora antes do procedimento com dose única de cefazolina 2 g.

O quadro de sepse foi definido como disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta imune desregulada a uma infecção.¹⁷ Foram considerados mortalidade intra-hospitalar todos os óbitos ocorridos em razão da infecção no período de internação. Após a alta hospitalar, os pacientes sobreviventes foram acompanhados durante um período mínimo de 6 meses. Foram considerados morte após a alta hospitalar todos os óbitos naturais, fossem cardíacos ou não. Para a mortalidade total, foram considerados os óbitos intra-hospitalares por infecção relacionada a DCEI e os óbitos durante o seguimento clínico após a alta hospitalar.

Análise Estatística

Para a análise dos dados, foi utilizado o programa SPSS, versão 14.0. As variáveis categóricas foram expressas em números e proporção, e as variáveis contínuas foram expressas em médias e desvio padrão. Os testes do qui-quadrado e de Fisher, quando apropriados, foram utilizados para estudar associações entre variáveis categóricas. Para a comparação entre variáveis contínuas, foi utilizado o teste t de Student não pareado, em razão da distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. O intervalo de confiança (IC) foi de 95%. Foi realizada análise da sobrevida por meio da curva de Kaplan-Meier. Foi aplicado o teste de *log-rank* para comparar as curvas de sobrevida. O nível de significância adotado na análise estatística foi de 5%.

Resultados

Características Gerais da Casuística

A média de idade dos 123 pacientes com infecção relacionada a DCEI foi de $60,1 \pm 19,4$ anos (variando de 3 meses a 97 anos), sendo 71 (57,7%) do sexo masculino. O número médio de procedimentos realizados, considerando implantes, trocas e manipulações de eletrodos, foi de 1,7. A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi de 48,4%. Considerando o tempo de inclusão dos pacientes com infecção relacionada a DCEI, o qual foi de 16 anos, a taxa anual de infecção foi de 1,2 por 1.000 procedimentos. As principais cardiopatias de base são apresentadas na Figura 1. Em relação aos DCEI, o modo de estimulação foi MP em modo VVI em 38,2%, em modo DDD em 30,9%, em modo AAI em 2,4%, CDI em 19,5% e terapia de resincronização cardíaca (TRC) em 9% dos pacientes.

Variáveis Relacionadas à Infecção

Todos os pacientes apresentaram sinais e/ou sintomas sugestivos de infecção por DCEI. Foram observados secreção em bolsa em 39 (31,7%) pacientes, febre e mal-estar generalizado em 23 (18,6%) e bolsa com sinais de hiperemia e flutuação em 16 (13,0%). Houve extrusão do gerador em 45 (36,5%) pacientes.

Foram colhidas hemoculturas de todos os pacientes. O agente etiológico mais prevalente foi o estafilococo, isolado em culturas de 63 (51,2%) pacientes, seguido por estreptococo, encontrado em 2 (1,6%). Outros agentes, como *serratia*, *pseudomonas aeruginosa*, *enterococcus faecalis* e *klebsiella*, foram isolados em 20 (16,3%) pacientes. Houve presença de mais de um agente etiológico em 36 (29,7%) hemoculturas, e 38 (30,9%) foram negativas.

Foram realizadas culturas da secreção da loja do gerador e da ponta de eletrodos em 74 pacientes. Entre os resultados da primeira, foram encontrados os agentes etiológicos *S. aureus* e *S. epidermidis* em 15 (20,2%) e 5 (6,7%) pacientes, respectivamente. Os demais agentes etiológicos, como *pseudomonas*, *escherichia coli* e *acinetobacter baumannii*, foram isolados em 8 (10,8%) amostras. A cultura de ponta de cateter identificou os agentes etiológicos *S. aureus* e *S. epidermidis* em 21 (28,3%) e 18 (24,3%) pacientes, respectivamente. Os demais agentes, como *serratia marcescens*, *pseudomonas* e *aeromonas hydrophila*, foram isolados em 7 (9,4%) amostras.

O ecocardiograma transesofágico foi realizado em 91 (73,9%) pacientes, sendo que 44 (35,7%) apresentaram imagem sugestiva de vegetação, enquanto o ecocardiograma transtorácico foi utilizado em 114 pacientes. Outros dados laboratoriais, como leucócitos, proteína C-reativa, intervalo de tempo entre o último implante e o diagnóstico de infecção e o tempo de internação, estão dispostos na Tabela 1.

Ocorreu infecção relacionada a DCEI causada pela realização do primeiro implante em 58 (47,1%) pacientes. Em 55 (44,7%), ocorreu devido à troca de gerador e, em 10 (8,1%), por manipulações como plastia de loja de gerador, upgrade e reposicionamento de eletrodo. Houve infecção precoce (considerando o intervalo de tempo entre o procedimento e o diagnóstico de infecção inferior a 1 ano) em 78 (63,4%) pacientes. Não houve influência das variáveis sexo, idade, índice de massa corporal, número de procedimentos, tipo de dispositivo e fração de ejeção.

Abordagens Farmacológica e Não Farmacológica em Relação à Infecção

O antibiótico mais utilizado foi a vancomicina [91 (73,9%) pacientes], seguido pela oxacilina [20 (16,2%) pacientes].

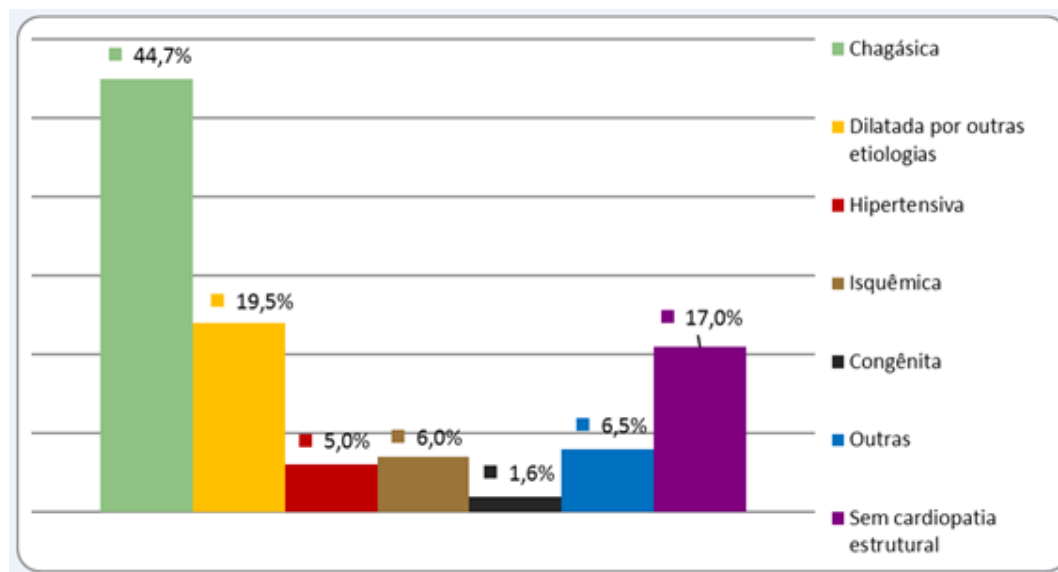


Figura 1 – Principais cardiopatias de base.

Tabela 1 – Variáveis relacionadas à infecção

Variáveis	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Δ tempo (dias)	563,36	936,43	1	5895	138,5
Leucócitos (ml/mm ³)	9.502,7	5.900,9	1.008,0	51.310,0	8.350,0
PCR (mg/L)	68,7	81,3	3	376,6	34,3
Tempo de internação (dias)	35,3	22,3	1	131	29,0

tempo: intervalo de tempo entre o último implante e o diagnóstico de infecção; PCR: proteína C-reativa.

A retirada total do sistema foi feita em 105 (85,4%) pacientes, enquanto a parcial foi feita em 11 (8,9%). Foram tratados somente com antibióticos sete (5,7%) pacientes. Entre aqueles que foram submetidos à retirada parcial, oito (6,5%) apresentaram recidiva da infecção.

Foram submetidos a reimplante de novos sistemas 108 pacientes, sendo por via endocárdica em 64 (52%) e por via epicárdica em 44 (35,7%). O reimplante do DCEI não foi realizado em 15 pacientes (12,1%) pelos seguintes motivos: quatro foram submetidos a transplante cardíaco, três faleceram antes do procedimento e a família de um dos pacientes não autorizou o reimplante. Em três pacientes, a equipe médica optou por não realizar o procedimento.

Evolução Intra-hospitalar dos Pacientes

A média do período de internação hospitalar foi de 35,3±22,3 dias, variando de 1 a 131 dias. Houve evolução sem complicações no período da internação em 40 (32,5%) pacientes. Houve piora da função renal em 37 (30,0%) pacientes; tromboembolismo pulmonar, encefalopatia e meningite em 27 (21,9%); derrame pleural em 11 (8,9%); e necessidade de ventilação mecânica em oito (6,5%). Ainda, 71 (57,7%) pacientes evoluíram com endocardite infecciosa e, entre esses, 19 (15,4%) evoluíram com sepse. Foi diagnosticada sepse em 23 (18,7%) pacientes, sendo que 15 (12,1%) faleceram em virtude disso. Em relação à endocardite e ao tipo de dispositivo, 55,6% dos pacientes

que cursaram com endocardite estavam com MP, 62,5% com CDI e 54,5% com TRC (p = 0,65). Os demais dados sobre as variáveis associadas ou não a endocardite infecciosa estão dispostos na Tabela 2.

A mortalidade intra-hospitalar foi de 19,5% (24 pacientes); todos os óbitos foram por infecção relacionada a DCEI. A comparação entre os pacientes que cursaram sem e com morte intra-hospitalar é apresentada na Tabela 3. O risco para morte intra-hospitalar em relação ao curso com endocardite infecciosa foi de 4,47 (com IC95% entre 1,42 e 14,1). Quanto ao curso com sepse, o risco para morte intra-hospitalar foi de 4,1 (IC95% entre 1,3 e 12,9). Em relação ao tipo de dispositivo, 18 (20,5%) pacientes com MP, 4 com CDI (16,6%) e 2 com TRC (18,2%) faleceram no período intra-hospitalar (p = 0,42).

Evolução Após a Alta Hospitalar

Houve mais de uma infecção em oito pacientes. Foi dada alta hospitalar a 99 (80,4%) pacientes, com seguimento clínico médio de 43,8 meses e mediana de 28,3, variando de 0,6 a 177 meses. A taxa de mortalidade após a alta hospitalar foi de 29,3% (29 pacientes), ocorrendo entre 3,94 a 164,5 meses.

Curvas de Sobrevida

Utilizando a curva de Kaplan-Meier e considerando como base prognóstica a ocorrência de morte total (por

Tabela 2 – Comparação das médias das variáveis entre os grupos de pacientes com e sem endocardite infecciosa

Variáveis	Grupo sem endocardite	Grupo com endocardite	Valor-p*
Sexo masculino	31 (25,2%)	39 (31,7%)	0,51
Idade (anos)	60,2±18,9	60,0±19,9	0,95
IMC (kg/m ²)	24,5±5,1	24,2±4,9	0,77
Fração de ejeção (%)	45,0±16,4	50,4±17,7	0,99
Extrusão de gerador	24 (19,5%)	21 (17,0%)	0,045
N de procedimentos	1,6±0,8	1,8±0,9	0,405
Sepse	4 (3,2%)	19 (15,4%)	0,010
Leucócitos (ml/mm ³)	8.638±9.886	8.568±7.351	0,96
PCR (mg/L)	51,6±56,4	80,9±93,6	0,043

IMC: índice de massa corpórea; PCR: proteína C-reativa; N: número. *Teste qui-quadrado ou Fisher ou teste t de Student não pareado.

Tabela 3 – Análise entre os pacientes que cursaram sem e com morte intra-hospitalar

Variáveis	Grupo sem morte intra-hospitalar (n=99)	Grupo com morte intra-hospitalar (n=24)	Valor-p*
Sexo masculino	57 (46,4 %)	14 (11,3%)	0,94
Idade (anos)	59,9±18,6	61,2±22,8	0,79
IMC (kg/m ²)	24,7±4,9	22,9±5,9	0,21
Fração de ejeção (%)	49,0±17,3	45,9±17,9	0,45
N de procedimentos prévios	1,73±0,9	1,95±0,9	0,317
Proporção de pacientes que cursaram com EI	52,0	83,3	0,005
Proporção de pacientes que cursaram com sepse	8,1	62,5	< 0,0001
Leucócitos (ml/mm ³)	8.580±8.646	8.661±7.777	0,96
PCR (mg/L)	62,73±72,0	94,76±111,4	0,22

EI: endocardite infecciosa; IMC: índice de massa corporal; N: número; PCR: proteína C-reativa. *Teste qui-quadrado ou Fisher ou teste t de Student não pareado.

causa cardíaca e não cardíaca), foram construídas curvas de sobrevida. O teste de *log-rank* (Mantel-Cox) foi aplicado para comparar as curvas.

- Sobrevida Total

Durante todo o seguimento clínico de 43,8 meses, 53 (43,0%) pacientes faleceram, sendo 24 no período intra-hospitalar e 29 após a alta hospitalar. A taxa anual de mortalidade total foi 11,8% e 0,52 por 1.000 procedimentos/ano. A curva de sobrevida total dessa casuística é apresentada na Figura 2.

- Sepse

Dos 23 pacientes diagnosticados com sepse, 15 (65,2%) faleceram durante o seguimento de 43,8 meses, com $p < 0,0001$ pelo teste de *log-rank* (Figura 3). A análise com seguimento de 6 e 36 meses apresentou o mesmo valor-p.

- Outras Variáveis

Não houve diferença na sobrevida quanto ao sexo ($p = 0,89$) e ao agente etiológico ($p = 0,11$). Em relação ao tipo de dispositivo, a taxa de mortalidade foi de 48,8% entre os pacientes com MP, 29,2% entre os pacientes com CDI e 27,2% entre aqueles com TRC ($p = 0,92$). Entre os pacientes que apresentaram endocardite durante a internação, 47,8% faleceram durante o seguimento clínico de 43,8 meses ($p = 0,93$), sem diferença significativa, inclusive com seguimento de 6 e 36 meses ($p = 0,11$ e $0,08$, respectivamente). Considerando a fração de ejeção $< 50\%$ e $\geq 50\%$, a taxa de mortalidade foi de 44,2% e 41,5%, respectivamente, durante todo o seguimento clínico ($p = 0,06$). Quanto à modalidade de tratamento, faleceram 42,8% dos pacientes tratados somente com antibioticoterapia, 18,2% dos submetidos à retirada parcial do sistema e 47,7% dos submetidos à retirada total do sistema ($p = 0,07$). Tomando por base prognóstica o tipo de reimplante, 32,8%

dos pacientes submetidos ao implante endocárdico e 52,2% daqueles submetidos ao epicárdico faleceram ($p = 0,04$).

Comparação entre Chagásicos e Não Chagásicos

Na comparação entre pacientes chagásicos e não chagásicos, não houve diferença quanto às variáveis (idade, sexo, tipo de dispositivo, número de procedimentos, intervalo entre o último implante e o diagnóstico de infecção, valores de leucócitos, proteína C-reativa, FEVE, tempo de internação, agente infeccioso, presença de extrusão do gerador, proporção de endocardite infecciosa e de sepse e modalidade de tratamento) nem quanto à mortalidade (intra-hospitalar e após a alta).

Discussão

O implante de DCEI aumentou de forma significativa ao longo dos últimos anos devido à maior abrangência das indicações desses dispositivos e em virtude do aumento da expectativa de vida e do maior número de cardiopatas. A infecção relacionada a DCEI constitui um grave problema, com elevados índices de morbidade e mortalidade e com grande impacto socioeconômico em razão de seu alto custo de tratamento.^{7,18,19} No presente estudo, a média da idade dos pacientes foi semelhante à observada em outros estudos,^{9,13} assim como o predomínio do sexo masculino entre os pacientes com infecção relacionada a DCEI.^{9,20,21} A etiologia principal da cardiopatia de base no presente estudo, a chagásica, foi distinta da de outros países, nos quais há prevalência da cardiopatia isquêmica.^{4,9}

As taxas de infecção podem variar dependendo da duração do seguimento e do tipo de dispositivo e de procedimento.^{5,21} Este estudo revelou que houve maior proporção de infecção relacionada a procedimentos de troca de gerador, *upgrade* e plastia de bolsa. O tempo entre a última manipulação e o diagnóstico de infecção na literatura foi, em média, de 20 meses,¹³ semelhante ao presente estudo, mas pode variar dependendo do dispositivo, com intervalo de 4,2 meses

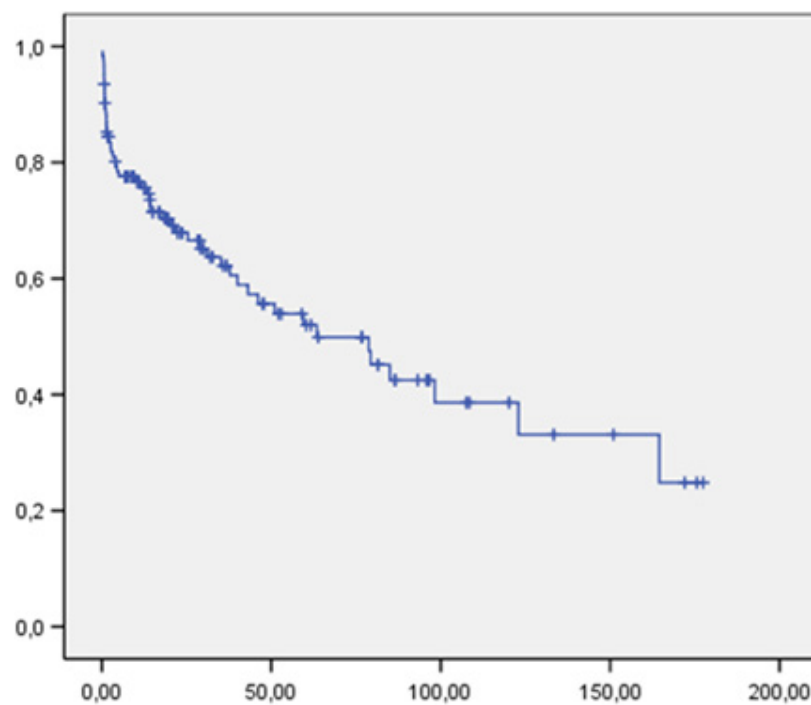


Figura 2 – Curva de sobrevida de toda a casuística. % "Eixo horizontal: tempo em meses; eixo vertical: probabilidade acumulada de sobrevida %.

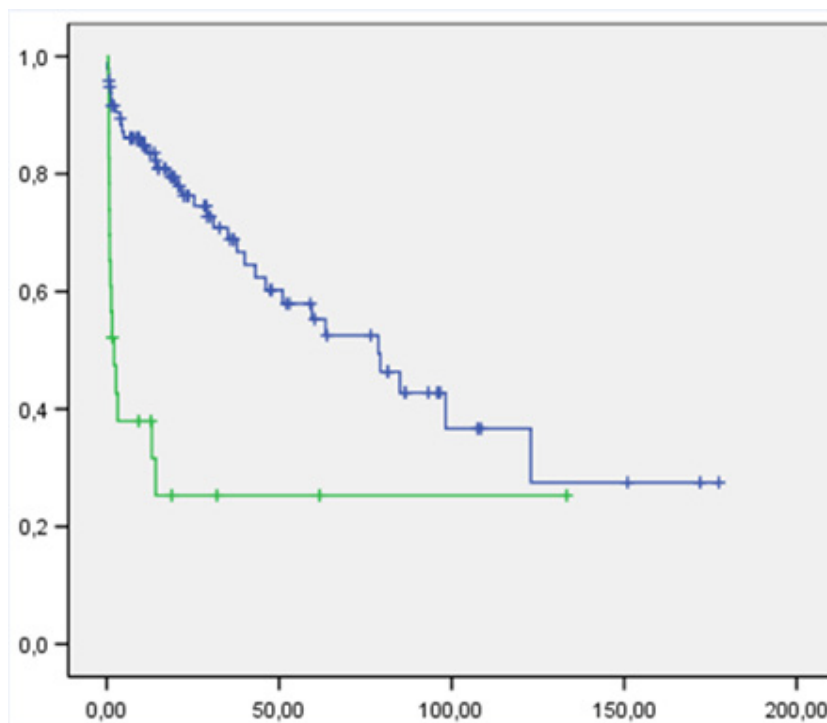


Figura 3 – Curva de sobrevida em relação à sepse. Eixo horizontal: tempo em meses; eixo vertical: probabilidade acumulada de sobrevida. Curva azul: pacientes que cursaram sem sepse durante a internação; curva verde: pacientes que cursaram com sepse.

em relação ao CDI.²² Quanto à etiologia da infecção, as espécies de estafilococos causam a maior parte das infecções relacionadas a DCEI, sendo responsáveis por 60% a 80% dos casos relatados,^{1,23} taxa maior que a do presente estudo. Contudo, houve alta taxa de hemoculturas negativas, diferindo do reportado na literatura.^{1,5,24} Essa discordância pode ser atribuída ao uso prévio de antibióticos pelos pacientes, antes de seu ingresso no hospital.²⁵

Para o diagnóstico da infecção relacionada com DCEI, além do método clínico, estão indicados exames laboratoriais e ecocardiograma. O ecocardiograma transesofágico é o mais indicado para o diagnóstico de infecção endovascular em razão de sua sensibilidade de 88% e especificidade de 99%. Já o ecocardiograma transtorácico apresenta sensibilidade de apenas 32%.³ Portanto, apesar da alta sensibilidade do exame e de sua indicação precisa nesse quadro, a correlação clínica e os resultados de hemoculturas são fundamentais para o diagnóstico e para as complicações referentes à essa infecção.

Uma dessas complicações é a endocardite, infecção grave que pode ocorrer entre 0,06 a 7,0% dos casos de infecção relacionada a DCEI.¹³ Apresenta incidência anual de 1,83 casos/milhão de habitantes e 390 casos/milhão de portadores de MP²⁶ e mortalidade relatada de até 26%.²⁷ Na população estudada, 57,7% dos pacientes desenvolveram endocardite. Em concordância com a literatura, o presente estudo mostrou o agravamento do prognóstico daqueles que cursaram com endocardite. Outra complicação foi a sepse, também contribuindo para o elevado número de óbitos, cuja taxa, segundo a literatura, pode variar de 32,2 a 51,1%, tendo como principal agente o *S. aureus*.^{28,29} A tendência de associação inversa entre endocardite e extrusão do gerador no presente estudo pode ser explicada pelo número de pacientes com endocardite e extrusão, resultando em um viés de confusão, uma vez que o sinal extrusão pode ou não estar presente nos casos de endocardite.

Estudos recomendam o uso da vancomicina como prioritária no início da terapia antibiótica empírica no tratamento da infecção relacionada a DCEI, até que sejam verificados os resultados das hemoculturas.¹ Em concordância com a literatura, no estudo em questão, a vancomicina foi utilizada em 73,9% dos casos. Além da terapia com antibióticos, há outras modalidades adicionais de tratamento, como a retirada precoce e total do sistema do dispositivo com impacto favorável na evolução dos pacientes, associada a melhor sobrevida.¹¹ Foram observados, no presente estudo, os benefícios da realização da retirada total do sistema de DCEI, com o objetivo de cura da infecção sem recidiva. Entretanto, a retirada total do sistema envolve, às vezes, cirurgia mais complexa como a cardiectomia, que pode agravar o quadro dos pacientes em questão. Dados da literatura demonstraram que a rápida extração do dispositivo e de seus eletrodos, associada a uma antibioticoterapia adequada com implante de novo dispositivo epicárdico ou contralateral, resultou em elevado índice de cura, com baixo risco de mortalidade operatória e infecção recorrente.³⁰ A técnica percutânea de extração de eletrodos apresenta menor taxa de risco, entretanto, a mortalidade pode atingir 1,2% em centros experientes devido a sangramentos, perfurações vasculares e tamponamento cardíaco.³¹

A infecção relacionada a DCEI pode resultar em um tempo prolongado de internação, o qual é estendido por mais de 13% em relação ao período de internação para o implante de novo dispositivo.³² O tratamento com antibióticos, o procedimento de extração e de reimplante e as complicações associadas contribuem para esse aumento no tempo de internação, com impacto, também, econômico. O tempo médio de internação no presente estudo foi de 35,5 dias, enquanto nos relatos da literatura foi de 17 dias.²² Essa diferença pode ser explicada pela maior proporção de pacientes com endocardite infecciosa neste estudo, resultando em tratamento mais extenso com antibióticos, conforme preconizado pela literatura.^{3,15}

Além da morbidade, a infecção relacionada a DCEI também apresenta mortalidade tanto intra-hospitalar quanto pós-alta hospitalar. A mortalidade intra-hospitalar demonstrou uma variação ampla, segundo a literatura, dependendo do número de pacientes, da idade avançada e da presença de comorbidades e de complicações durante o tratamento, com taxas entre 6 e 14%. Além disso, apresentou mortalidade total de aproximadamente 20% em um ano,^{1,6,9} atingindo 26,9% durante o seguimento de 5 anos.^{1,8,33} Na população estudada, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi maior do que as demonstradas nos estudos citados, o que pode ser justificado pelo maior número de pacientes que desenvolveram endocardite e sepse. Em relação ao período após a alta hospitalar, estudos com seguimento de até 2 anos evidenciaram que a taxa de total de mortes pode ser considerável e variar de 6% a 35%.^{34,35} No presente estudo, a taxa de mortalidade após a alta hospitalar foi de 23,5% durante o seguimento de 43,8 meses, com taxa anual de 14,5%, dentro da faixa de taxas descritas na literatura.

Como já descrito previamente, há variáveis associadas a desfechos desfavoráveis e preditores de mortalidade.^{1,10-13,21} No estudo em questão, não houve associação significativa, pelas curvas de Kaplan-Meier, entre a sobrevida e o tipo de dispositivo, o curso de endocardite infecciosa durante a internação e a modalidade de tratamento. Entretanto, houve diferença significativa em relação à complicação de sepse durante a internação, com menor sobrevida após a alta, assim como entre aqueles submetidos ao implante epicárdico.

Em relação à modalidade de tratamento, Kim et al.,⁹ relataram que pacientes tratados de forma conservadora, ou seja, somente com antibioticoterapia, apresentaram taxa de óbito elevada em tempo com média de 25 dias.⁹ Também há estudos relatando que a remoção precoce do dispositivo esteve associada a maior sobrevida dos pacientes.^{2,36} Quando não há remoção total do dispositivo, a mortalidade pode aumentar em 7 vezes dentro de 30 dias.³ Uma publicação atual, com 6.859 pacientes sem infecção relacionada a DCEI, comparando a evolução entre aqueles submetidos à extração e aqueles com abandono dos eletrodos, demonstrou que a remoção dos eletrodos foi associada a menor taxa de infecção durante o período de 5 anos, porém não houve impacto sobre a sobrevida dos pacientes.³⁷ De maneira correlata, porém com população incluindo pacientes com infecção relacionada a DCEI, um estudo de caso-controle demonstrou taxas similares de mortalidade em pacientes com e sem infecção.³⁴ Isso reflete a heterogeneidade das casuísticas dos estudos quanto ao perfil clínico, tempo de diagnóstico e de intervenção e

quanto às comorbidades, variáveis que interferem, também, na sobrevida. Além disso, uma pesquisa publicada em junho de 2019, com a participação de 62 países, demonstrou que somente 39,9% dos profissionais que realizam o implante de DCEI fazem irrigação da bolsa com antibiótico e somente 44% administram antibiótico profilático, com remoção completa do sistema em 62% das vezes em caso de infecção,³⁸ o que ilustra a disparidade de abordagem em pacientes com infecção relacionadas ao DCEI.

Quanto ao implante epicárdico, um estudo comparando o reimplante de eletrodos de MP após a infecção demonstrou que os 65 pacientes submetidos a acesso epicárdico apresentaram um risco de endocardite tardia ou reintervenção do dispositivo 3,6 vezes maior do que os 37 pacientes submetidos a MP temporário e posterior reimplante endocárdico.³⁹ Isso foi explicado pelas complicações associadas ao reimplante epicárdico.

A etiologia da cardiopatia de pacientes com DCEI influencia sua evolução. O prognóstico de pacientes com cardiopatia chagásica crônica é desfavorável quando comparado ao de outras etiologias.⁴⁰ Na literatura, não há estudos específicos sobre infecção relacionada a DCEI e etiologia chagásica, exceto um estudo sobre o diagnóstico microbiano com a cultura de fluidos.⁴¹ Comparando 15 pacientes com infecção e 68 sem infecção relacionada a DCEI, com um total de 19 chagásicos, não houve diferença entre os grupos quanto a essa etiologia. No presente estudo, com um total de 55 chagásicos, a comparação entre pacientes chagásicos e não chagásicos não demonstrou diferença entre as variáveis e quanto à evolução.

Limitações do Estudo

A parte retrospectiva do estudo foi uma desvantagem devido à menor disponibilidade de registros adequados nos prontuários, além da subnotificação de pacientes com infecção relacionada a DCEI. Isso pode ter repercutido na taxa de infecção, com algum viés na análise. Além disso, em virtude do longo tempo de inclusão dos pacientes, as técnicas e os aparelhos de ecocardiograma foram distintos durante o período, sem uniformidade de sua realização, impedindo a verificação

da valva acometida nos casos de endocardite infecciosa. Como nem todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma transesofágico, a taxa de endocardite pode ter sido subestimada.

Conclusões

A taxa de infecção foi de 1,9% (1,2 por 1.000 procedimentos/ano), com predomínio em homens e em pacientes com miocardiopatia dilatada. Durante a internação, a incidência de endocardite infecciosa foi de 57,7% e a de sepse, 18,7%. Foi feita remoção total do sistema na maioria dos pacientes (85,4%). A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 19,5% e houve associação com endocardite e sepse. Após a alta hospitalar, a taxa de mortalidade anual foi de 11,8%, com influência somente da ocorrência de sepse durante a internação e do implante epicárdico.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Maciel AS, Silva RMFL; Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva RMFL.

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Alessandra de Souza Maciel pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina de Minas Gerais.

Referências

1. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(3):458-77.
2. Athan E, Chu VH, Tattavin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA*. 2012;307(16):1727-35.
3. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):e503-e551.
4. Gutiérrez Carretero E, Arana Rueda E, Lomas Cabezas JM, Laviana Martínez F, Villa Gil-Ortega M, Acosta Martínez J, et al. Infections in Cardiac Implantable Electronic Devices: Diagnosis and Management in a Referral Center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(5):355-62.
5. Nielsen JC, Gerdes JC, Varma N. Infected cardiac-implantable electronic devices: prevention, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(37):2484-90.
6. Baman TS, Gupta SK, Valle JA, Yamada E. Risk factors for mortality in patients with cardiac device-related infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(2):129-34.
7. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):1001-6.
8. Johansen JB, Jørgensen OD, Møller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J*. 2011;32(8):991-8.

9. Kim DH, Tate J, Dresen WF, Papa FC, Bloch KC, Kalams SA, et al. Cardiac implanted electronic device-related infective endocarditis: clinical features, management, and outcomes of 80 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(8):978-85.
10. Uslan DZ, Dowsley TF, Sohail MR, Hayes DL, Friedman PA, Wilson WR, et al. Cardiovascular implantable electronic device infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(4):407-13.
11. Le KY, Sohail MR, Friedman PA, Uslan DZ, Cha SS, Hayes DL, et al. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Heart Rhythm.* 2011;8(11):1678-85.
12. Tarakji KG, Wazni OM, Harb S, Hsu A, Saliba W, Wilkoff BL. Risk factors for 1-year mortality among patients with cardiac implantable electronic device infection undergoing transvenous lead extraction: the impact of the infection type and the presence of vegetation on survival. *Europace.* 2014;16(10):1490-5.
13. Osmonov D, Ozcan KS, Erdinler I, Altay S, Yildirim E, Turkkan C, et al. Cardiac device-related endocarditis: 31-Years' experience. *J Cardiol.* 2013;61(2):175-80.
14. Rizwan Sohail M, Henrikson CA, Jo Braid-Forbes M, Forbes KF, Lerner DJ. Increased long-term mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(2):231-9.
15. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):325-59.
16. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96(3):200-9.
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762-74.
18. Lee WH, Huang TC, Lin LJ, Lee PT, Lin CC, Lee CH, et al. Efficacy of postoperative prophylactic antibiotics in reducing permanent pacemaker infections. *Clin Cardiol.* 2017; 40(8): 559-565.
19. Habib A, Le KY, Baddour LM, Friedman PA, Hayes DL, Lohse CM, et al. Predictors of mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Am J Cardiol.* 2013;111(6):874-9.
20. Wang R, Li X, Wang Q, Zhang Y, Wang H. Microbiological Characteristics and Clinical Features of Cardiac Implantable Electronic Device Infections at a Tertiary Hospital in China. *Front Microbiol.* 2017;8:360.
21. Olsen T, Jørgensen OD, Nielsen JC, Thøgersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982-2018). *Eur Heart J.* 2019; 40(23):1862-1869.
22. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(18):1851-9.
23. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation.* 1997;95(8):2098-107.
24. Tarakji KG, Wilkoff BL. Cardiac implantable electronic device infections: facts, current practice, and the unanswered questions. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16(9):425.
25. Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J.* 2013;34(3):229-36.
26. Durval X, Seltn-Suty C, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, et al. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 2-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(1):68-74.
27. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44(1):2-10.
28. Hamid S, Arujuna A, Ginks M, McPhail M, Patel N, Bucknall C, et al. Pacemaker and defibrillator lead extraction: predictors of mortality during follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(2):209-16.
29. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53.
30. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):604-8.
31. Perez AA, Woo FW, Tsang DC, Carrillo RG. Transvenous Lead Extractions: Current Approaches and Future Trends. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018; 7(3):210-217.
32. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, et al. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. *Europace.* 2013;15(4):531-40.
33. Greenspon AJ, Le KY, Prutkin JM, Sohail MR, Vikram HR, Baddour LM, et al. Influence of vegetation size on the clinical presentation and outcome of lead-associated endocarditis: results from the MEDIC registry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(6):541-9.
34. Deharo JC, Quatre A, Mancini J, Khairy P, Le Dolley Y, Casalta JP, et al. Long-term outcomes following infection of cardiac implantable electronic devices: a prospective matched cohort study. *Heart.* 2012;98(9):724-31.
35. Leung S, Danik S. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Cardiac Implantable Electronic Device Infections. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(6):58.
36. Viganò F, O'Donoghue S, Eldadah Z, Shah MH, Rastogi M, Mazel JA, et al. Effect of early diagnosis and treatment with percutaneous lead extraction on survival in patients with cardiac device infections. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1466-71.
37. Pokorney SD, Mi X, Lewis RK, Greiner M, Epstein LM, Carrillo RG, et al. Outcomes Associated With Extraction Versus Capping and Abandoning Pacing and Defibrillator Leads. *Circulation.* 2017;136(15):1387-95.
38. Traykov V, Bongiorni MG, Boriani G, Burri H, Costa R, Dagres N, et al. Clinical practice and implementation of guidelines for the prevention, diagnosis and management of cardiac implantable electronic device infections: results of a worldwide survey under the auspices of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2019; 21(8):1270-1279.
39. Perrin T, Maille B, Lemoine C, Resseguier N, Franceschi F, Koutbi L, et al. Comparison of epicardial vs. endocardial reimplantation in pacemaker-dependent patients with device infection. *Europace.* 2018; 20(4):e42-e50.
40. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(12):1510-1524.
41. Inacio RC, Klautau GB, Murça MA, da Silva CB, Nigro S, Rivetti LA, et al. Microbial diagnosis of infection and colonization of cardiac implantable electronic devices by use of sonication. *Int J Infect Dis.* 2015; 38:54-9.



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

Infecções de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis – Uma Realidade Crescente e Preocupante

Infections of Cardiac Implantable Electronic Devices – A Growing, Worrying Reality

Eduardo Arrais Rocha,^{1,2} João Lins de Araújo Neto,¹ Ricardo Pereira Silva³

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará,¹ Fortaleza, CE - Brasil

Centro de Arritmia do Ceará,² Fortaleza, CE - Brasil

Universidade Federal do Ceará - Hospital Universitário Walter Cantídio,³ Fortaleza, CE - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Perfil Clínico e Evolução de Pacientes com Infecção Relacionada a Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis

As taxas de infecção de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) têm crescido, determinando a necessidade de um amplo debate sobre o assunto. Diversas razões podem justificar o ocorrido, como: maior número de dispositivos implantados nos últimos anos, maior envelhecimento da população, novas técnicas e equipamentos, com procedimentos mais complexos e prolongados.¹

Maciel e Silva² abordam esse tópico de maneira clara, objetiva, trazendo uma importante contribuição da literatura nacional, em expressiva casuística, confirmando esses achados preocupantes, assim como discutindo suas repercussões, considerando as elevadas taxas de morbimortalidade e os altos custos envolvidos, principalmente nos quadros de endocardites e sepses.

O trabalho apresenta dados novos em relação à evolução dos pacientes com cardiopatia chagásica e DCEI, mostrando não haver diferenças em relação às variáveis clínicas, laboratoriais ou prognósticas, quando esses apresentam infecções nos dispositivos.²

O estudo, por ser retrospectivo, apresenta algumas limitações inerentes, tanto as citadas no texto quanto o fato de terem sido incluídos pacientes de diferentes épocas, com terapêuticas distintas, envolvendo até as mais modernas técnicas de extração de eletrodos. Tal fato mereceria uma comparação das taxas de eventos em cada ano para avaliação do impacto dos novos conhecimentos adquiridos e das novas técnicas utilizadas no tratamento desta grave complicação.

O uso de novas técnicas diagnósticas, como os exames de imagem (tomografia de emissão de pósitrons – PET-CT, tomografia computadorizada cardíaca e cintilografia miocárdica com leucócitos marcados) para auxílio do diagnóstico de infecção dos eletrodos e visualização de suas complicações, como embolias inesperadas ou infecções metastáticas, têm crescido bastante na literatura, o que não pôde ser expressado no presente trabalho.^{3,4}

Palavras-chave

Endocardite; Sepses; Marca-passos; Desfibriladores Cardíacos; Ecotransesofágico; Tomografia por Emissão de Pósitrons

Correspondência: Eduardo Arrais Rocha •

Av. Padre Antônio Tomás, 3535. CEP 60192-120, Fortaleza, CE - Brasil
E-mail: eduardoarraisrocha@gmail.com, eduardoa@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210151>

A ecocardiografia intracardíaca tem se mostrado útil em alguns cenários, possibilitando a biópsia da massa, podendo auxiliar o diagnóstico diferencial entre trombo e vegetação.¹ Entretanto, o ecocardiograma transesofágico mantém-se como principal exame de imagem no auxílio diagnóstico e de conduta, devendo ser repetido após uma semana, quando inicialmente negativo.

Considerando o cenário de aumento de procedimentos e complicações, diversos aspectos devem ser rigorosamente analisados e seguidos, como: a necessidade de técnicas cirúrgicas apuradas, com ampliações da loja dos DCEI, principalmente nas trocas; a utilização de implantes submusculares, evitando ou minimizando as extrusões dos geradores; o uso de rigorosa técnica de assepsia e hemostasia; o uso de técnicas e fios de suturas adequados e a realização de procedimentos em ambiente cirúrgico, com perfeitas condições assépticas, muitas vezes não disponíveis nas usuais salas de hemodinâmica, onde ocorre a grande parte dos implantes. A antibioticoprofilaxia com dose única no início da cirurgia segue como medida efetiva nas diretrizes.^{1,5,6}

Situações muito comuns como implantes em pacientes crônicos, com cateteres de diálise, com cateteres centrais, marca-passos provisórios, principalmente com tempo prolongado e implantados às vezes em situações de urgência, pacientes com tempo hospitalar prolongado, em unidades de terapia intensiva, com demora para o implante, às vezes por questões relacionadas à autorização e liberação da prótese, precisam urgentemente ser rediscutidas e resolvidas pelas diversas entidades envolvidas.

A gravidade dos doentes que estão sendo submetidos aos implantes também precisa ser repensada, principalmente em procedimentos eletivos e de prevenção primária. Pela própria gravidade da doença, muitos não terão tempo suficiente para benefício de um implante de DCEI preventivo, como no caso dos cardiodesfibriladores implantáveis.

A necessidade de equipes multidisciplinares para tratamento desta grave patologia (“endocarditis team”) é de extrema importância, com envolvimento do especialista em estimulação cardíaca, infectologista, microbiologista, radiologista, intensivista, internista, considerando que a implementação de um diagnóstico etiológico preciso e terapêutica apropriada é fundamental.⁷

A identificação microbiológica do germe muitas vezes necessita de técnica de semeio mais prolongada, para germes atípicos e de crescimento lento, com maior número de amostras (> 3 amostras) e repetição das coletas com intervalos

maiores, permitindo a instituição de uma terapêutica antibiótica direcionada para os patógenos identificados. O tempo inadequado de terapia antibiótica e principalmente a não retirada completa do sistema, tem levado à maior taxa de recorrências e de morbimortalidade.^{1,7-9}

O time de especialistas permitirá uma discussão conjunta dos profissionais e da família, visando uma rápida decisão sobre a retirada do sistema, com planejamento sequencial sobre o novo implante, nunca devendo, entretanto, ser considerada a possibilidade de não o fazer, como em situações muito específicas. Talvez de todos os aspectos mencionados, o avanço das técnicas de extração e a experiência das equipes sejam os mais importantes a serem considerados dentro da realidade nacional. As sociedades nacionais precisam se mobilizar nesse sentido. Após a decisão de novo implante, deve-se considerar, quando disponível, o uso dos dispositivos subcutâneos como os desfibriladores e os marca-passos sem

eletrodos, que têm demonstrado menores taxas de infecções, principalmente de endocardite e sepse.^{1,9-11}

As diversas diretrizes e estudos vigentes já publicados^{1,5,6,8,11-13} deveriam servir para uniformizar e organizar as condutas, o que levaria a uma menor taxa de complicações e mortalidade. A SOBRAC – Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas – está finalizando suas diretrizes em 2021, com amplo capítulo sobre o tópico, que ajudará bastante na resolução dessas questões, tendo também a Sociedade Latino-Americana de Ritmo Cardíaco (LAHRS) participado ativamente da recente diretriz.¹

Dentro desses aspectos citados, Maciel e Silva permitiram à comunidade científica uma ampla discussão sobre o assunto, com a riqueza de dados do trabalho, e gerou a necessidade de padronizações das sociedades locais e nacional, visando à monitorização e redução das taxas de infecção e suas graves consequências associadas.

Referências

1. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, Poole J, Boriani G, Costa R, et cols. ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*.2020;1;22(4):515-49.
2. Maciel AS e Silva RMFL. Clinical Profile and Outcome of Patients with Cardiac Implantable Electronic Device-Related Infection. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(6):1080-1088.
3. Slart RHJA, Claudemans AWJM, Cheysens O, Lubberink M, Kero T, Dweck MR, et al; 4Is Cardiovascular Imaging: a joint initiative of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Procedural recommendations of cardiac PET/CT imaging: standardization in inflammatory-, infective-, infiltrative-, and innervation- (4Is) related cardiovascular diseases: a joint collaboration of the EACVI and the EANM: summary. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.2020;21(12):1320-30.
4. Ahmed FZ, Arumugam P. 18F-FDG PET/CT now endorsed by guidelines across all types of CIED infection: Evidence limited but growing. *J. Nucl. Cardiol*. 2019;26: 971-4.
5. Sandoe JA, Barlow C, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al; British Society for Antimicrobial Chemotherapy; British Heart Rhythm Society; British Cardiovascular Society; British Heart Valve Society; British Society for Echocardiography. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):325-59.
6. Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, Izumi C, Iwanaga S, Eishi K, & Japanese Circulation Society Joint Working Group. (2019). JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis. *Circulation Journal*.2019;83(8):1767-809.
7. Satriano UM, Nenna A, Spadaccio C, Pollari F, Fischlein T, Chello M, Nappi F. Guidelines on prosthetic heart valve management in infective endocarditis: a narrative review comparing American Heart Association/American College of Cardiology and European Society of Cardiology guidelines. *Ann Transl Med*. 2020;8(23):1625.
8. Traykov V, Bongiorni MG, Boriani G, Burri H, Costa R, Dagres N et al. Prática clínica e implementação de diretrizes para a prevenção, diagnóstico e tratamento de infecções de dispositivos eletrônicos implantáveis cardíacos; resultados de uma pesquisa mundial sob os auspícios da European Heart Rhythm Association. *Europace* 2019;21:1270-9.
9. Costa, R, Silva K. RD Crevelari, ES Nascimento, WTJ, Nagumo MM, Martinelli Filho M, Jatene FB. Efetividade e Segurança da Remoção de Cabos-Eletrodos Transvenosos de Marca-Passos e Desfibriladores Implantáveis no Cenário da Prática Clínica Real. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.2020;115(6): 1114-24.
10. Galvão Filho SDS. Reintervention in artificial cardiac Pacing Systems. *Arquivos brasileiros de cardiologia*.2018;111(5): 697-8.
11. Usumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R, et cols. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart rhythm*.2017; 14(12): e503-e551.
12. Marques A, Cruz I, Caldeira D, Alegria S, Gomes AC, Broa AL et al. Fatores de Risco para Mortalidade Hospitalar na Endocardite Infecçiosa. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021; 114(1):1-8.
13. Le KY, Sohail MR, Friedman PA, Usan DZ, Cha SS, Hayes DL, Wilson WR, et al. Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Heart Rhythm*.2011;8(11):1678-85.



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

Performance Diagnóstica da FFR por Angiotomografia de Coronárias através de Software Baseado em Inteligência Artificial

Diagnostic Performance of a Machine Learning-Based CT-Derived FFR in Detecting Flow-Limiting Stenosis

Thamara Carvalho Morais,^{1,2} Antonildes Nascimento Assunção-Jr,^{1,2} Roberto Nery Dantas Júnior,^{1,2} Carla Franco Grego da Silva,¹ Caroline Bastida de Paula,¹ Roberto Almeida Torres,^{1,2} Tiago Augusto Magalhães,^{1,2,3} César Higa Nomura,^{1,2} Luiz Francisco Rodrigues de Ávila,^{1,2} José Rodrigues Parga Filho^{1,2}

Hospital Sírio-libanês,¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina - CDI - InCor/HCFMUSP - Departamento de Imagem Cardiovascular,² São Paulo, SP - Brasil

Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) - Cardiovascular CT/MR,³ Curitiba, PR - Brasil

Resumo

Fundamento: A quantificação não invasiva da reserva fracionada de fluxo miocárdico (FFR_{TC}) através de software baseado em inteligência artificial em versão mais atualizada e tomógrafo de última geração (384 cortes) apresenta elevada performance na detecção de isquemia coronariana.

Objetivos: Avaliar o desempenho diagnóstico da FFR_{TC} na detecção de doença arterial coronariana (DAC) significativa em relação ao FFRi, em tomógrafos de gerações anteriores (128 e 256 cortes).

Métodos: Estudo retrospectivo com pacientes encaminhados à angiotomografia de artérias coronárias (TCC) e cateterismo (FFRi). Foram utilizados os tomógrafos Siemens Somatom Definition Flash (256 cortes) e AS+ (128 cortes). A FFR_{TC} e a área luminal mínima (ALM) foram avaliadas em software (cFFR versão 3.0.0, Siemens Healthineers, Forchheim, Alemanha). DAC obstrutiva foi definida como TCC com redução luminal $\geq 50\%$ e DAC funcionalmente obstrutiva como FFRi $\leq 0,8$. Todos os valores de *p* reportados são bicaudais; e quando $<0,05$, foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Noventa e três pacientes consecutivos (152 vasos) foram incluídos. Houve boa concordância entre FFR_{TC} e FFRi, com mínima superestimação da FFR_{TC} (viés: $-0,02$; limites de concordância: 0,14 a 0,09). Diferentes tomógrafos não modificaram a relação entre FFR_{TC} e FFRi (*p* para interação = 0,73). A FFR_{TC} demonstrou performance significativamente superior à classificação visual de estenose coronariana (AUC 0,93 vs. 0,61, *p* $<0,001$) e à ALM (AUC 0,93 vs. 0,75, *p* $<0,001$) reduzindo o número de casos falso-positivos. O melhor ponto de corte para a FFR_{TC} utilizando um índice de Youden foi de 0,85 (sensibilidade, 87%; especificidade, 86%; VPP, 73%; NPV, 94%), com redução de falso-positivos.

Conclusão: FFR_{TC} baseada em inteligência artificial, em tomógrafos de gerações anteriores (128 e 256 cortes), apresenta boa performance diagnóstica na detecção de DAC, podendo ser utilizada para reduzir procedimentos invasivos.

Palavras-chave: Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico; Doença Arterial Coronariana; Tomografia Computadorizada; Isquemia Miocárdica; Aprendizado de Máquina.

Abstract

Background: The non-invasive quantification of the fractional flow reserve (FFRCT) using a more recent version of an artificial intelligence-based software and latest generation CT scanner (384 slices) may show high performance to detect coronary ischemia.

Objectives: To evaluate the diagnostic performance of FFRCT for the detection of significant coronary artery disease (CAD) in contrast to invasive FFR (iFFR) using previous generation CT scanners (128 and 256-detector rows).

Methods: Retrospective study with patients referred to coronary artery CT angiography (CTA) and catheterization (iFFR) procedures. Siemens Somatom Definition Flash (256-detector rows) and AS+ (128-detector rows) CT scanners were used to acquire the images. The FFRCT and the minimal lumen area (MLA) were evaluated using a dedicated software (cFFR version 3.0.0, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). Obstructive CAD was defined as CTA lumen reduction $\geq 50\%$, and flow-limiting stenosis as iFFR ≤ 0.8 . All reported *P* values are two-tailed, and when <0.05 , they were considered statistically significant.

Correspondência: Thamara Carvalho Morais •

Hospital Sírio-libanês - Rua Adma Jafet, 91. CEP 01308-050, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: thamaramorais@hotmail.com

Artigo recebido em 26/05/2019, revisado em 11/02/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190329>

Results: Ninety-three consecutive patients (152 vessels) were included. There was good agreement between FFRCT and iFFR, with minimal FFRCT overestimation (bias: -0.02; limits of agreement: 0.14-0.09). Different CT scanners did not modify the association between FFRCT and FFRi (p for interaction = 0.73). The performance of FFRCT was significantly superior compared to the visual classification of coronary stenosis (AUC 0.93 vs. 0.61, $p < 0.001$) and to MLA (AUC 0.93 vs. 0.75, $p < 0.001$), reducing the number of false-positive cases. The optimal cut-off point for FFRCT using a Youden index was 0.85 (87% Sensitivity, 86% Specificity, 73% PPV, 94% NPV), with a reduction of false-positives.

Conclusion: Machine learning-based FFRCT using previous generation CT scanners (128 and 256-detector rows) shows good diagnostic performance for the detection of CAD, and can be used to reduce the number of invasive procedures.

Keywords: Myocardial Fractional Flow Reserve, Coronary Artery Disease, Computed Tomography, Myocardial Ischemic, Machine Learning.

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

Introdução

De acordo com as diretrizes clínicas mais recentes,¹⁻³ o manejo da doença arterial coronariana (DAC) crônica e sintomática pode ser guiado por testes adicionais para avaliação anatômica (extensão, severidade, morfologia) ou funcional (função ventricular, presença/extensão de isquemia), com algumas evidências apontando superioridade da avaliação funcional sobre anatômica.⁴⁻⁶

Para este propósito, sobretudo em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária para DAC obstrutiva, a angiotomografia computadorizada de artérias coronárias (TCC) vem se destacando dentre os vários testes não invasivos como método robusto para descartar DAC obstrutiva, por seu elevado valor preditivo negativo.⁷ Particularmente em estenoses moderadas (50% a 69%), a quantificação não invasiva da reserva fracionada de fluxo miocárdico (FFR_{TC}) pode ajudar na correta discriminação de quais destas estão associadas à isquemia.⁸ Estudos recentes demonstraram que a TCC tem elevada acurácia para identificar isquemia miocárdica por meio da quantificação não invasiva da FFR_{TC} quando comparada ao padrão-ouro, a FFR invasiva pelo cateterismo cardíaco (FFRi).⁸⁻¹⁰

A grande restrição do uso da FFR_{TC} na prática clínica têm sido sua baixa disponibilidade, especialmente devido à necessidade de *software* específico que requeria supercomputadores em grandes centros internacionais, encarecendo e prolongando substancialmente o processo.⁸ Recentemente, um protótipo não comercial de *software* (disponível para computadores pessoais de configuração-padrão) que utiliza ferramentas de inteligência artificial – rede neural convolucional (*deep learning*) – para avaliação da FFR_{TC} foi testado por Rother et al.,¹¹ Quando comparado com FFRi, a FFR_{TC} calculada por esse *software* demonstrou elevada acurácia para detecção de isquemia, com significativa redução no tempo de execução do seu cálculo quando comparado com modelos já existentes que utilizam supercomputadores.⁸ Deve-se ressaltar, contudo, que este trabalho utilizou apenas imagens de um tomógrafo de última geração (Siemens Somatom Force – 384 cortes). Uma vez que esse *software* se propõe a calcular a FFR_{TC} em imagens adquiridas em tomógrafos com diferentes tecnologias, objetivamos utilizá-lo para investigar a acurácia diagnóstica da FFR_{TC} em tomógrafos de gerações anteriores, em comparação com FFRi, com qualidade de imagens que podem potencialmente afetar os resultados do algoritmo utilizado no *software*. Esse estudo também comparou a acurácia diagnóstica da FFR_{TC} com a avaliação anatômica isolada pela TCC.

Métodos

População do estudo

Retrospectivamente, este estudo incluiu pacientes com sintomas sugestivos de DAC significativa encaminhados para TCC. Após os achados desse exame, foram encaminhados por decisão clínica para o cateterismo cardíaco (com intervalo menor de 30 dias) e que realizaram análise de FFRi no Hospital Sírio-Libanês (São Paulo-SP), entre janeiro de 2014 e fevereiro de 2018. No total, houve 17 exclusões: 14 por fatores limitantes para o cálculo da FFR_{TC} descritos pelo fabricante da ferramenta (8 por lesão de tronco de coronária esquerda [TCE], óstios ou bifurcações; 6 pela presença de *stent*); e 3 por imagem com qualidade insuficiente devido a calcificação excessiva e significativos artefatos de movimento. Durante o pós-processamento das imagens, não houve exclusão de pacientes por impossibilidade técnica de o *software* realizar a quantificação da FFR_{TC}. Ressalta-se que as recomendações do fabricante com relação a lesões de TCE, óstios ou bifurcações têm sido seguidas também por outros autores,¹¹ e parecem estar relacionadas ao reconhecimento limitado das bordas anatômicas nesses cenários. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês.

Aquisição de imagens da TCC

As imagens foram obtidas utilizando-se os tomógrafos Siemens Somatom Definition Flash de 256 cortes (resolução temporal – TR – de 75ms; resolução espacial – SR – de 0,30mm) e Somatom Definition AS+ de 128 cortes (TR de 150ms; SR de 0,30mm) (Siemens Healthineers, Forchheim, Alemanha). O preparo do paciente seguiu recomendações das diretrizes atuais, incluindo jejum de 4h, punção venosa com jelo calibre 18G, preferencialmente à direita, e monitoramento eletrocardiográfico contínuo.¹² Sempre que necessário, para controle da frequência cardíaca (FC), foi administrado betabloqueador (tartarato de metoprolol 50 a 100mg oral 1h antes do exame e/ou 5 a 20mg endovenoso poucos minutos antes da aquisição), objetivando-se manter a FC em torno de 55 a 60bpm. Todos os pacientes receberam ainda nitrato sublingual (isordil 2,5mg) poucos minutos antes da aquisição, exceto nos casos de hipotensão sintomática ou uso de inibidores de fosfodiesterase tipo 5 (de acordo com o tempo de ação de cada fármaco).

A aquisição das imagens foi planejada após a realização de teste *bolus* para cálculo do tempo de pico do contraste

na aorta, com volume de 10 a 15mL, seguido de 30 a 50mL de soro fisiológico a 4,5 a 5,5mL/s. As imagens foram adquiridas utilizando o modo *Flash* (no tomógrafo *Definition Flash*) ou de forma retrospectiva (em ambos os tomógrafos) com acoplamento eletrocardiográfico na diástole (55% a 75% do RR), corrente do tubo de 100 a 120kVp (ajustado pelo índice de massa corporal [IMC] individual), tempo de rotação de 0,28 (*Flash*)/0,33 (AS+) segundos, 160 a 320mAs e espessura de corte de 0,6/0,3mm. A infusão de contraste iodado Optiray 350 (Ioversol 350mg/mL, Mallinckrodt-EUA) utilizou os mesmos parâmetros do teste *bolus* (60 a 90mL).

Análise de imagens da TCC e FFR_{TC}

A análise das imagens da TCC foi realizada por meio do *software Syngo.via* (Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). Após a escolha de imagens de melhor qualidade técnica, foram feitas avaliações da árvore coronariana em reformatação tridimensional, multiplanar e curva (*vessel probe*), com quantificação do grau de estenose e composição predominante da placa, quando presente (não calcificada, calcificada e mista). A quantificação da redução luminal foi realizada conforme recomendação da Sociedade de Tomografia Computadorizada Cardiovascular:¹³ ausente, mínima (<25%), discreta (25% a 49%), moderada (50% a 69%), importante (70% a 99%) e oclusão (100%). As estenoses foram também classificadas como obstrutivas (≥50%) e não obstrutivas (<50%) pela TCC.

O pós-processamento da FFR_{TC} foi feito na mesma série em que foi realizada a análise visual anatômica (descrita anteriormente), utilizando a plataforma *Frontier* e o protótipo não comercial do *software cFFR*, versão 3.0 (Siemens Healthineers, Forchheim, Alemanha) por um médico experiente em imagem cardiovascular (>4 anos).

No cálculo da FFR_{TC}, inicialmente, foi realizada a detecção automática da linha central e dos contornos do lúmen das artérias coronárias, que foram revisados e corrigidos pelo médico especialista, quando necessário. Na sequência, o médico definiu o limite superior e inferior de todas as placas dos vasos que tiveram os valores de FFRi calculados no cateterismo.

Para a identificação correta do local em que se calculou FFRi, o médico hemodinamicista localizou o ponto de interesse nas imagens da fluoroscopia e documentou usando referências anatômicas (ramos das coronárias) e também um modelo de segmentação coronariana sugerido pela *Society of Cardiovascular Computed Tomography* (SCCT). O médico especialista em TCC utilizou essa documentação para selecionar a mesma localização anatômica das placas que tiveram a FFR_{TC} calculada.

O *software cFFR* calcula valores de FFR para toda a árvore coronariana com diâmetro ≥1,5mm e calcula automaticamente o valor ALM de cada placa delimitada. As etapas para cálculo da FFR_{TC} estão demonstradas na Figura 1. Esse *software* foi desenvolvido com novas ferramentas de inteligência artificial, utilizando-se técnicas de aprendizado de máquina (*deep learning*). Todos eles foram instalados em computador padrão para laudos de radiologia. O tempo total de pós-processamento de todas as etapas foi em torno de 10 minutos.

Cateterismo cardíaco e análise de FFRi

O cateterismo cardíaco foi realizado via radial ou femoral, utilizando cateteres diagnósticos de 6 ou 7 french (F). Para o cálculo de FFRi, o grau de estenose foi avaliado visualmente pelo hemodinamicista, utilizando-se pelo menos duas projeções ortogonais. As medidas de FFR foram realizadas com cateteres-guia de 6 ou 7F. Nitroglicerina intracoronária (0,2mg) foi injetada em todos os pacientes antes dos angiogramas. Um fio-guia de monitoramento de pressão foi posicionado distal à lesão-índice, e as pressões médias foram registradas no momento em que ficam estáveis. Adenosina intracoronária foi injetada manualmente através do cateter-guia, em injeção de *bolus* de 80μg (artéria coronária esquerda) ou 40μg (coronária direita) em 10mL de soro fisiológico. Após sua administração, o menor valor de FFR estável durante o estado estacionário hiperêmico foi registrado. Esse valor corresponde à razão entre a pressão coronariana média distal à estenose e a pressão aórtica média no momento da hiperemia induzida farmacologicamente.

A exata posição do sensor de medida de FFRi foi documentada pelo hemodinamicista no laudo, e esta documentação foi utilizada pelo médico especialista em TCC para a medida da FFR_{TC} na mesma localização anatômica.

Análise estatística

Análises descritivas foram expressas como frequência (porcentagem) para variáveis categóricas e como média ± desvio padrão para variáveis contínuas. A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada por meio visual através de gráficos QQ e checada pelo teste de Shapiro-Wilk. Comparações entre as variáveis contínuas encontradas na TCC e no cateterismo (grau de estenose coronariana, FFR) dos pacientes foram realizadas pelo teste t de Student para amostras pareadas. Da mesma forma, correlação entre essas variáveis foi realizada por meio de correlação de Pearson.

Concordância entre FFR_{TC} e FFRi foi determinada por análise de Bland-Altman. Assumindo FFRi ≤0,8 como padrão-ouro para presença de isquemia, a *performance* diagnóstica da FFR_{TC} e de outros parâmetros anatômicos da TCC foi avaliada por meio do cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Além disso, a área sob a curva ROC (AUC) para detecção de lesões coronarianas associadas com isquemia foi calculada, e comparações entre as AUC foram realizadas de acordo com o método descrito por DeLong et al.¹⁴ O melhor ponto de corte da FFR_{TC} para detecção de isquemia (FFRi ≤0,8) foi calculado utilizando-se o índice de Youden, que corresponde àquele com maior valor na equação (sensibilidade [Sens] + especificidade [Espe] – 1).¹⁵ Ressalta-se que o grau de estenose foi explorado como variável contínua e categórica (DAC obstrutiva, >50%, ou não). A escolha pela forma categórica para inclusão no modelo se baseou em se tratar de um limiar clinicamente acionável para tomadas de decisões clínicas subsequentes.

Considerando a potencial correlação entre múltiplos vasos no mesmo indivíduo, o método de equações de estimação generalizadas com estrutura de correlação permutável foi usado para comparar amostras pareadas em um nível por-vaso. As análises estatísticas foram realizadas no *software R* (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). Todos os valores de p

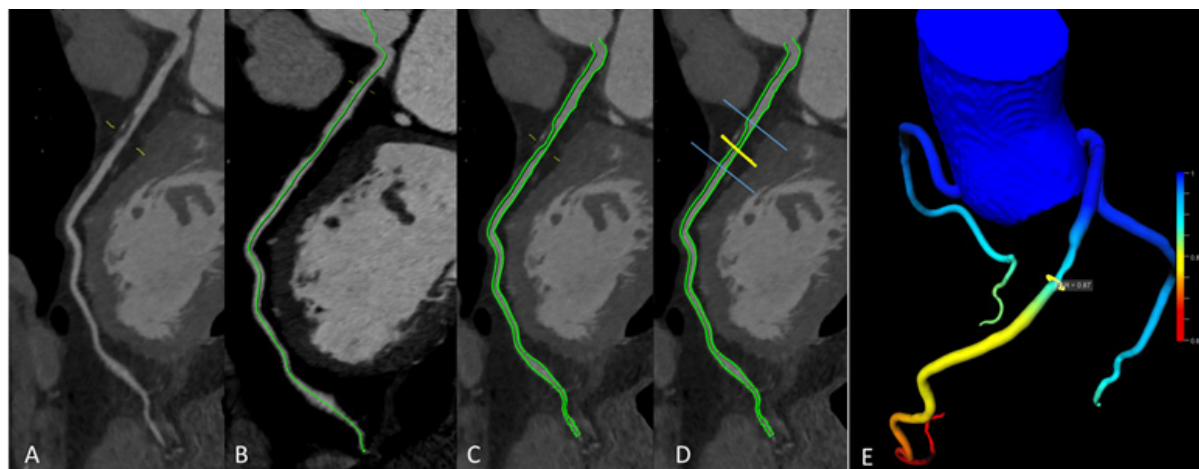


Figura 1 – Etapas para cálculo da FFR_{TC} utilizando o software cFFR. A) Detecção visual da lesão coronariana. Definição do centerline B) e contornos luminais C) pelo software cFFR D) definição dos limites da lesão e do ponto de maior redução luminal pelo operador. E) Resultado do FFR no ponto de maior redução luminal demonstrado na árvore coronariana (após determinar centerline e contornos luminais nas três principais artérias coronárias: DA, Cx e CD).

reportados são bicaudais e, quando $<0,05$, foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Características dos pacientes e das placas

Noventa e três pacientes foram incluídos no estudo, com um total de 152 vasos. Cinquenta pacientes (54%) realizaram a TCC em tomógrafo Flash (256 colunas de detectores) e 43 (46%) em tomógrafo AS+ (128 colunas de detectores). A FC média nas aquisições foi de 58 ± 8 bpm.

Setenta e quatro pacientes (80%) apresentavam DAC obstrutiva (estenose $>50\%$) na TCC, sendo 48 com estenose moderada (50% a 69%) e 26 importante ($>70\%$). Na análise por-vaso, as placas foram mais frequentemente mistas (70%), com localização mais comum (73%) na coronária descendente anterior (DA) e com ALM média de $3,2 \pm 1,6$ mm². Características clínicas e tomográficas dos pacientes estão expostas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Comparação de FFR_{TC} com FFR_i

Houve forte correlação entre os valores da FFR_{TC} e FFR_i ($r = 0,73$, $p < 0,001$) (Figura 2). Na média, os valores da FFR_{TC} foram discretamente superiores aos encontrados em FFR_i ($0,88 \pm 0,08$ vs. $0,86 \pm 0,08$, $p = 0,02$), erro sistemático que se confirma na análise de Bland-Altman (viés de $-0,02$ com intervalo de confiança de $-0,14$ a $0,09$) (ver Figura 2). O tipo de tomógrafo utilizado não mudou a relação entre FFR_i e FFR_{TC} (p -valor para interação de 0,73).

Detecção de isquemia

Para identificação de lesões coronarianas obstrutivas com limitação de fluxo ($FFR_i \leq 0,8$ como padrão-ouro), a

FFR_{TC} demonstrou *performance* significativamente superior à classificação visual isolada de obstrução coronariana (AUC 0,93 vs. 0,61, $p < 0,001$) e à ALM pela TCC (AUC 0,93 vs. 0,75, $p < 0,001$) (Figura 3). O melhor ponto de corte (com menor número de resultados falsos) para a FFR_{TC} definido por meio do índice de Youden, para discriminação de lesão com ou sem isquemia, foi 0,85, que apresentou valores de sensibilidade de 87%, especificidade de 86%, VPP de 73% e VPN de 94% nesse ponto de corte (Figura 4). Tais métricas de *performance* utilizando-se esse ponto de corte (0,85) foram discretamente superiores analisando-se apenas as placas com redução luminal moderada (50% a 69%, $n = 95$), com sensibilidade de 89%, especificidade de 91%, VPP de 74%, VPN de 97%. Das 152 lesões avaliadas, 3 (2%) foram falso-positivas e 18 (12%), falso-negativas, utilizando-se o ponto de corte tradicional ($FFR_{TC} \leq 0,80$). Por meio do ponto de corte mais elevado ($FFR_{TC} < 0,85$), 12 (7%) foram falso-positivas e 9 (6%), falso-negativas.

Ao avaliarmos o grau de redução luminal, as placas visualmente consideradas moderadas (50% a 69%) tiveram um número de falso-positivos de 86 (56%) em relação ao padrão-ouro ($FFR_i \leq 0,8$), enquanto as placas com redução luminal visual importante ($\geq 70\%$) tiveram um número de falso-positivos de 23 (15%), o que, para esta última, representa uma magnitude 50% maior em relação aos resultados da $FFR_{TC} < 0,85$ (15% vs. 7%).

Discussão

A análise da FFR_{TC} através de *software* baseado em aprendizado de máquina demonstrou boa concordância em relação à medida de FFR_i , destacando-se que o pós-processamento das imagens de TCC foi feito em computadores-padrão do próprio hospital e com tempo de pós-processamento em torno de 10min. Com relação à *performance* diagnóstica, mesmo em tomógrafos de gerações anteriores, a FFR_{TC} foi superior à avaliação anatômica isolada tanto na observação de estenoses coronarianas como

Tabela 1 – Dados demográficos

Variáveis	n = 93
Idade, anos*	64 ± 11
Sexo masculino, n (%)	70 (75)
Hipertensão, n (%)	54 (58)
Dislipidemia, n (%)	45 (48)
Diabetes, n (%)	24 (26)
Tabagismo, n (%)	7 (8)
IMC, kg/m ² *	28 ± 4
FC, bpm*	58 ± 8

IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca. *média ± desvio padrão.

Tabela 2 – análise do FFRTC e FFRi

Por paciente	n = 93
Estenose ≥ 50%, n (%)	74 (80)
Estenose 50-69%, n (%)	48 (52)
Estenose ≥ 70%, n (%)	26 (28)
FFR _{TC} ≤ 0,8, n (%)	32 (34)
FFRi ≤ 0,8, n (%)	39 (42)
Por vaso	n = 152
Localização	
DA, n (%)	111 (73)
Cx, n (%)	26 (17)
CD, n (%)	16 (10)
Estenose ≥ 50%, n (%)	124 (82)
Estenose 50-69%, n (%)	95 (63)
Estenose ≥ 70%, n (%)	29 (19)
ALM, mm ² *	3,2 ± 1,6
Morfologia	
Calcificada, n (%)	16 (10)
Mista, n (%)	106 (70)
Não calcificada, n (%)	30 (20)
FFR _{TC} * FFR _{TC} ≤ 0,8, n (%)	0,88 ± 0,08 32 (21)
FFRi* FFRi ≤ 0,8, n (%)	0,86 ± 0,08 47 (31)

DAC: doença arterial coronariana; FFR: reserva fracionada de fluxo invasiva; FFR_{TC}: reserva fracionada de fluxo por tomografia; ALM: área luminal mínima. *média ± desvio padrão.

no cálculo da ALM, reduzindo significativamente o número de falso-positivos.

Em linha com o demonstrado por Rother et al.,¹¹ retrospectivamente em coorte com 71 pacientes e utilizando a mesma versão de *software* desse estudo (cFFR versão 3.0),¹¹ a FFR_{TC} apresentou considerável concordância com a medida de FFRi, com mínima superestimação. Esses resultados estão em desconcerto com versões anteriores desse mesmo

software (cFFR versão 1.4),¹⁶⁻¹⁹ em que uma subestimação foi descrita, e provavelmente reflete mudanças do algoritmo com a atualização do *software*.

Apesar de comparável com os três principais estudos multicêntricos até hoje publicados (DISCOVER-FLOW, DeFacto and NXT),⁸⁻¹⁰ há que se realçar que o limite de concordância do nosso estudo foi mais largo na análise de Bland-Altman (~0,20), que significa menor repetibilidade do método, em comparação com o observado por Rother et al.,¹¹ Como, na média, os pacientes do nosso estudo apresentaram uma FC média <60 bpm, o que reflete uma boa qualidade das imagens em geral, acreditamos que o desempenho superior daquele estudo pode ser explicado, em parte, pela utilização de um tomógrafo com resolução espacial 20% superior (0,3 vs. 0,24mm), além do uso de um moderno algoritmo de reconstrução (ADMIRE). Esses fatores podem ter levado a uma melhor detecção dos contornos coronarianos (linha central e lúmen) por aquele estudo, com consequente melhora dos resultados. Outra justificativa que não pode ser descartada seria a maior experiência do observador daquele centro com a nova versão de cFFR.

Com relação ao poder de discriminação de estenoses coronarianas com/sem limitação de fluxo, a FFR_{TC} foi superior em comparação com a avaliação isolada anatômica da TCC, tanto qualitativamente (classificação visual de DAC obstrutiva) quanto quantitativamente (ALM). Utilizando-se um ponto de corte de 0,85 para a FFR_{TC}, os VPN e VPP foram comparáveis com os de outras coortes que utilizaram esse *software*.¹⁶⁻¹⁹ Além disso, ressaltamos os seguintes aspectos: 1) a *performance* da FFR_{TC} foi melhor nos casos com lesões moderadas (50% a 69%); 2) a FFR_{TC} levou a uma redução de mais de 50% dos casos falso-positivos quando usada somente a avaliação anatômica de DAC grave (≥70%). Esses achados apresentam grande relevância na prática clínica, uma vez que lesões moderadas na TCC são relativamente frequentes e, muitas vezes, esses pacientes são encaminhados para exames adicionais.²⁰ De fato, a oportunidade de redução global de encaminhamento desnecessário para cateterismo pode ser ainda maior utilizando-se essa nova ferramenta de FFR_{TC}, uma vez que apenas 42% dos nossos pacientes apresentaram FFRi <0,8.

Por fim, destaca-se o rápido pós-processamento de imagens desse novo *software* com base em tecnologia de aprendizado de máquina (*deep learning*). Nos *softwares* pioneiros⁸⁻¹⁰ que utilizam algoritmos de dinâmica de fluidos, o cálculo da FFR_{TC} leva de 1 a 4h de processamento, e é realizado em supercomputadores localizados apenas em centros específicos dos EUA (sede na Califórnia), Londres e Tóquio. Além do elevado custo, no geral, isso demanda cerca de 24h para a obtenção dos resultados e necessidade de enviar imagens DICOM para fora de ambientes da instituição. Portanto, esse novo *software* poderá promover impacto real na prática clínica no cuidado do paciente com DAC.

Limitações

Trata-se de um estudo retrospectivo, unicêntrico, com uma população de estudo relativamente pequena e predominantemente apresentando DAC obstrutiva. Ao seguirmos as recomendações de aplicabilidade da ferramenta pelo fabricante, foram excluídos os pacientes com estenose

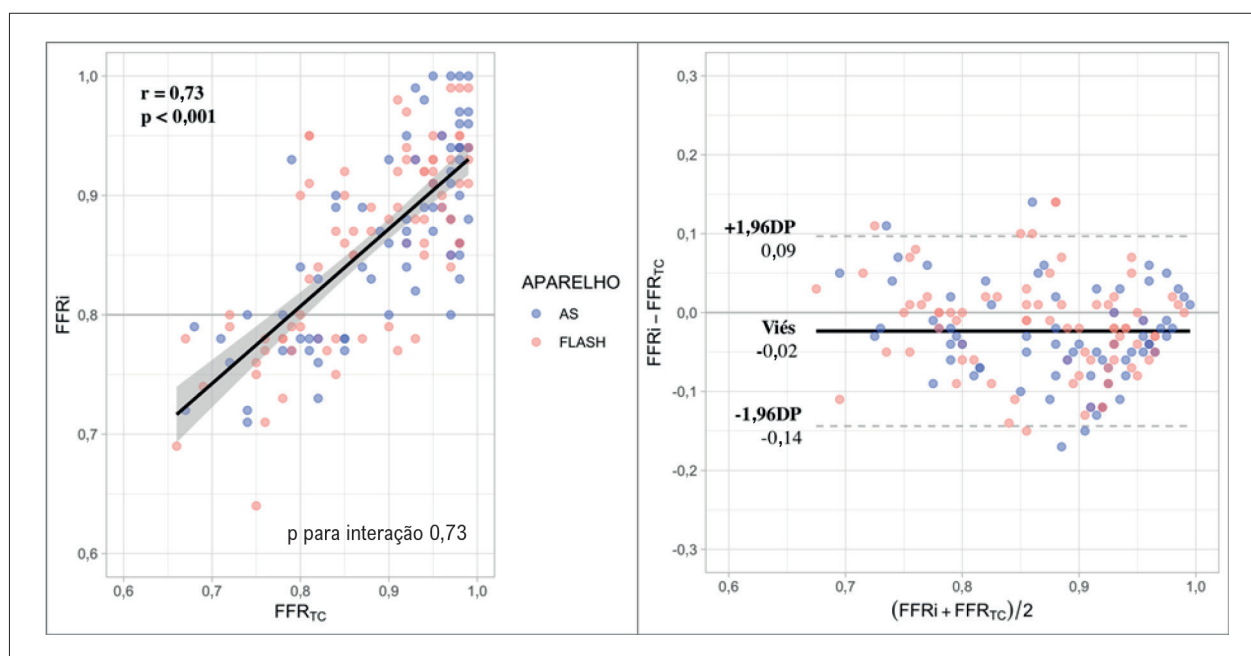


Figura 2 – Correlação (A) e concordância por análise de Bland-Altman (B) entre FFR_{TC} e FFR_i (análise por vaso): APARELHO: AS refere-se a tomógrafo de 128 cortes e FLASH, a tomógrafo de 256 cortes.

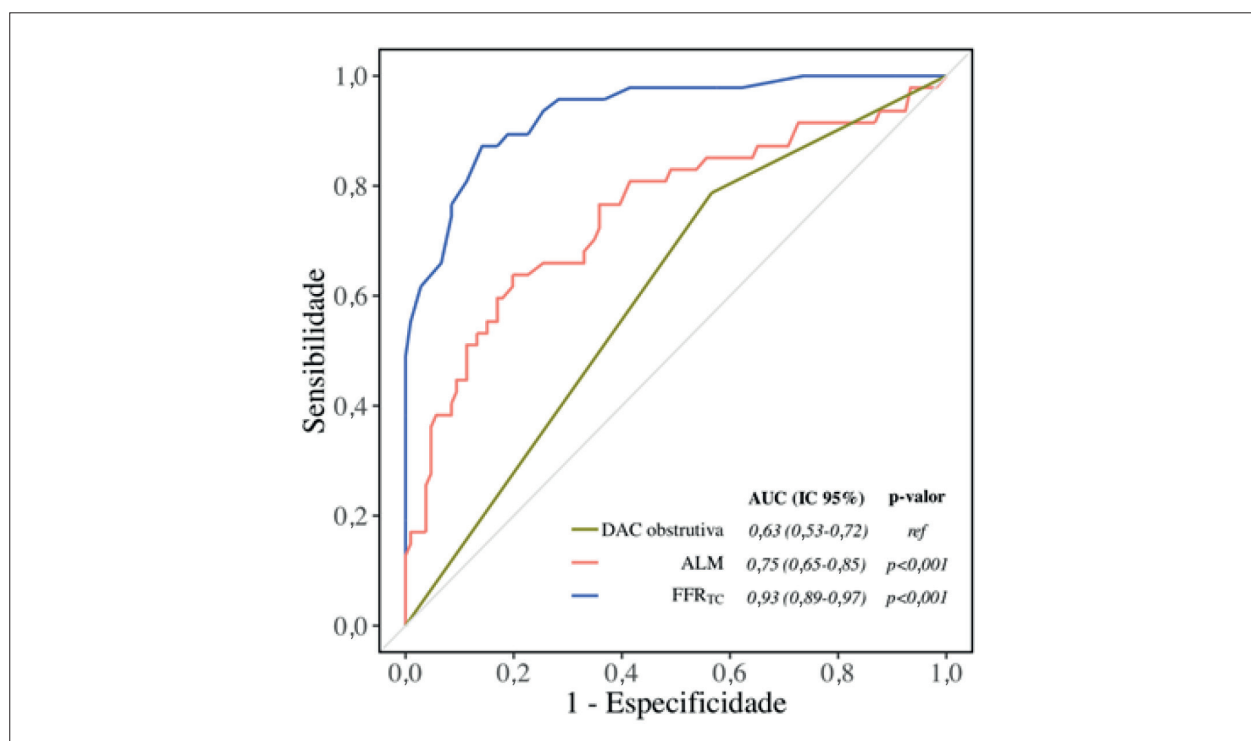


Figura 3 – Performance para o diagnóstico de lesão obstrutiva com limitação de fluxo (FFR_i < 0,8).

significativa em tronco de coronária esquerda, óstios de coronárias principais ou em bifurcações; oclusões arteriais crônicas; história prévia de cirurgia de revascularização ou implante de *stent*. Da mesma forma, pacientes com sintomas típicos eventualmente não foram submetidos a

exame funcional invasivo (FFR_i) por decisão clínica. Portanto, esse estudo deve ser interpretado com a devida atenção ao contexto clínico da população participante (DAC menos grave/complexa e/ou cenários clínicos de maior dúvida diagnóstica).

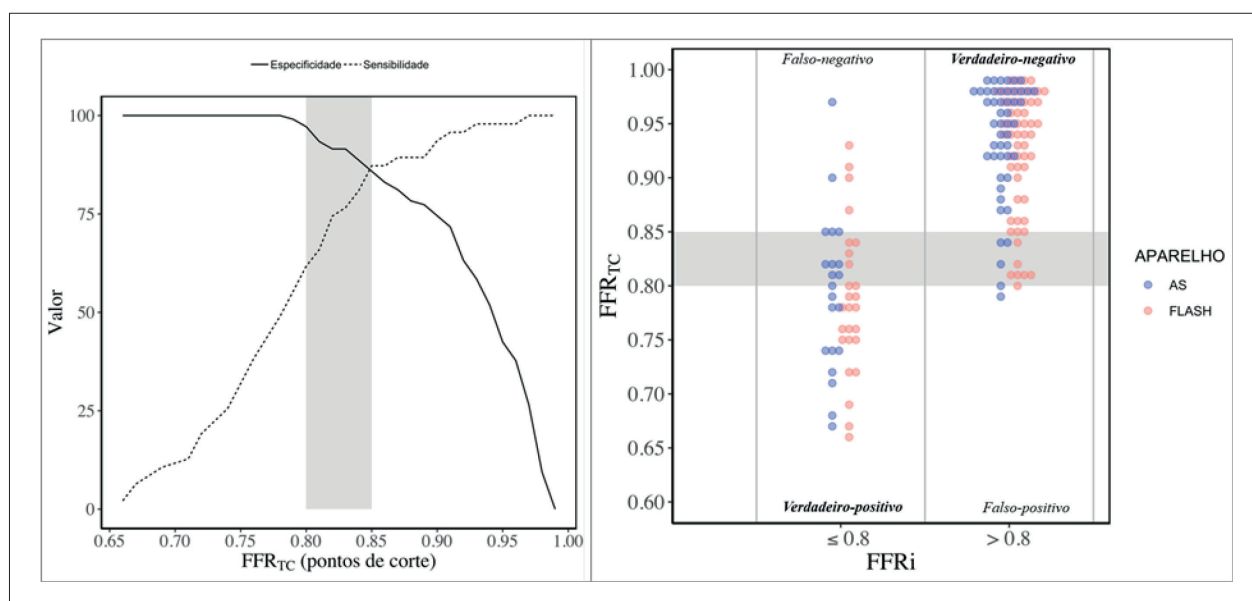


Figura 4 – Performance diagnóstica do valor de FFR_{TC} < 0,85.

APARELHO: AS refere-se ao tomógrafo de 128 cortes e FLASH, ao tomógrafo de 256 cortes.

Conclusão

Essa nova versão da FFR_{TC}, mesmo em tomógrafos de gerações anteriores, apresentou boa performance diagnóstica na detecção de lesões coronarianas obstrutivas com limitação de fluxo, com redução expressiva do número de falso-positivos, o que pode reduzir significativamente a quantidade de pacientes que realizam testes adicionais. A importância clínica desses achados precisa ser validada por estudos especificamente desenhados para avaliações de desfechos clínicos. Esse software apresenta tecnologia inovadora, utilizando aprendizado de máquina, o que possibilita maior acessibilidade, rápida execução e, potencialmente, redução de custos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Magalhães TA, Nomura CH, Ávila LFR, Parga Filho JR; Obtenção de dados: Moraes TC, Silva CFG, Paula CB, Torres RA, Magalhães TA; Análise e interpretação dos dados:

Assunção-Jr AN, Dantas Júnior RN, Parga Filho JR; Análise estatística: Assunção-Jr AN, Dantas Júnior RN; Redação do manuscrito: Moraes TC, Assunção-Jr AN, Dantas Júnior RN, Magalhães TA, Parga Filho JR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Moraes TC, Assunção-Jr AN, Dantas Júnior RN, Nomura CH, Ávila LFR, Parga Filho JR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(18):1929-1949. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.017.
2. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013; 34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.
3. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganyan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia Diretriz De Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(2 Suppl 2):1-59. doi:10.5935/abc.2014S004.
4. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FT, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988; 78(5 Pt 1):1157-66.
5. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden. *Circulation*. 2008; 117(10):1283-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963.
6. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van Veer M, Klauss Y, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009; 360(3):213-24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.

7. Nielsen LH, Ortnér N, Norgaard BL, Achenbach S, Leipsic J, Abdulla J, et al. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2014; 15(9):961-71. doi:10.1093/ehjci/jeu027.
8. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(12):1145-55. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043.
9. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Kocic BZ, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2012; 308(12):1237-45. doi:10.1001/2012.jama.11274.
10. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: Results from the prospective multicenter Discover-Flow (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(19):1989-97. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.066.
11. Röther J, Moshage M, Dey D, Schwemmer C, Trobs M, Blachutzik F, et al. Comparison of invasively measured FFR with FFR derived from coronary CT angiography for detection of lesion-specific ischemia: Results from a PC-based prototype algorithm. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018; 12(2):101-7. doi:10.1016/j.jcct.2018.01.012.
12. Abbata S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee Endorsed by the North America. *Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016; 10(6): 435-49.
13. Leipsic J, Co-Chair F, Abbata S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, et al. SCCT Guidelines SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014; 8(5):342-58. doi:10.1016/j.jcct.2014.07.003.
14. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3):837-45.
15. WJ Youden. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950: 32-5.
16. Renker M, Schoepf UJ, Wang R, Meinel FG, Rier JD, Bayer RRnd, et al. Comparison of diagnostic value of a novel noninvasive coronary computed tomography angiography method versus standard coronary angiography for assessing fractional flow reserve. *Am J Cardiol*. 2014; 114(9):1303-8. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.064.
17. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, Kono A, Dedic A, Chelu RC, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology*. 2015; 274(3):674-83. doi:10.1148/radiol.14140992.
18. Baumann S, Wang R, Schoepf UJ, Steinberg DH, Spearman JV, Bayer RR, et al. Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve correlated with invasive fractional flow reserve measurements – initial experience with a novel physician-driven algorithm. *Eur Radiol*. 2015; 25(4):1201-7. doi:10.1007/s00330-014-3482-5.
19. Wang R, Renker M, Schoepf UJ, Wichmann JL, Fuller S, Rier J, et al. Diagnostic value of quantitative stenosis predictors with coronary CT angiography compared to invasive fractional flow reserve. *Eur J Radiol*. 2015; 84(8):1509-15. doi:10.1016/j.ejrad.2015.05.010.
20. Hadamitzky M, Distler R, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(1):16-23. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.955351.



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

One-Stop Shop para Imagens Cardiovasculares Não Invasivas?

One-Stop Shop for Non-Invasive Cardiovascular Imagers?

Rodrigo Julio Cerci¹ e Afonso Akio Shiosaki^{2,3}

Quanta Diagnóstico por Imagem,¹ Curitiba, PR - Brasil

Centro Diagnóstico do Hospital Paraná,² Maringá, PR - Brasil

Ômega Diagnóstico,³ Londrina, PR - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Performance Diagnóstica da FFR por Angiotomografia de Coronárias através de Software Baseado em Inteligência Artificial

Nos últimos quinze anos, a angiotomografia coronariana (ATC) testemunhou rápidos avanços tecnológicos e científicos na detecção de doença arterial coronariana (DAC) anatômica, levando a uma melhora no atendimento ao paciente.¹ A avaliação visual da gravidade da estenose pela ATC tem alta sensibilidade e valor preditivo negativo quando comparada à angiografia invasiva, tornando-se um teste ideal para descartar DAC obstrutiva.² Com seu alto desempenho diagnóstico associado a um importante impacto prognóstico no tratamento da DAC, a ATC finalmente se estabeleceu como uma recomendação de Classe I em diretrizes internacionais (European Society of Cardiology – ESC).³

No entanto, a ATC é limitada por modesta especificidade diagnóstica e fornece apenas avaliação anatômica, o que não informa a significância hemodinâmica de lesões específicas.⁴ A ATC aliada à avaliação da perfusão miocárdica (CTP) por tomografia de estresse é uma modalidade precisa para determinar as repercussões do fluxo miocárdico regional na estenose coronariana, embora geralmente requeira aquisição adicional e ainda seja subutilizada.⁵ A reserva de fluxo fracionada por tomografia computadorizada (FFR-CT) é outra abordagem “fisiológica” de TC em que a dinâmica de fluidos computacional é aplicada a dados de ATC padrão e surgiu como uma ferramenta promissora para a avaliação funcional da estenose coronariana. O valor diagnóstico do FFR-CT realizado remotamente foi validado prospectivamente em vários grandes estudos multicêntricos, mas requer o uso de supercomputadores externos, o que pode ser demorado e caro, limitando sua ampla utilidade clínica.⁶⁻⁸

O artigo de Morais et al.⁹ apresentou dados de 93 pacientes submetidos à ATC em scanners de diferentes gerações, aplicando uma técnica FFR-CT que pode ser realizada no

local e em tempo real, utilizando ferramentas de inteligência artificial em um software protótipo que roda em um estação de trabalho padrão. Essa ferramenta abrevia a necessidade de supercomputadores para realizar cálculos de reserva de fluxo coronariano que geralmente levam até 48 horas, juntamente com um custo adicional para a análise funcional coronariana que atualmente é realizada por um software externo exclusivo, impedindo o acesso universal a todos os pacientes que poderiam se beneficiar com essa tecnologia. Ao contrário do FFR-CT externo, o FFR-CT interno estima a reserva de fluxo coronário por um algoritmo de aprendizado profundo baseado em mapas anatômicos das artérias coronárias, bem como grau de estenose.¹⁰

Embora limitado pelo viés de referência de uma análise relativamente pequena, unicêntrica e retrospectiva, os autores devem ser parabenizados por reproduzir resultados semelhantes quando comparados a estudos maiores de FFR-CT externo. Isso significa que se podem esperar os mesmos resultados, bem como as mesmas limitações para o FFR-CT no local. Deve-se notar que os dados são consistentes com os achados de vários estudos nos quais, comparados à ATC e ao SPECT, a FFR-CT tem acurácia diagnóstica superior na discriminação de isquemia (AUC = 0,93).^{6,7,11-13}

Para aplicação de rotina, no entanto, os médicos devem ter em mente que o ponto de corte da FFR-CT de <0,80 derivou uma taxa de falsos negativos de 12%, enquanto um ponto de corte de <0,85 derivou apenas 6% de falsos negativos e pode ser mais conservador e de abordagem mais segura para o uso da FFR-CT como porta para uma angiografia invasiva.

Infelizmente, a FFR-CT não é para todos os pacientes, pois a avaliação da patência do *stent* ou do enxerto ainda não foi validada. Além disso, lesões pesadas calcificadas, ostiais e bifurcadas permanecem um desafio. Outro obstáculo importante é a qualidade da imagem, que precisa estar livre de artefatos de movimento e para ser processada, deixando uma taxa de rejeição variável, mas significativa, de 3 a 20%.^{13,14}

No entanto, a possibilidade de uma FFR-CT no local tem sido o sonho dos imageadores cardiovasculares, integrando dados anatômicos e fisiológicos em um único conjunto de dados de aquisição (*one-stop shop*), aumentando a resolução do teste de forma democrática, com muito menos tempo de análise e custos em comparação com a FFR-CT externa. O artigo de Morais et al.⁹ nos aproxima do “sonho que se torna realidade”.

Palavras-chave

Tomografia Coronariana; Doença Arterial Coronariana; Perfusão Miocárdica; Doenças Cardiovasculares/diagnóstico por imagem; Diagnóstico por Imagem/tendências.

Correspondência: Rodrigo Julio Cerci •

Quanta Diagnóstico por Imagem -Rua Almirante Tamandaré, 1000.

CEP 80045-170, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: rodrigo@quantamn.com.br, rjcerce@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210245>

Referências

1. Investigators S-H, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. Sep 6 2018;379(10):924-933. doi:10.1056/NEJMoa1805971
2. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-zaadeh A, Nimuna H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. Nov 27 2008;359(22):2324-36. doi:10.1056/NEJMoa0806576
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. 2019;European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
4. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Millet N, Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. Dec 16 2008;52(25):2135-44. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.058
5. Magalhaes TA, Cury RC, Cerci RJ, Parga Filho R, Gottlieb J, Nacaf MS, et al. Evaluation of Myocardial Perfusion by Computed Tomography - Principles, Technical Background and Recommendations. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):758-767. doi:10.5935/abc.20190217
6. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. Apr 1 2014;63(12):1145-55. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043
7. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman D, Koo B-K, Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. Sep 26 2012;308(12):1237-45. doi:10.1001/2012.jama.11274
8. Tesche C, De Cecco CN, Albrecht MH, Bouer MJ, Savage BH, Paemelit JT, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology*. Oct 2017;285(1):17-33. doi:10.1148/radiol.2017162641
9. Morais, TC, Assunção-Jr AN, Dantas Júnior RN, Silva CFG, Paula CB, Torres RA, et al. Diagnostic Performance of a Machine Learning-Based CT-Derived FFR in Detecting Flow-Limiting Stenosis. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(6):1091-1098.
10. Itu L, Rapaka S, Passerini T, Georges AB, Schwemmer C, Schoebinger M, et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *J Appl Physiol* (1985). Jul 1 2016;121(1):42-52. doi:10.1152/japplphysiol.00752.2015
11. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, Kono A, Dedic A, Chelu R, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology*. Mar 2015;274(3):674-83. doi:10.1148/radiol.14140992
12. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Raijmakers DC, Underwood SR, van der Ven, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. Jan 22 2019;73(2):161-173. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.056
13. Prazeres CEE, Salvatti NB, de Carvalho HdSM, et al. Fractional Flow Reserve by Tomography Diagnostic Performance in the Detection of Coronary Stenoses Hemodynamically Significant. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Imagem cardiovascular*. 2020;33(3)doi:10.5935/2318-8219.20200037
14. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Norgaard BL, Berman DS, Raff G, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *Eur Heart J*. Nov 1 2018;39(41):3701-3711. doi:10.1093/eurheartj/ehy530



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

Intervenção Coronariana Percutânea em Lesões não Protegidas de Tronco

Percutaneous Coronary Intervention in Unprotected Left Main Coronary Artery Lesions

Douglas dos Santos Grion,¹ Debora Carvalho Grion,² Igor Veiga Silverio,¹ Leonardo Shingu de Oliveira,¹ Isabela Faria Larini,¹ Anna Victória Martins,¹ Juliana Moreira,¹ Marianne Machado,¹ Lissa Shizue Tateiwa Niekawa,¹ Adriana dos Santos Grion,³ Cintia Magalhães Carvalho Grion¹ 

Universidade Estadual de Londrina,¹ Londrina, PR - Brasil

Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ - Brasil

Hospital Evangélico de Londrina,³ Londrina, PR - Brasil

Resumo

Fundamento: O advento dos *stents* farmacológicos permitiu que a intervenção coronariana percutânea apresentasse resultados seguros nas lesões de tronco da artéria coronária esquerda.

Objetivos: Analisar os resultados do tratamento percutâneo da lesão não protegida de tronco da artéria coronária com a utilização de ultrassom intravascular.

Métodos: Estudo de série de casos consecutivos realizado no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018. Coletaram-se dados clínicos dos pacientes, assim como escores prognósticos e dados da lesão coronariana. Considerou-se de sucesso a lesão residual menor que 50% à angiografia e a área mínima da luz maior que 6 mm² ao ultrassom intravascular. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Analisaram-se 107 casos. A lesão multiarterial foi predominante, sendo com maior frequência (39,25%) encontradas lesões em três vasos além do tronco coronariano. O escore SYNTAX apresentou média de 46,80 (DP: 22,95), e 70 (65,42%) pacientes tiveram escore SYNTAX acima de 32 pontos. Considerou-se sucesso angiográfico da intervenção percutânea em 106 (99,06%) pacientes. A taxa geral de evento maior cardíaco e cerebrovascular no desfecho hospitalar foi 6,54%, sendo semelhante nos pacientes com escore SYNTAX ≤ 32 (8,10%) e ≥ 33 (5,71%; $p = 0,68$).

Conclusões: A intervenção percutânea em casos de lesão não protegida de tronco coronariano foi realizada com segurança e apresentou ótimos resultados. Atingiu-se alto sucesso angiográfico de tratamento guiado pelo ultrassom intravascular. A taxa de eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores foi semelhante entre os pacientes de menor e de maior risco.

Palavras-chave: Intervenção Coronária Percutânea/métodos; Doença da Artéria Coronariana; Reperusão Miocárdica; Angioplastia Coronária com Balão; Stents Farmacológicos/tendências; Ultrassonografia de Intervenção/métodos.

Abstract

Background: The advent of drug-eluting stents allowed the percutaneous coronary intervention to present safe results in lesions in the left main coronary artery.

Objectives: To analyze the results of the percutaneous treatment of unprotected left main coronary artery lesion with the use of intravascular ultrasound.

Methods: Study of consecutive case series carried out from January 2010 to December 2018. Clinical data were collected from patients as well as prognostic scores and data on coronary lesion. Low-grade residual lesion (less than 50%) on angiography and minimum luminal area greater than 6 mm² on intravascular ultrasound were considered successful. The adopted significance level was 5%.

Results: 107 cases were analyzed. The multivessel lesion was predominant, with most (39.25%) of the lesions being found in three vessels in addition to the left main coronary artery. The SYNTAX score had a mean of 46.80 (SD: 22.95), and 70 (65.42%) patients had a SYNTAX score above 32 points. Angiographic success of percutaneous intervention was considered in 106 (99.06%) patients. The overall rate of major cardiac and cerebrovascular events in the hospital outcome was 6.54%, being similar in patients with SYNTAX score ≤ 32 (8.10%) and ≥ 33 (5.71%; $p = 0.68$).

Correspondência: Cintia Magalhães Carvalho Grion •

Universidade Estadual de Londrina - Rua Robert Koch 60. CEP 86038-350, Vila Operária, Londrina, PR - Brasil

E-mail: cintiagrion@hotmail.com

Artigo recebido em 21/09/2019, revisado em 04/01/2020, aceito em 06/05/2020.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190653>

Conclusions: Percutaneous intervention in cases of unprotected left main coronary artery lesion was safely performed and presented excellent results. Considerable angiographic success of treatment guided by intravascular ultrasound was achieved. The rate of major cardiac and cerebrovascular events was similar between patients at low and high risks.

Keywords: Percutaneous Coronary Intervention/methods; Coronary Artery Diseases; Myocardial Reperfusion; Drug-Eluting Stents/trends; Ultrasonography, Interventional/methods.

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

Introdução

O tratamento das lesões de tronco de artéria coronária esquerda que não estão protegidas por circulação colateral ou *bypass* coronariano permanece um grande desafio para a cardiologia intervencionista atual. O tronco da artéria coronária esquerda irriga grande parte do ventrículo esquerdo em indivíduos com dominância anatômica direita e praticamente a totalidade desse ventrículo na dominância esquerda. Sendo assim, qualquer evento adverso nessa área resulta em alto risco de morbimortalidade.¹ Dessa forma, o tratamento clínico pode não ser a melhor opção, e a cirurgia de revascularização miocárdica ainda é a forma mais indicada de tratamento desses pacientes.^{2,3} Em contrapartida, o avanço tecnológico e o advento dos *stents* farmacológicos permitiu que, em casos selecionados, a intervenção coronariana percutânea pudesse apresentar resultados seguros nas lesões de tronco da artéria coronária esquerda.⁴⁻⁶

Essa forma de apresentação e de tratamento representa 1% das intervenções coronarianas percutâneas nas síndromes coronarianas agudas, sendo metade em casos de infarto agudo do miocárdio e 70% com envolvimento distal do tronco da artéria coronária esquerda.^{7,8} Todas as formas possíveis de otimização da busca de melhor resultado na intervenção coronariana percutânea devem estar disponíveis. O uso de ultrassom intravascular é recomendado pois auxilia no implante ótimo do *stent* e pode ter impacto na redução de mortalidade.^{9,10}

Estudo recente demonstrou não inferioridade ao comparar o tratamento cirúrgico com a angioplastia coronariana com implante de *stent* farmacológico em lesões de artéria coronariana esquerda. A intervenção coronariana percutânea foi relatada como uma alternativa viável e segura à cirurgia de revascularização do miocárdio e pode ser utilizada na prática clínica diária em pacientes selecionados.¹¹ Resultados a longo prazo confirmam que, em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda de baixa a moderada complexidade, a angioplastia tem segurança e eficácia comparável à cirurgia a longo prazo e, consequentemente, constitui uma alternativa válida nesse grupo de pacientes.¹²

A intervenção coronária percutânea vem sendo cada vez mais utilizada para a revascularização de pacientes com lesões não protegidas de tronco da artéria coronária, e o uso do ultrassom intravascular é descrito com frequência cada vez maior, porém ainda sendo considerado uma recomendação e realizado em uma parcela dos pacientes tratados.¹³ O objetivo do presente estudo foi analisar os resultados do tratamento percutâneo da lesão não protegida de tronco da artéria coronária com a utilização de ultrassom intravascular.

Métodos

Estudo de série de casos realizado no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação Evangélica Beneficente de Londrina, conforme o Parecer nº 2.149.472 de 30 de junho de 2017, CAAE Nº 68385917.0.0000.5696.

Realizou-se o estudo em um laboratório de hemodinâmica de um hospital privado de caráter filantrópico. É um hospital geral de alta complexidade, com 269 leitos, referência no atendimento de urgência e emergência. O laboratório de hemodinâmica dispõe de atendimento contínuo aos pacientes em regime de plantão com equipe de enfermagem e funcionários dimensionada segundo regulamentação nacional vigente. Utilizaram-se *stents* farmacológicos embebidos em sirolimus, everolimus ou biolimus e equipamento de cardiologia intervencionista da marca GE®, e estavam disponíveis exames de ultrassom intravascular das marcas Philips Volcano® e Boston®. Todos os procedimentos do estudo foram guiados por ultrassom intravascular e efetuados pelo primeiro autor deste artigo, por se tratar de hemodinamista experiente e capacitado para o tratamento dessas lesões coronarianas.

Executou-se amostragem de conveniência dos pacientes adultos submetidos a angioplastia coronariana percutânea por lesão não protegida de tronco coronariano em caráter eletivo de forma consecutiva no período do estudo.

As lesões coronarianas consideradas para indicação da angioplastia coronariana percutânea foram os diagnósticos de angina estável, angina instável, isquemia silenciosa ou infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST. Todos os pacientes deveriam ter o diagnóstico recente de estenose não protegida de mais de 50% do diâmetro da artéria coronariana esquerda principal, estimada visualmente, e serem considerados candidatos a procedimento de revascularização do miocárdio. Sucesso da intervenção percutânea foi considerado lesão residual menor que 50% à angiografia e área mínima da luz maior que 6 mm² ao ultrassom intravascular.

Os dados gerais coletados foram: idade, sexo, datas de internação e de desfecho no hospital, datas de admissão e desfecho na unidade de terapia intensiva (UTI), diagnóstico de admissão hospitalar, presença de doenças crônicas, escore prognóstico Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3)¹⁴ na admissão da UTI e escore SYNTAX derivado do estudo "SYNERgy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery".¹⁵ Os dados coletados dos procedimentos de angiográficos foram: número de lesões arteriais detectadas, número de vasos tratados e número de *stents* implantados. Anotaram-se todas as complicações ocorridas no período de acompanhamento intra-hospitalar.

Os eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores considerados foram: infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e morte. Acidente vascular encefálico foi definido como déficit neurológico agudo com duração maior que 24 horas. Infarto do miocárdio tipo I, não relacionado ao procedimento, foi definido como elevação de troponina acima do percentil 99 associada a pelo um dos seguintes: sintomas de isquemia aguda do miocárdio, novas alterações isquêmicas no eletrocardiograma, desenvolvimento de ondas Q patológicas ou evidência de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade regional de movimento de parede em exame de imagem consistente com etiologia isquêmica.

Definiu-se infarto do miocárdio relacionado ao procedimento como elevação dos níveis de troponina maior que cinco vezes acima do percentil 99 até 48 horas após a intervenção percutânea em pacientes com valores basais normais. Em pacientes com valores elevados de troponina antes do procedimento, deve haver elevação acima de 20% do valor basal e o valor absoluto pós-procedimento deve ser pelo menos cinco vezes acima do percentil 99. Além disso, um dos seguintes elementos deve estar presente: novas alterações isquêmicas no eletrocardiograma, desenvolvimento de ondas Q patológicas, evidência de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade regional de movimento de parede em exame de imagem consistente com etiologia isquêmica ou achados angiográficos consistentes com complicação que limita fluxo coronariano (dissecção coronariana, oclusão de artéria epicárdica ou ramo lateral, limitação de fluxo de colateral ou embolização distal).¹⁶

Dividiram-se os pacientes em dois grupos de acordo com o escore SYNTAX para comparação das características clínicas e dos desfechos principais do estudo. O grupo com escore SYNTAX ≤ 32 foi considerado de risco baixo ou intermediário e o grupo com escore ≥ 33 de risco alto para ocorrência de eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores.

As fontes utilizadas para a coleta de dados foram o prontuário do paciente e o banco de dados eletrônico do hospital. Coletaram-se os dados por todo o período de permanência hospitalar. Como desfecho principal, consideraram-se os eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores até a saída hospitalar.

Análise estatística

Os dados foram analisados no programa MedCalc Statistical Software versão 15.2.2 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). O nível de significância adotado foi de 5% e o intervalo de confiança de 95%.

Na estatística descritiva, as variáveis quantitativas contínuas foram descritas após ser avaliada a aderência à distribuição normal pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Para a variável com aproximação à distribuição normal, calcularam-se a média e o desvio padrão (DP) e, caso contrário, a mediana e os intervalos interquartílicos (ITQ) (percentil 25 e percentil 75). Descreveram-se as variáveis categóricas em frequência absoluta e relativa (%).

Na estatística analítica, compararam-se as variáveis categóricas pelo teste exato de Fisher. Para a comparação de dois grupos de variáveis contínuas com amostras

independentes, utilizou-se o teste de t de Student para as variáveis com distribuição normal. Para casos cuja distribuição não foi normal, aplicou-se o teste de Mann-Whitney. A mortalidade hospitalar foi descrita como frequência.

Resultados

Realizou-se a angioplastia de coronariana percutânea por lesão de tronco de artéria coronariana em 107 pacientes no período do estudo, e não houve exclusão de pacientes (Tabela 1). A maior parte dos pacientes apresentava idade maior que 60 anos (75,00%) na entrada do estudo, sendo o sexo masculino o mais frequente (72,89%). O exame de ecocardiografia foi realizado em 57 pacientes, e a fração de ejeção média foi de 53,74% (DP: 10,90).

A lesão única acometendo somente o tronco de coronária esquerda ocorreu em um paciente. A lesão multiarterial foi predominante na amostra, e com maior frequência (39,25%) foram encontradas lesões em três vasos além do tronco coronariano. As artérias mais frequentemente envolvidas além do tronco coronariano foram 91 (85,04%) casos de artéria descendente anterior, 83 (77,57%) de artéria circunflexa, 50 (46,72%) de artéria coronária direita, 28 (26,26%) de artéria marginal, 24 (22,42%) de artéria diagonal, 16 (14,95%) de artéria descendente posterior e 9 (8,41%) de artéria ventricular posterior. O escore SYNTAX apresentou média de 46,80 (DP: 22,95), e 70 (65,42%) pacientes apresentaram escore SYNTAX acima de 33 pontos (Tabela 2).

Considerou-se sucesso angiográfico da intervenção percutânea pelo ultrassom intravascular em 106 (99,06%) pacientes. Em cada procedimento, foram tratadas em média 4,4 (DP: 2,4) lesões e implantados em média 3,9 (DP: 2,3) stents. Utilizou-se o ultrassom intravascular em todos os pacientes. A média do lúmen do tronco coronariano medido pelo ultrassom intravascular foi de 4,52 mm² (DP: 1,05) antes do procedimento de angioplastia, e essa média aumentou para 15,39 mm² (DP: 3,15) após intervenção percutânea. Em 51 (47,66%) casos, optou-se por realizar procedimentos de forma estadiada. Nesses casos, realizaram-se entre dois e quatro procedimentos para completar o tratamento de todas as lesões coronarianas.

Complicações durante o procedimento ocorreram em 13 pacientes (14,95%), dos quais, 9 apresentaram hematoma em local de punção, sem necessidade de transfusão sanguínea ou intervenção cirúrgica. Dois pacientes tiveram pneumonia hospitalar, um paciente apresentou edema agudo de pulmão e um paciente teve perfuração de artéria coronariana. Neste último caso, realizou-se pericardiocentese de alívio, e o paciente foi encaminhado para drenagem cirúrgica por janela pericárdica. Houve cinco (4,67%) casos de infarto do miocárdio pós-procedimento, sendo todos os casos de infarto relacionados ao procedimento percutâneo, e duas mortes, e não houve acidente vascular encefálico após o procedimento percutâneo durante o período intra-hospitalar de acompanhamento. A frequência de evento maior cardíaco e cerebrovascular no desfecho hospitalar foi 6,54%. Os pacientes permaneceram por tempo mediano de dois dias (ITQ: 1,0 – 5,5 dias) na UTI e quatro dias (ITQ: 2,5 – 7,0 dias) no hospital (Tabela 3).

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes

Variável	N	%
Idade, anos (média-DP)	69,05	10,61
Sexo masculino	78,00	72,89
Fração de ejeção (média-DP)	53,74	10,90
Diabetes <i>mellitus</i>	61,00	57,01
Hipertensão arterial	90,00	84,11
Hipercolesterolemia	83,00	77,57
Angioplastia prévia	41,00	38,32
IAM prévio	5,00	4,67
Hipotireoidismo	8,00	7,47
Câncer	6,00	5,60
Doença renal crônica dialítica	2,00	1,87
Outras doenças crônicas	3,00	2,80
SAPS 3 (média-DP)	34,78	7,30
Lesão de TCE (%) (média-DP)	65,07	11,76
Lesão distal TCE	53,00	49,53
Número de vasos doentes		
TCE	1,00	0,93
TCE + 1 vaso	28,00	26,17
TCE + 2 vasos	36,00	33,64
TCE + 3 ou mais vasos	42,00	39,25
Escore SYNTAX (média-DP)	46,80	22,95
Número de <i>stents</i> (média-DP)	3,90	2,33

DP: desvio padrão; IAM: infarto agudo do miocárdio; SAPS: simplified acute physiology score; TCE: tronco de coronária esquerda.

Tabela 2 – Comparação dos grupos de pacientes de acordo com o escore SYNTAX

Variável	SYNTAX ≤ 32 N = 37	SYNTAX ≥ 33 N = 70	Valor de p
Idade, anos (média-DP)	70,24 (9,79)	68,42 (11,04)	0,40
Sexo masculino N (%)	24,00 (64,86)	54,00 (77,14)	0,25
Fração de ejeção (média-DP)	51,23 (9,21)	55,33 (11,71)	0,18
Diabetes <i>mellitus</i> N (%)	20,00 (54,05)	41,00 (58,57)	0,68
Hipertensão arterial N (%)	33,00 (89,19)	57,00 (81,43)	0,40
Hipercolesterolemia N (%)	29,00 (78,38)	54,00 (77,14)	0,54
Angioplastia prévia N (%)	33,00 (89,19)	22,00 (31,43)	0,05
IAM prévio N (%)	2,00 (5,41)	3,00 (4,29)	0,56
SAPS 3 (média-DP)	35,05 (7,34)	34,64 (7,33)	0,78
Lesão de TCE (%) (média-DP)	65,73 (8,20)	64,69 (13,54)	0,74
Lesão distal TCE	18,00 (48,64)	35,00 (50,00)	0,50
Tempo de UTI, dias (mediana-ITQ)	2,00 (1,00 - 4,50)	2,00 (1,50 - 5,00)	0,33
Tempo de hospital, dias (mediana-ITQ)	4,00 (2,50 - 6,50)	3,50 (2,50 - 7,00)	0,87
Evento maior cardíaco e cerebrovascular N (%)	3,00 (8,10)	4,00 (5,71)	0,68
Mortalidade hospitalar N (%)	0 (0,00)	2,00 (2,82)	0,54

DP: desvio padrão; IAM: infarto agudo do miocárdio; SAPS: simplified acute physiology score; TCE: tronco de coronária esquerda; UTI: unidade de terapia intensiva.

Tabela 3 – Tempo de permanência e desfechos dos pacientes

Variável	N	%
Tempo de UTI, dias (mediana-ITQ)	2	1,00 – 5,50
Tempo de hospital, dias (mediana-ITQ)	4	2,50 – 7,00
Evento maior cardíaco e cerebrovascular	7	6,54
Mortalidade hospitalar	2	1,87

UTI: unidade de terapia intensiva; ITQ: intervalo interquartilico.

Ao comparar os pacientes de acordo com o escore SYNTAX, não se observou diferença nas características clínicas ou desfechos relevantes entre o grupo de pacientes com escore elevado e aqueles com escore baixo ou intermediário. As duas mortes relatadas na amostra ocorreram nos pacientes do grupo de escore SYNTAX elevado (Tabela 2). Em um dos casos, a morte foi atribuída a tromboembolismo pulmonar maciço imediatamente após o procedimento de angioplastia percutânea, e o segundo caso foi considerado oclusão coronariana aguda durante o procedimento.

Discussão

No presente estudo, é relatada experiência com a realização de intervenção percutânea para tratamento de lesão não protegida de tronco coronariano guiada por ultrassom intravascular. Nesse relato de grande número de casos, o procedimento de angioplastia como escolha para tratamento dessas lesões coronarianas complexas mostrou-se seguro com elevado sucesso angiográfico, inclusive para o grupo de pacientes considerado de alto risco.

A otimização da intervenção percutânea com o uso de ultrassom intravascular representa um avanço tecnológico que mudou a prática da cardiologia intervencionista. Além disso, o uso de estratificação de risco pelo escore SYNTAX residual pode ser útil para identificar pacientes que se beneficiam da opção pela intervenção percutânea.¹⁷ É objetivo do hemodinamicista atingir expansão ótima do *stent* para minimizar o risco de trombose do *stent* e reestenose. O uso do ultrassom intravascular é componente importante para o sucesso do procedimento.¹⁸ Na experiência relatada no presente estudo, utilizou-se o exame de ultrassom intravascular em todos os pacientes para melhor estudo das lesões e avaliação do sucesso angiográfico após o procedimento.

Até pouco tempo, os principais estudos avaliando o uso da intervenção percutânea em lesões não protegidas eram o SYNTAX¹⁹ e o PRECOMBAT.² O desfecho combinado de eventos maiores cardíacos e cerebrovasculares foi semelhante no estudo SYNTAX comparando a intervenção percutânea (36,9%) e a cirurgia de revascularização (31,0%, $p = 0,12$), assim como a mortalidade de todas as causas. A necessidade de revascularização foi mais frequente nos pacientes alocados para intervenção percutânea, e o acidente vascular encefálico foi mais frequente nos pacientes alocados para cirurgia de revascularização. O estudo PRECOMBAT² confirmou esses resultados e descreveu maior frequência de isquemia relacionada ao vaso revascularizado no grupo intervenção percutânea. Ambos estudos relatam

maior benefício da intervenção percutânea para pacientes com escore SYNTAX ≤ 32 .

Mais recentemente outros dois grandes estudos trouxeram novas evidências sobre o assunto.^{20,21} Ambos foram estudos de não inferioridade comparando intervenção percutânea e cirurgia de revascularização para tratar lesão não protegida de tronco coronariano. O estudo EXCEL, que incluiu 1.905 pacientes com lesão de tronco coronariano e risco baixo ou intermediário pelo escore SYNTAX, mostrou não inferioridade da intervenção percutânea comparada à cirurgia de revascularização em todos os desfechos em um período de seguimento de três anos.²⁰ Esse estudo demonstrou que a trombose do *stent* foi menos frequente do que a oclusão do enxerto coronariano. No seguimento de cinco anos do estudo EXCEL, a frequência de eventos maiores permaneceu semelhante entre os grupos.²² Em contrapartida, o estudo NOBLE, que analisou 1.201 pacientes, sugere superioridade da cirurgia aos cinco anos pela necessidade mais frequente de revascularização no grupo da intervenção percutânea.²¹ Em ambos estudos, a mortalidade aos três ou cinco anos não diferiu entre os dois procedimentos. Os aparentes resultados contraditórios desses dois estudos provavelmente se devem a diferenças dos desfechos primários e de definição de infarto do miocárdio não relacionado ao procedimento entre os estudos. O estudo EXCEL selecionou como desfecho combinado a taxa de mortalidade de todas as causas, o acidente vascular encefálico e o infarto agudo do miocárdio, enquanto o estudo NOBLE ampliou esse desfecho combinado adicionando a necessidade de nova revascularização. No presente estudo, o desfecho combinado assemelha-se ao estudo EXCEL e a baixa taxa de sua ocorrência é concordante com os resultados dos grandes estudos relatados.

Recente metanálise²³ incluindo esses grandes estudos sugere que pacientes com lesão não protegida de tronco coronariano submetidos à intervenção percutânea apresentam taxas de ocorrência de acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e morte semelhantes aos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização em cinco anos de acompanhamento. Os *stents* farmacológicos mostraram resultados superiores comparados aos *stents* não farmacológicos, e estes últimos não podem mais ser considerados padrão ouro de segurança nas intervenções percutâneas.²⁴ O uso de *stents* farmacológicos de nova geração está associado à menor frequência de complicações pós-procedimento, incluindo a trombose do *stent*.²⁵

O primeiro caso sobre tratamento de lesão de tronco não protegida por intervenção percutânea descrito no Brasil foi o tratamento de um paciente com angina estável

Artigo Original

e sem contraindicação para cirurgia, no qual se optou por intervenção percutânea realizada com *stent* farmacológico de primeira geração e com bons resultados a curto prazo.²⁶ Outros autores latino-americanos descrevem bons resultados em relatos de casos ou estudos com amostras pequenas de pacientes com escore SYNTAX de baixo ou médio risco.²⁷⁻²⁹ Costantini et al.³⁰ descrevem experiência com 142 pacientes, incluindo 63 casos com SYNTAX de alto risco e com uso de ultrassom intravascular em grande parte dos casos. Os autores apresentaram 81,0% de sucesso avaliado por ultrassom e taxa de mortalidade hospitalar de 1,4%, resultados semelhantes aos encontrados na amostra do presente estudo.

No presente estudo, observou-se alto valor do escore SYNTAX médio de 46,80 comparado aos relatos de literatura. O estudo SYNTAX³¹ descreveu média de 29 e 30 entre os grupos, o estudo EXCEL estudou pacientes de baixo e médio risco e apresentou média do escore de 20,²⁰ e o estudo NOBLE descreveu média do escore de 22 entre os grupos.²¹ Dessa forma, é possível inferir que nossos casos apresentam alta complexidade anatômica das lesões coronarianas.

Descrevemos a realização de intervenção percutânea mesmo nos pacientes com escore SYNTAX elevado, com resultados semelhantes aos encontrados em pacientes com risco baixo ou intermediário. Intuitivamente, pacientes com escore SYNTAX acima de 32 deveriam se beneficiar da opção por cirurgia de revascularização, porém esse escore não inclui variáveis clínicas que podem ter grande impacto nos desfechos mensurados. Provavelmente o EuroSCORE tenha melhor desempenho como preditor desses eventos. Outra explicação possível para os resultados semelhantes entre os grupos estudados pode ser a realização de revascularização completa das lesões coronarianas nos pacientes estudados, reduzindo as chances de eventos maiores pós-procedimento. De modo semelhante, outros autores em estudo de centro único não encontraram aumento de mortalidade ou reestenose após três anos de acompanhamento da intervenção percutânea, comparando pacientes com escore SYNTAX baixo-moderado e elevado.³² O risco aumentado de revascularização da lesão culpada em intervenções percutâneas encontrado nos estudos SYNTAX e PRECOMBAT não foi reproduzido nos estudos mais recentes EXCEL e NOBLE.

Na prática clínica, os pacientes com lesão não protegida de tronco coronariano geralmente apresentam maior frequência de comorbidades e piores desfechos quando comparados aos pacientes estudados em grandes ensaios clínicos. Os modelos de predição são ferramentas úteis para auxiliar no planejamento terapêutico dessas lesões coronarianas complexas e otimizar o desfecho dos pacientes pela medicina individualizada. A combinação do escore SYNTAX e do EuroSCORE possivelmente melhora a predição de desfecho na indicação de intervenção percutânea para lesões não protegidas de tronco coronariano.³³

Estudos desse tipo apresentam informações que ampliam as indicações de intervenções percutâneas para pacientes

selecionados. O perfil periprocedimento de curto tempo de hospitalização, baixas taxas de infecção, baixa necessidade de transfusão sanguínea e custo-efetividade faz a intervenção percutânea muito atrativa. As decisões sobre escolha do procedimento de tratamento devem ser feitas por um time de especialistas considerando características individuais de cada paciente, comorbidades, expectativa de vida, extensão da doença, anatomia angiográfica e preferências do paciente.

Podem ser consideradas limitações deste estudo o delineamento retrospectivo da série de casos, o fato de ser um estudo de centro único e os procedimentos terem sido realizados pelo mesmo profissional hemodinamicista. A generalização dos resultados deve ser feita com cautela para centros com características semelhantes, assim como perfil clínico de pacientes. A maior contribuição do estudo está no uso do ultrassom intravascular em todos os procedimentos e na grande quantidade de casos relatados, que se assemelha ao número de casos de alguns dos grandes ensaios clínicos encontrados na literatura.

Conclusões

A intervenção percutânea em casos de lesão não protegida de tronco coronariano foi realizada com segurança e apresentou excelentes resultados. Alcançou-se alta taxa de sucesso angiográfico de tratamento guiado pelo ultrassom intravascular. A taxa de eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores foi baixa, sendo semelhante entre os pacientes de menor e de maior risco.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Grion DS, Grion CMC; Obtenção de dados: Grion DS, Grion DC, Silverio IV, Oliveira LS, Larini IF, Martins AV, Moreira J, Machado M, Niekawa LST, Grion AS; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Grion DS, Grion DC, Silverio IV, Oliveira LS, Larini IF, Martins AV, Moreira J, Machado M, Niekawa LST, Grion AS, Grion CMC; Análise estatística: Grion CMC; Redação do manuscrito: Grion DS, Grion DC, Grion CMC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Douglas dos Santos Grion pela Universidade Estadual de Londrina.

Referências

1. Athappan G, Chacko P, Patvardhan E, Gajulapalli RD, Tuzcu EM, Kapadia SR. Late stroke: comparison of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel disease and unprotected left main disease: a meta-analysis and review of literature. *Stroke*. 2014;45(1):185-93.
2. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2198-206.
3. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
4. Gagnor A, Tomassini F, Romagnoli E, Montali N, Giolitto S, Tizzani E, et al. Primary angioplasty in ST-elevation myocardial infarction due to unprotected left-main coronary disease in a high-volume catheterization center without on-site surgery facilities: immediate and medium-term outcome: the STEMI-Placet Registry. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(12):645-9.
5. Lucisano L, Calcagno S, Pennacchi M, Stio RE, Mancone M, Sardella G. Results of the self-expandable BA9 stent for treatment of large angle coronary bifurcation. *Minerva Cardioangiol*. 2014;62(1):19-27.
6. Roh JH, Kim YH, Ahn JM, Yun SH, Lee JB, Ge J, et al. Readmission rate after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for unprotected left main coronary artery narrowing. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1639-46.
7. Kayaert P, Desmet W, Sinnaeve P, Adriaenssens T, Coosemans M, Ferdinande B, et al. Risk assessment for percutaneous coronary intervention of the unprotected left main coronary artery in a real-world population. *Acta Cardiol*. 2012;67(5):503-13.
8. Raizada A, Petrasko M, Stys TP, Stys AT. Stenting of the unprotected left main coronary artery in a nonagenarian presenting with recurrent non-ST elevation myocardial infarction. *S D Med*. 2014;67(7):265-7.
9. Tyczyński P, Chmielak Z, Pęgowski J, Rewicki M, Karcz M. Intervention on the left main coronary artery. Importance of periprocedural and follow-up intravascular ultrasonography guidance. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2014;10(2):130-2.
10. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa Jr. JR, Chamié D, Staico R et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista Sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(1Supl.1):1-81.
11. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HC, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1718-27.
12. Buszman PE, Buszman PP, Banasiewicz-Szkróbka I, Milewski KP, Żurkowski A, Orlik B, et al. Left main stenting in Comparison with Surgical Revascularization 10-year outcomes of the (Left Main Coronary Stenting) LE MANS trial. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2016;9(4):318-27.
13. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stähle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2125-34.
14. Silva JMJ, Malbouisson LMS, Nuevo HL, Barbosa LGT, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. *Rev. Bras. Anestesiol*. 2010;60:20-31.
15. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR Jr, et al. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: Design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151(6):1194-204.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al; The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/ American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/ World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(20):e652.
17. Gersh BJ, Stone GW, Bhatt DL. Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease: Do We Have the Evidence? *Circulation*. 2017;135(9):819-821.
18. Ye Y, Yang M, Zhang S, Zeng Y. Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease with or without intravascular ultrasound: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179756.
19. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-94.
20. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35.
21. Mäkilä T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al; NOBLE study investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-52. Erratum in: *Lancet*. 2016;388(10061):2742.
22. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al; EXCEL Trial Investigators. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1820-1830.
23. Mahmoud AN, Elgendy IY, Mentias A, Saad M, Ibrahim W, Mojaddidi MK, et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(4):541-52.
24. Piccolo R, Bona KH, Efthimiou O, Varenne O, Baldo A, Urban P, et al; Coronary Stent Trialists' Collaboration. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2019;393(10190):2503-2510. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10190):2492.
25. Lu P, Lu S, Li Y, Deng M, Wang Z, Mao X. A comparison of the main outcomes from BP-BES and DP-DES at five years of follow-up: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):14997.
26. Pessanha AV, Rodrigues C, Fuks V, Murad H, Murad M. Tratamento percutâneo de lesão de tronco de coronária esquerda não-protetido. Novas perspectivas com o advento dos stents coronários. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68(3):193-7.
27. Quizpe AR, Ortega C, Córdova MA, Vintimilla J, Vázquez X, Garces J, et al. Intervenção percutânea em lesão de tronco de coronária esquerda não protegido. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(4):351-8.
28. Gomes AE, Modolo RGP, Braz GS, Vicente BBV, Vieira WR, Nogueira EA. Angioplastia de tronco de coronária esquerda não protegido: relato de dois casos. *Rev Bras Cardiol*. 2012;25(5):413-7.
29. Cunha SC, Thiago LEKS, Sartor EM. Desfechos clínicos da intervenção percutânea na doença triarterial e de tronco da coronária esquerda. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):262-9.
30. Costantini CR, Zanuttini D, Denk MA, Tarcine SG, Santos MF, Oliveira EF, et al. Evolução clínica de pacientes com lesões de tronco de coronária esquerda não-protetido submetidos a angioplastia coronária com implante de stents farmacológicos. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2011;19(2):153-9.

Artigo Original

31. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121(24):2645-53.
32. Migliorini A, Valenti R, Parodi G, Vergara R, Buonamici P, Cerisano G, et al. Angiographic and Clinical Outcomes After Everolimus-Eluting Stenting for Unprotected Left Main Disease and High Anatomic Coronary Complexity. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(10):1001-7.
33. Chatterjee A, Hillegass WB. Unprotected Left Main Disease and Percutaneous Intervention: A Prototype for Precision Medicine. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(1):11-2.



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

Intervenção Percutânea da Artéria Coronária Principal Esquerda. Por que os Dados do Mundo Real são tão Importantes?

Left Main Coronary Artery Percutaneous Intervention. Why are Real-World Data so Important?

Vinicius Daher Vaz¹ 

Hospital do Coração Anis Rassi,¹ Goiânia, GO - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Intervenção Coronariana Percutânea em Lesões não Protegidas de Tronco

A prevalência estimada da doença da artéria coronária principal esquerda encontrada durante a angiografia diagnóstica é de 6% em séries publicadas. O entusiasmo por uma terapia menos invasiva do que a cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) para pacientes com doença da artéria coronária principal esquerda desprotegida (ULMCA) remonta aos anos 90.¹ Embora a contribuição da CABG na sobrevida de pacientes com doença de ULMCA seja inegável, nos últimos anos, vários autores têm demonstrado a segurança e eficácia da intervenção coronária percutânea (ICP).

Apesar das controvérsias a respeito da publicação de 5 anos do estudo “XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)”², quando se trata de desfechos duros, como morte e acidente vascular cerebral, nos últimos anos vários ensaios randomizados e não-randomizados demonstraram não-inferioridade ou mesmo superioridade da ICP em comparação à CABG.²⁻⁶ Recentemente, esses dados foram compilados em duas meta-análises nas quais o seguimento de longo prazo não mostrou diferença significativa na mortalidade e na taxa de AVC entre ICP e CABG.^{7,8} Além disso, dois desses ensaios randomizados com seguimento prolongado de longo prazo, de até 10 anos, demonstraram bons resultados sustentados da ICP, com taxas de mortalidade semelhantes às da CABG, respectivamente, 14,5% x 13,8% e 27 % x 28%.^{4,5}

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Grion et al.,⁹ apresentam sua experiência com ICP para doença de ULMCA em uma série consecutiva de 107 pacientes.⁹ Esses dados são muito importantes para toda a comunidade médica envolvida no tratamento da doença arterial coronariana, à luz da escassez de dados sobre CABG ou ICP para doença de ULMCA em nossa região. Do ponto de vista da medicina baseada em evidências, os

ensaios clínicos randomizados (ECR) são o “padrão ouro” para avaliar a segurança e eficácia dos agentes terapêuticos, ainda mais no complexo cenário de comparação de dois métodos de tratamento invasivos, tão distintos como a CABG e a ICP. Entretanto, registros e experiências locais, como o de Grion et al.⁹ são importantes para fornecer todo o espectro de pacientes tratados no ambiente do mundo real e a possibilidade de avaliar se os tratamentos e resultados dos ECRs são realmente aplicados diariamente. Os rígidos critérios de inclusão e exclusão necessários implicam que as populações do estudo muitas vezes não são representativas dos pacientes encontrados na prática clínica. Por exemplo, nos estudos EXCEL e NOBLE, mais de um terço dos pacientes elegíveis foram na verdade excluídos e quase metade deles devido a condições clínicas que levam o cirurgião cardíaco ou cardiologista intervencionista participante a acreditar que o equilíbrio clínico não estava presente.

O presente estudo incluiu uma população do mundo real, geralmente excluída de ensaios clínicos randomizados com complexidade aumentada. Diabetes estava presente em mais da metade dos pacientes (57%) e a média de idade foi de até 69 anos. A fração de ejeção média de 53% é menor do que a dos ECRs e um maior número de stents foram implantados por paciente (3,9). Finalmente, o escore SYNTAX médio foi 46 ± 23 , substancialmente mais alto do que os dos estudos EXCEL,² NOBLE³ e PRECOMBAT.⁴ Apesar desses perfis de risco altamente clínicos e de lesão, eles alcançaram resultados muito bons em curto prazo com alto sucesso do procedimento (99%) e baixa taxa de mortalidade intra-hospitalar (1,86%). Taxas semelhantes foram observadas em nosso país por Constantini et al.,¹⁰ em 2011 (mortalidade intra-hospitalar de 1,4%), bem como nos principais registros internacionais do tipo “all-comers”¹¹ como DELTA 1, DELTA 2¹² e MAIN-COMPARE,^{13,14} onde a mortalidade hospitalar foi de 2,0% e 1,1% e 0,8%, respectivamente. Apesar da relevância dos resultados intra-hospitalares, obviamente, os resultados do seguimento de longo prazo ainda são necessários para confirmar esses bons achados intra-hospitalares. Posto isto, devemos ter em mente que para alcançar bons resultados em longo prazo em qualquer tipo de intervenção para pacientes com doença arterial coronariana multiarterial estável ou ULMCA, é essencial ter uma mortalidade hospitalar abaixo de 2%.

Por outro lado, tem sido amplamente demonstrado que mesmo a ICP contemporânea, comparada à CABG, apresenta maior risco de revascularização repetida no seguimento em longo prazo. Nesse contexto, vale ressaltar a excelência do atual grupo, que utiliza o ultrassom intracoronário (USIC) para guiar a ICP em 100% dos pacientes com doença de ULMCA. Mesmo

Palavras-chave

Intervenção Coronária Percutânea; Doença da Artéria Coronária; Angiografia/diagnóstico por imagem; Prevalência; Revascularização Miocárdica; Acidente Vascular Cerebral; Mortalidade.

Correspondência: Vinicius Daher Vaz •

Serviço de Hemodinâmica - Hospital do Coração Anis Rassi - Rua José Alves, 453.
CEP 74110-020, Goiânia, GO - Brasil
E-mail: viniciusdahervaz@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210236>

nos ECRs, a ICP guiada porUSIC não excede 70% do uso. Além disso, há muita experiência e uma riqueza de evidências que apoiam o uso rotineiro deUSIC na ICP da ULMCA. O uso deUSIC durante a ICP da ULMCA é seguro e está associado a reduções substanciais em ECAM no seguimento de longo prazo, incluindo revascularização repetida e até morte.¹⁵

Em conclusão, Grion et al.⁹ demonstraram resultados hospitalares muito bons com a ICP da ULMCA complexa guiada porUSIC em nosso ambiente. Conhecer e divulgar nossos resultados intra-hospitalares é o primeiro passo para podermos incorporar os resultados dos ECRs em nossa prática diária.

Referências

1. Laham RJ, Carrozza J, Baim DS. Treatment of unprotected left main stenoses with palm-schatz stenting. *Catheter Cardiovasc Diagn.* 1996;37(1):77-80.
2. Stone GW, Kappetein AP, Sabik A, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1820-30.
3. Holm NR, Mäkilä T, Lindsay MM, Spence MS, Erglis A, Menown BA, et al. A. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet.* 2020;395(10219):191-9.
4. Park DW, Ahn JM, Park H, Yun SC, Kang DY, Lee PH, et al. Ten-year outcomes after drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease: extended follow-up of the PRECOMBAT trial. *Circulation.* 2020;141(18):1437-46.
5. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1325-34.
6. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(5):538-45.
7. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Cook C, Prasad M, Ali ZA, et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2020;34(7):3228-35.
8. Andrade P, Falcão JL, Falcão BA, et al. Stent versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multi-Vessel and Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials with Subgroups Evaluation. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(5):511-523.
9. Grion DS, Grion DC, Silverio IV, Oliveira LS, Larini IF, Martins AV, et al. Percutaneous Coronary Intervention in Unprotected Left Main Coronary Artery Lesions. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1101-1108.
10. Constantini CR, Zanuttini D, Denk MA. Evolução clínica de pacientes com lesões de tronco de coronária esquerda não-protetido submetidos a angioplastia coronária com implante de stents farmacológicos. *Rev Bras Cardiol Invasiva* [online]. 2011;19(2):153-9.
11. Buszman PE, Buszman PP, Banasiewicz-Szkróbka I, Milewicz K, Zurakowski A, Orlik B, et al. Left Main Stenting in Comparison With Surgical Revascularization: 10-Year Outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) LE MANS Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Feb 22;9(4):318-27.
12. Chieffo A, Tanaka A, Giustino, Briede I, Sawaya F, Daemen J, et al. DELTA 2 Investigators. The DELTA 2 Registry: A Multicenter Registry Evaluating Percutaneous Coronary Intervention With New-Generation Drug-Eluting Stents in Patients With Obstructive Left Main Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Dec 11;10(23):2401-10. doi: 10.1016/j.jcin.2017.08.050. PMID: 29217002.
13. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Damvopoulos E, Parcharidis GE, Louridas GE, et al. Prevalence of narrowing $\geq 50\%$ of the left main coronary artery among 17,300 patients having coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1202-5.
14. Seung KB, Park D-W, Kim Y-H, Lee SW, Lee LW, Hong MK, et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2008;358(17):1781-92.
15. Gao X-F, Ge Z, Kong XQ, for the ULTIMATE Investigators. 3-Year Outcomes of the ULTIMATE Trial Comparing Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv.* 2021 Feb, 14 (3) 247-57.



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

Avaliação da Circulação Coronariana após a Cirurgia de Jatene

Evaluation of Coronary Circulation after Arterial Switch Operation

Mariana Nicoletti Ferreira Baldo,¹ Henrique Simão Trad,² Tarcisio José da Silva Junior,¹ Paulo Henrique Manso¹

Universidade de São Paulo,¹ Ribeirão Preto, SP - Brasil

Lotus Radiologia,² Ribeirão Preto, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A avaliação da artéria coronária após a cirurgia de Jatene ainda é um desafio clínico.

Objetivo: Correlacionar alterações anatômicas identificadas por tomografia computadorizada cardíaca (TCC) com alterações fisiológicas detectadas na avaliação clínica para diagnosticar obstrução coronária no pós-operatório tardio de pacientes submetidos à cirurgia de Jatene.

Métodos: Este estudo incluiu 61 pacientes consecutivos com idade média de 9,4 anos que foram submetidos à cirurgia de Jatene. Os pacientes realizaram ecocardiografia, eletrocardiografia, teste cardiopulmonar do exercício, e tomografia computadorizada cardíaca para avaliação da capacidade funcional e anatomia da artéria coronária.

Resultados: A tomografia computadorizada cardíaca revelou que somente 3,3% dos pacientes apresentaram estenose da artéria coronária. Esses pacientes eram assintomáticos, e não foram detectados sinais de isquemia miocárdica pelos exames realizados.

Conclusão: A incidência de anormalidades da artéria coronária é de 3,3% no seguimento tardio de nossa coorte de pacientes submetidos à cirurgia de Jatene. Não existe uma diretriz clara sobre o porquê, quando, e como esses pacientes deveriam ser rastreados, ou o que propor quando pacientes assintomáticos forem diagnosticados com obstrução coronária.

Palavras-chave: Artéria Coronária; Cirurgia de Jatene Transposição das Grandes Artérias; Circulação Coronária; Tomografia Computadorizada por Raios X; Diagnóstico por Imagem.

Abstract

Background: Coronary artery evaluation remains after arterial switch operation a clinical challenge.

Objective: This study aims to correlate anatomical changes diagnosed by cardiac computed tomography (CCT) with physiological alterations on clinical evaluation to diagnose coronary obstruction in late ASO patients.

Methods: This study included 61 consecutive patients with mean age of 9.4 years who underwent ASO. The patients were submitted to echocardiography, electrocardiography, cardiopulmonary exercise test, and cardiac computed tomography to evaluate functional capacity and coronary artery anatomy.

Results: Cardiac computed tomography revealed that only 3.3% of the patients had coronary stenosis. These patients were asymptomatic, and no signs of myocardial ischemia were detected by the tests.

Conclusion: The incidence of coronary abnormalities in late ASO patients was 3.3% in our cohort. There is no clear guideline as to why, when, and how these patients should be screened or what to propose when a coronary obstruction is diagnosed in asymptomatic patients.

Keywords: Coronary Artery; Coronary Circulation; Jatene's Surgery; Arterial Switch Operation; Tomography, X-Ray; Diagnostic, Imaging.

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

Correspondência: Paulo Henrique Manso •

Universidade de São Paulo - Avenida Bandeirantes 3900. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: phmanso@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 05/02/2020, revisado em 29/04/2020, aceito em 16/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200095>

Introdução

Apesar de a cirurgia de transposição de grandes vasos (cirurgia de Jatene) estar associada com baixa taxa de mortalidade precoce e baixa morbidade na maioria dos centros,¹ complicações tardias, tais como lesões obstrutivas da artéria coronária, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, regurgitação e dilatação da valva neoaórtica podem estar presentes em até 25% dos casos.² Além disso, a ocorrência de anormalidades tardias na circulação da artéria coronária têm sido relatadas em até 18% dos casos.³ No entanto, a real incidência de problemas tardios da artéria coronária após a operação de Jatene é desconhecida, uma vez que a maioria dos pacientes que apresentam estenose ou oclusão da artéria coronária podem ser assintomáticos, e as incidências relatadas tendem a depender da profundidade das investigações.⁴ Ainda, não existem diretrizes claras sobre quando esses pacientes deveriam ser rastreados ou sobre o melhor método de rastreamento nessa situação.⁵

Além da avaliação clínica, pacientes submetidos à cirurgia de Jatene requerem uma avaliação multimodal de possíveis complicações tardias. A ecocardiografia transtorácica (ETT), a eletrocardiografia (ECG), e o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) são normalmente utilizados no acompanhamento em longo prazo desses pacientes. Contudo, esses métodos de rastreamento não são suficientemente sensíveis para detectar anormalidades na artéria coronária.⁶

A tomografia computadorizada cardíaca (TCC) é um bom método de avaliação da anatomia da artéria coronária no pós-operatório tardio de pacientes submetidos à cirurgia de Jatene, com uma elevada resolução espacial em um curto tempo de aquisição. A TCC é um método ideal para pacientes que necessitam de uma avaliação detalhada das artérias coronárias reimplantadas.⁷

Objetivo

Avaliar a circulação da artéria coronária no pós-operatório tardio em uma coorte de pacientes submetidos à cirurgia de Jatene utilizando ECG, ETT, TCPE, e TCC.

Métodos

Este estudo prospectivo foi aprovado pelo comitê de ética local (43493315.6.0000.5440). Foram recrutados pacientes submetidos à cirurgia de Jatene em nossa instituição entre 1998 e 2009. Critérios de inclusão foram idade maior que cinco anos e consentimento por escrito dos pais para participação no estudo. Pacientes alérgicos a contraste iodado foram excluídos do estudo. Dados clínicos relacionados ao diagnóstico inicial, anatomia da artéria coronária, e idade na cirurgia foram coletados dos prontuários médicos. Os pacientes foram então submetidos à ETT, ECG, TCC, e TCPE em um período de quatro meses.

A ECG e a ETT foram realizadas de acordo com protocolos de rotina. O TCPE foi conduzido em uma esteira inclinada, com um aumento na inclinação durante o teste.

A TCC foi realizada em um aparelho de 64 cortes (Somatom Sensation, Siemens, Alemanha). Quando necessário, um betabloqueador oral foi administrado duas horas antes do exame, para atingir uma frequência cardíaca menor que 80 bpm.

As crianças participantes foram treinadas anteriormente para segurar o fôlego por 10 segundos. Quando o paciente não era capaz de cooperar, foi administrada midazolam endovenosa (0,1 a 0,2 mg/Kg). Parâmetros de aquisição de imagem foram adaptados para se utilizar a dose mais baixa possível de radiação. Dois radiologistas independentes analisaram as imagens.

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva dos dados. Os dados contínuos foram expressos em mediana e intervalos, e os dados categóricos expressos como porcentagem. Todas as análises foram realizadas usando o programa GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA), com o nível de significância estatística definido como $p < 0,05$.

Resultados

Características demográficas dos pacientes

Dos 69 pacientes inicialmente recrutados, quatro não concordaram em participar, dois perderam seguimento, e dois morreram (um durante o implante de *stent* na artéria pulmonar no laboratório de cateterismo, e um paciente morreu por causa desconhecida). Os 61 pacientes restantes foram submetidos à ECG e ETT; 60 pacientes foram submetidos à TCC; e 52 pacientes realizaram o TCPE. Todos os pacientes eram assintomáticos e não usavam nenhuma medicação para doença cardiovascular.

Setenta por cento dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes apresentaram transposição das grandes artérias (TGA) com septo interventricular intacto (56,7%); 31,7% apresentaram TGA com defeito do septo ventricular (DSV); e 11% apresentaram anomalia de Taussig-Bing. No pré-operatório, a origem da artéria coronária esquerda e da artéria coronária direita foi normal em 90% dos pacientes (seio 1 e 2, respectivamente).

Abordagem cirúrgica

A cirurgia de Jatene foi realizada em um período mediano de 14 dias (2 a 38 dias); a idade mediana dos participantes foi 9,4 anos (5 a 18 anos), o peso mediano foi 29,9 Kg (20 a 84 Kg); e a altura mediana 134 cm (112 a 183 cm).

Investigação clínica

Todos os pacientes possuíam resultados de ECG e ETT. A maioria (96%) estava em ritmo sinusal, e 4% em ritmo atrial direito. Nenhum paciente apresentou alterações no segmento ST ou ectopia ventricular no ECG de repouso. A ETT mostrou que todos os pacientes apresentaram fração de ejeção normal ($>55\%$) e motilidade regional da parede ventricular normal.

TCPE: Cinquenta e um pacientes conseguiram realizar o TCPE (10 pacientes apresentavam condições neurológicas ou em algum membro que os impedia de realizar o teste), e nenhum apresentou anormalidades no seguimento ST ou arritmia durante o teste. Os pacientes apresentaram um VO_2 máximo de 31,7 mL/Kg/min (22,3 – 43,2) e atingiram uma média de 9 (6,4-12,3) METS.

TCC: Sessenta pacientes realizaram TCC. O produto dose-comprimento (DLP, *dose length product*) médio foi 138 (56–490) mGy-cm; a dose média foi 2 (0,9–8,7) mSv. Somente dois pacientes (3,3%) apresentaram anormalidades na artéria coronária; um apresentou estenose moderada da artéria coronária esquerda, e o outro obstrução grave da artéria coronária direita (Figura 1). Nós classificamos o grau de obstrução da artéria coronária de acordo com diretrizes pulcadas.⁸ Ambos os pacientes eram assintomáticos, e os resultados em todos os outros testes (ECG de repouso, ETT e TCPE) eram normais (Tabela 1). Não encontramos nenhuma correlação entre o diagnóstico cardíaco primário ou padrão da artéria coronária e a presença de estenose coronária.

Discussão

A avaliação de pacientes submetidos à cirurgia de Jatene permanece um desafio clínico. Não existe consenso sobre o intervalo apropriado e o melhor método de imagem para monitoramento. Falta uma estratégia definitiva de abordagem quando anormalidades fisiológicas ou anatômicas subclínicas são identificadas, e sintomas atribuídos a potenciais complicações são raros.⁵ Nenhum de nossos pacientes com anormalidades da artéria coronária apresentou achados anormais nos exames de rotina (ECG, ecocardiografia e TCPE), o que também foi descrito por outros autores.⁴

A avaliação da circulação coronária após a cirurgia de Jatene permanece uma questão importante. Acotovelamento (*kinking*), estenose, e obstrução podem ocorrer em qualquer momento após a cirurgia de Jatene, e um padrão bimodal foi descrito.⁶ Contudo, a real incidência de problemas

tardios na artéria coronária após a cirurgia é desconhecida. Alguns estudos sobre estenose da artéria coronária relataram ausência de qualquer anormalidade, outros encontraram sua ocorrência em até 18% dos casos.⁹ Em uma coorte de 130 crianças consecutivas com idade aproximada de cinco anos, Ou et al. relataram uma prevalência de 9,2% de lesões na artéria coronária.⁷ No estudo de Tsuda et al.,⁴ dos 40 pacientes submetidos à angiografia coronária, 11 (27,5%) apresentavam anormalidades da artéria coronária. A maioria dos pacientes pareciam apresentar algum grau de espessamento intimal, mas a relevância clínica dessa informação ainda não foi esclarecida.¹⁰ Apesar de o risco de isquemia miocárdica no período pós-operatório ter sido extensivamente descrito, o risco de lesões da artéria coronária e isquemia em longo prazo ainda não está claro.¹¹ Pacientes com lesões graves da artéria coronária podem não apresentar qualquer sintoma ou evidência de isquemia do miocárdio.³ Uma vez que pacientes assintomáticos possam estar em risco, geralmente realiza-se investigação das artérias coronárias. A maioria das obstruções descritas são do óstio ou de tronco, causadas por compressão da porção inicial da artéria coronária. Portanto, avaliar a patência da artéria coronária no acompanhamento em longo prazo é essencial.

Contudo, um estudo de uma grande série mostrou que somente 0,26% dos pacientes que foram submetidos à cirurgia de Jatene passaram por alguma intervenção na artéria coronária no acompanhamento em longo prazo.¹² Ainda, uma meta-análise que incluiu 8798 pacientes em 66450 anos de acompanhamento mostrou que somente cinco mortes súbitas cardíacas ocorreram em pacientes assintomáticos. Em uma coorte de 647 pacientes acompanhados por 10 anos, só um



Figura 1 - Imagem da tomografia computadorizada cardíaca; artéria coronária direita com obstrução grave (flecha).

Tabela 1 – Características dos pacientes com anormalidades da artéria coronária segundo tomografia computadorizada cardíaca (TCC)

	Paciente 1	Paciente 2
Lesão da artéria coronária	Oclusão moderada da artéria coronária esquerda	Obstrução grave da artéria coronária direita
Idade (anos)	14,7	6,6
Sexo	Feminino	Masculino
Diagnóstico inicial	TGA no VSD	TGA with VSD
Padrão da artéria coronária no pré-operatório	Usual	Usual
Septostomia atrial com balão	Sim	Não
Peso (kg)	56,1	26,8
Altura (cm)	168,5	120,5
ECO	FEVE 72% Sem anormalidades da motilidade regional da parede ventricular	FEVE 73% Sem anormalidades da motilidade regional da parede ventricular
ECG	Sinus rhythm FC: 75 bpm	Sinus rhythm FC: 64 bpm
TCPE	TTR 1,1 Sem alterações no segmento ST	TTR 0,96 Sem alterações no segmento ST

ECG: Eletrocardiografia, ECO: Ecocardiografia, FC: Frequência cardíaca, TGA: transposição das grandes artérias, DSV: defeito do septo ventricular, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, TTR: taxa de troca respiratória, TCPE: teste cardiopulmonar de exercício.

paciente (0,1%) teve que ser reoperado por anormalidade da artéria coronária um ano depois da cirurgia de Jatene.¹¹

A maioria dos estudos sobre artérias coronárias no pós-operatório tardio de pacientes submetidos à cirurgia de Jatene foi realizado em pequenas amostras de pacientes que necessitaram de avaliação da artéria coronária por algum motivo. Apesar do pequeno número de pacientes incluídos no estudo, as artérias coronárias foram avaliadas em quase toda a coorte de pacientes.¹³ De fato, 94% de nossos pacientes foram submetidos à avaliação multimodal. Não conseguimos identificar um fator de predisposição para obstrução coronária nesses pacientes. Alguns pacientes não conseguiram realizar o TCPE, e outros precisaram ser sedados antes da TCC. Não existe um consenso sobre quais pacientes devem ser submetidos à avaliação da artéria coronária após a cirurgia de Jatene. Enquanto vários grupos defendem que todo paciente submetido à cirurgia de Jatene deve ser avaliado no pós-operatório tardio, outros grupos afirmam que somente pacientes com anormalidades na avaliação clínica ou exames de rotina devem ser avaliados. Segundo estudos de séries de pacientes,^{6,14} entre 27% e 100% dos pacientes operados são avaliados quanto à presença de doença da artéria coronária. Alguns autores recomendam uma avaliação angiográfica precoce em todos os pacientes,³ apesar de uma meta-análise ter mostrado um risco de morte súbita cardíaca de somente 0,05%.¹¹ Outras séries apresentaram a necessidade de reintervenção coronária de somente 0,26% dos pacientes.¹²

Em nossa coorte, foram incluídos pacientes com idade maior que cinco anos, sendo a mediana de 9,4 anos. Não existe consenso sobre o tempo apropriado de se investigar anormalidades da artéria coronária em pacientes submetidos à cirurgia de Jatene no pós-operatório tardio. Os pacientes são ou avaliados rotineiramente ou somente se apresentam achados anormais em exames de rotina como ETT e ECG. Os

autores investigaram rotineiramente a circulação da artéria coronária em pacientes submetidos à cirurgia de Jatene três a oito anos após o procedimento.^{3,9} Enquanto alguns autores relataram que não houve progressão das anormalidades da artéria coronária com o tempo,¹⁰ outros afirmaram que a condição pode progredir.⁶ Contudo, não há consenso se esses pacientes deveriam ser escaneados apenas uma vez ou a cada cinco anos após a cirurgia de Jatene.^{6,14} Ainda, enquanto alguns autores sugerem uma angiografia coronária ao redor de 12 anos de idade,⁴ outros sugerem que uma tomografia computadorizada (TC) pode ser realizada em todos os pacientes na puberdade.¹⁵ Outros ainda recomendam que as artérias coronárias sejam rotineiramente examinadas após a idade de 17 anos.¹⁶ Alguns centros recomendam a realização, na idade adulta, de TCC ou de angiografia coronária invasiva no mínimo uma vez em todos os pacientes que foram submetidos à cirurgia de Jatene.¹⁷

Pacientes com estenose ou oclusão da artéria coronária podem ser assintomáticos, e achados ecocardiográficos podem ser elusivos. Anormalidades da motilidade regional da parede ventricular ou uma dilatação e disfunção ventricular progressiva podem sugerir estenose ou oclusão da artéria coronária,¹⁸ mas esses achados são raros.

Os exames de rotina (ECG, ETT, TCPE) geralmente realizados no acompanhamento desses pacientes têm baixa sensibilidade (cerca de 43%), mas alta especificidade (cerca de 93%) para anormalidades da artéria coronária.⁶ Alguns autores recomendam que pacientes submetidos à cirurgia de Jatene realizem um teste não invasivo para detectar isquemia a cada três a cinco anos.¹⁹ Em nossa coorte, nenhum dos 61 pacientes apresentou resultado anormal no ECG ou ETT, e os dois pacientes com anormalidades coronárias também apresentaram TCPE normal. Apesar de o TCPE conseguir detectar possíveis sinais de isquemia em pacientes que se submeteram à cirurgia

de Jatene, essas anormalidades não se correlacionam bem com estudos de perfusão.^{20,21}

Por muito tempo, a angiografia coronária seletiva foi considerada o método mais preciso para avaliação de obstrução da artéria coronária após a cirurgia de Jatene^{6,9} principalmente pela sua grande disponibilidade. No entanto, o cateter coronário pode passar através de uma estenose ostial e falhar em indicar uma obstrução ostial. Além disso, as artérias coronárias não são visualizadas em estruturas adjacentes que possam comprimi-las ou dobrá-las. Ainda, a angiografia coronária seletiva é um procedimento invasivo com potencial risco vascular e requer exposição à radiação e anestesia geral em crianças. Mesmo depois que as artérias coronárias são avaliadas por TC, alguns grupos ainda realizam angiografia como um método de rotina, argumentando ser esse o método de escolha por permitir intervenção em caso de obstrução.³

Na última década, no entanto, a TCC surgiu como um método mais seguro e mais rápido para avaliar a circulação da artéria coronária em comparação à angiografia coronária. A TCC de 64 cortes pode ser realizada com sucesso em crianças com idade maior que cinco anos e é sensível e específico para detectar estenose ou oclusão de artéria coronária após a cirurgia de Jatene. Exposição à radiação, uso de contraste iodado, e necessidade de acesso vascular são as desvantagens desse método.¹⁸ A TC foi realizada em nossos pacientes de maneira segura, sem complicações.

Apesar de a ressonância magnética cardíaca conseguir avaliar artérias coronárias sem o uso de radiação ionizante, o método exige que o paciente permaneça quieto por 60 minutos, o que requer anestesia ou sedação em crianças com idade menor que nove anos.¹⁸ A presença de aparelhos metálicos, como *stents*, pode interferir nas imagens. Uma vez que metade dos pacientes necessitariam de sedação, e seis outros pacientes com idade maior que seis anos apresentavam *stents* da artéria pulmonar, todos foram avaliados por TCC.

Nossos dois pacientes com anormalidades da artéria coronária não foram submetidos à nenhuma intervenção. Mesmo após o diagnóstico de uma oclusão ou obstrução, não existe consenso sobre a conduta, uma vez que a maioria dos pacientes são assintomáticos, sem alterações no ECG, ETT ou TCPE. Em várias séries, a taxa de reintervenção após o diagnóstico de alterações na artéria coronária variou de 3,8 a 12% dos pacientes investigados,^{6,7,9,14,15} ou de 1 a 2% de todos os pacientes submetidos à cirurgia de Jatene. Ainda, existe normalmente um atraso entre o diagnóstico de lesão de artéria coronária e sua correção cirúrgica. Em uma série de pacientes com obstruções da artéria coronária, o tempo entre o diagnóstico de anormalidade da artéria coronária e sua correção foi, em média, de três anos, mas o intervalo entre o diagnóstico e o tratamento cirúrgico poderia chegar a oito anos.^{14,15} Os pacientes foram submetidos a alargamento cirúrgico do óstio coronário, enxerto da artéria mamária, ou dilatação com balão e implante de *stent*.^{7,14,15}

Uma revisão sistemática que analisou 8798 pacientes mostrou que somente cinco (0,05%) apresentaram morte cardíaca súbita por anormalidades da artéria coronária, apesar que 7,3% dos pacientes apresentaram algum grau de obstrução coronária. Outro ponto a considerar é que 4,9% dos pacientes que tiveram que se submeter a reintervenção por obstrução da artéria

coronária morreram. Em outra série de 7951 pacientes, somente 0,26% necessitaram de intervenção da artéria coronária, e a taxa de mortalidade foi de 20%.¹²

O presente estudo incluiu uma coorte de pacientes de uma única instituição, de modo que viés de seleção pode ter ocorrido. O número de casos também pode ter sido inadequado para mostrar uma correlação entre o diagnóstico inicial ou o padrão inicial da artéria coronária e subsequente anormalidades.

Conclusões

Em nosso estudo, a incidência de anormalidades da artéria coronária após a cirurgia de Jatene foi de 3,3%, e todos eram assintomáticos. Apesar de a comunidade médica ter que estar atenta a tais condições após a cirurgia de Jatene, não existem diretrizes claras sobre quando e como essas artérias devem ser abordadas e sobre o que fazer se as alterações na artéria coronária ocorrerem em pacientes assintomáticos.

Nosso estudo mostrou que os pacientes com obstrução anatômica nas artérias coronárias podem ser assintomáticos mesmo ao TCPE, e com ECG e ETT normais. Uma abordagem multimodal, com informação funcional e anatômica é ainda necessária. Com base nos nossos achados, decidimos manter um seguimento anual com ETT, ECG e TCPE. Se os pacientes apresentam sintomas clínicos (arritmia, dor torácica, ou fadiga excessiva), ou uma alteração em um exame de rotina, recomendamos uma TCC.

Agradecimentos

Agradecemos à Cynthia Manso pela revisão da língua inglesa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Baldo MNF, Silva Junior TJ, Manso PH; Obtenção de dados: Baldo MNF, Trad H, Manso PH; Análise e interpretação dos dados: Baldo MNF, Trad H, Silva Junior TJ, Manso PH; Análise estatística e Redação do manuscrito: Baldo MNF, Manso PH; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Trad H, Manso PH.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Mariana Nicoletti Ferreira Baldo pela Universidade de São Paulo.

Referências

1. Moe TG, Bardo DME. Long-term Outcomes of the Arterial Switch Operation for D-Transposition of the Great Arteries. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;61(3-4):360-4.
2. Kizner J, Pirmohamed A, Ginn J, Singh H. Long-term Management of the Arterial Switch Patient. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(8) doi:org/10.1007/s11886-018-10.12-9.
3. Angeli E, Formigari R, Napoleone CP, Oppido G, Ragni L, Picchio FM, et al. Long-term coronary artery outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2010;38(6):714-20.
4. Tsuda T, Bhat AM, Robinson BW, Baffa JM, Radtke W. Coronary Artery Problems Late After Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *Circ J* [Internet]. 2015;79(11):2372-9.
5. Villafañe J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, Tweddell JS, Geva T, Nathan M, et al. the Current Era of the Arterial Switch Operation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;64(5):498-511.
6. Legendre A, Losay J, Touchot-Koné A, Serraf A, Belli E, Piot JD, et al. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2003 Sep;108 (Suppl:II):186-90.
7. Ou P, Celermajer DS, Marini D, Agnoletti G, Vouhé P, Brunelle F, et al. Safety and Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography in Children After the Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):331-9.
8. Wu F-Z, Wu M-T. 2014 SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. 2015;9(2):e3.
9. Bonhoeffer P, Bonnet D, Piechaud JF, Stumper O, Aggoun Y, Villain E, et al. Coronary artery obstruction after the arterial switch operation for transposition of the great arteries in newborns. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(1):202-6.
10. Pedra SRFF, Pedra CAC, Abizaid AA, Braga SLN, Staico R, Arrieta R, et al. Intracoronary ultrasound assessment late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005;45(12):2061-8.
11. Doevendans PAFM, ter Heide H, van Wijk SWH, Schoof PH, van der Stelt F, Breur JMPJ, et al. Sudden Death Due to Coronary Artery Lesions Long-term After the Arterial Switch Operation: A Systematic Review. *Can J Cardiol* [Internet]. 2017;33(9):1180-7.
12. Vida VL, Zanutto L, Zanutto L, Stellin G, Padalino M, Sarris G, et al. Left-Sided Reoperations After Arterial Switch Operation: A European Multicenter Study. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(3):899-906.
13. Manso PH, Amaral FT V, Júnior TJS, Jurca MC, Haddad J, Vicente WVA, et al. Outcomes of Patients After Arterial Switch Operation: 18 Years of Experience in a Single Medium-Volume Center. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(8):1657-61.
14. Rasky O, Bergoend E, Agnoletti G, Ou P, Bonnet D, Sidi D, et al. Late coronary artery lesions after neonatal arterial switch operation: results of surgical coronary revascularization. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2007;31(5):895-9.
15. El-Segaier M, Lundin A, Hochbergs P, Jögi P, Pesonen E. Late coronary complications after arterial switch operation and their treatment. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(7):1027-32.
16. Szymczyk K, Moll M, Sobczak-Budlewska K, Moll JA, Stefańczyk L, Grzelak P, et al. Usefulness of Routine Coronary CT Angiography in Patients with Transposition of the Great Arteries After an Arterial Switch Operation. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(2):335-46.
17. Di Salvo G, Miller O, Babu Narayan S, Li W, Budts W, Valsangiacomo Buechel ER, et al. Imaging the adult with congenital heart disease: A multimodality imaging approach - Position paper from the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(10):1077-98.
18. Cohen MS, Eidem BW, Cetta F, Fogel MA, Frommelt PC, Ganame J, et al. Multimodality Imaging Guidelines of Patients with Transposition of the Great Arteries: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2016;29(7):571-621.
19. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary. *Circulation*. 2008;118(23):2395-451.
20. Mahle WT, McBride MG, Paridon SM. Exercise performance after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 2001;87(6):753-8.
21. Castañeda AR, Colan SD, Boutin C, Treves ST, Weindling SN, Wernovsky G, et al. Myocardial perfusion, function and exercise tolerance after the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;23(2):424-33.



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

Artérias Coronárias Após a Operação de Jatene para Transposição das Grandes Artérias: O Papel da Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada no Seguimento

Coronary Arteries after Jatene Operation for Transposition of Great Arteries: The Role of CT Coronary Angiography on Follow-up

Antonio Joaquim Marinho-da-Silva¹ 

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,¹ Coimbra- Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação da Circulação Coronariana após a Cirurgia de Jatene

A correção da transposição das grandes artérias (TGA) pela técnica de Jatene foi uma das maiores conquistas da cirurgia cardíaca nas cardiopatias congênitas.¹ Ao substituir as artérias transpostas em seu arranjo anatômico adequado, essa técnica — cirurgia de troca atrial (CTV) — atinge uma relação arterial espacial normal. No entanto, esse novo arranjo requer a excisão dos botões da artéria coronária e seu implante na nova aorta. A dificuldade dessa etapa está relacionada ao tipo de origem coronariana e à distância ao novo local de inserção.

Uma vez concluída essa etapa de normalização anatômica, busca-se a normalização funcional cardíaca. As complicações pós-cirúrgicas mais comuns estão relacionadas à complexidade das anomalias associadas (comunicação interventricular, coarctação da aorta, estenose valvar e outras), locais de sutura dos neovasos, ramificação pulmonar e dilatação da neoartéria.² Não negligenciáveis e preocupantes, as complicações tardias da circulação coronariana congênita ou adquirida são bem conhecidas.³ A incidência real dessas complicações varia de 0,8% a 27,5%, de acordo com a série de relatos e o tempo de seguimento.^{3,4}

O mecanismo das complicações coronarianas é bem conhecido e descrito, variando desde distorção anatômica, ângulo agudo, *kinking*, curso interarterial coronariano, até diferentes tipos de estenose, principalmente estenose ostial crítica, que pode ser fatal.^{3,5} O melhor método para avaliação geométrica ou funcional da circulação coronária ainda é objeto de pesquisa e discussão. Nesta edição dos ABC, o artigo de Baldo et al.,⁶ aborda essa importante questão. Embora funcionalmente assintomáticos, 3,3% desses pacientes demonstraram alterações coronárias possivelmente significativas. O estudo foi de recorte basal, independente dos sintomas. Embora algumas diretrizes internacionais apoiem essa visão⁷ outras não.⁸

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas/cirurgia; Operação das Grandes Artérias; Comunicação Interventricular; Estenose Aórtica Subvalvar; Circulação Coronária.

Correspondência: Antonio Joaquim Marinho-da-Silva •

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Av. Afonso Romão, 3000-602 Coimbra - Portugal

E-mail: marinhosilva1@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210403>

A maioria dos problemas e eventos coronários descritos até agora tendem a ocorrer na infância, nos primeiros anos após a cirurgia, onde as queixas são de difícil acesso. Além disso, devido à falta de sensibilidade do exame, a abordagem de triagem convencional por eletrocardiograma ou ecocardiografia Doppler nem sempre é útil. Portanto, parece lógico investigar pacientes após a CTV em busca de alterações nas artérias coronárias, apesar da aparente “normalidade”. Antigamente, fazíamos esse rastreamento usando angiografia convencional com exposição desnecessária à radiação e complicações oriundas do cateterismo.

Desde o início do ano 2000, a angiografia coronária por tomografia computadorizada tem assumido um papel cada vez mais importante na avaliação das anomalias coronárias, particularmente após a correção da TGA pela técnica de Jatene.⁹ Identificar as anomalias em pacientes que podem, em última instância, comprometer suas vidas é o desafio que esse texto apresenta, reforçando a importância de um método de diagnóstico por imagem. Devido às lesões ostiais, a angiografia coronária convencional pode não as identificar. Concordo que pelo menos uma avaliação basal da circulação coronária em todos os pacientes, no pós-operatório, seria razoável. Então, deve-se destacar a superioridade diagnóstica da angio-TC em relação à angiografia coronariana convencional.¹⁰ A angiografia por ressonância magnética (RMC) cardíaca e coronariana (evitando a radiação) também pode ser uma opção para avaliar a patência coronariana.¹¹ Uma nova técnica de TC, como a TC de dupla energia combinando perfusão com visualização anatômica, poderá ser mais útil em alguns casos particulares também.¹² Será necessário seguimento anual multimodal com ecocardiografia com Doppler, ecocardiografia e tomografia computadorizada ou teste ergométrico de esforço, conforme enfatizam os autores. Mas outras técnicas não invasivas como a análise de deformação derivada do Doppler e taxa de deformação (*strain rate*) podem ser úteis na avaliação funcional em vez do ultrassom convencional.¹³ Obviamente, se forem encontrados sintomas clínicos (arritmia, dor torácica ou fadiga excessiva) ou alterações nos testes padrão, a avaliação cardíaca por tomografia computadorizada coronariana (ou RMC) deve ser feita imediatamente a qualquer momento.

Mas em que idade a avaliação coronária basal na CTV ainda permanece em discussão. Apesar da ausência de sintomas, na minha opinião, deve ser antes da idade adulta. E é prudente fazer tal avaliação também em adultos, sobre os quais ainda não se tem essas informações.¹⁴

Referências

1. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza ICB, Neger F, Galantier M, et al. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arq Bras Cardiol.* 1975;28(4):461-4.
2. Losay J, Touchot A, Serrat A, Litvinova A, Lambert V, Piot JD, Lacour-Gayet F, et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I-121–I-126.
3. Ou P, Khraide D, Celermajer, Agnoletti S, Thalabard JC. Mechanisms of coronary complications after the arterial switch for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(5):1263-9.
4. Tsuda T, Bhat A, Robinson BW, Baffa JM, Radtke W. Coronary artery problems late after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circ J.* 2015; 79 (11): 2372-9.
5. Wijk V, Ter Heide H, Schoof PH, Doeveindans PAF, Meijboom FJ, Breuer JM, et al. Sudden death due to coronary artery lesions long-term after the arterial switch operation: a systematic review. *Can J Cardiol.* 2017;33(9):1180-7.
6. Baldo MNF, Trad HS, Silva Junior TJ, Manso PH. Evaluation of Coronary Circulation after Arterial Switch Operation. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(6):1101-1108.
7. Stout K, Daniels C, Aboulhosn JA, Bozkurt B. 2018 AHA/ACC guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2019;139(14):698-800.
8. Baumgartner H, Backer J, Babu-Narayan S, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645.
9. Szymczyk K, Moll M, Sobczak K, Moll JA, Stefanczyk L, Grzelak P, et al. Usefulness of routine coronary CT angiography in patients with transposition of the great arteries after an arterial switch operation. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(2):335-46.
10. Veltman C, Beers SLMA, Kalkman DN, Kelder TP, Kies P, Kroft D, et al. Variation in coronary anatomy in adult patients late after arterial switch operation: a computed tomography coronary angiography study. *Ann Thorac Surg* 2013; n96(4):1390–7.
11. Tobler D, Wal RM, Roche SL, Verocai S, Iwanochko RM, Crean AM. Evaluation of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance protocol in young adults late after the arterial switch operation for d-transposition of the great arteries. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):98.
12. Ibrahim D, Hartaig BO, Min JK. Dual-energy computed tomography for detection of coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13(12): 1345–56.
13. van Wijk S, Driessen MMp, Meijboom FJ, Takken T, Borluer A. Evaluation of Left Ventricular Function Long Term After Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *Pediatr Cardiol.* 2019;40:188-93.
14. Kempny A, Wustmann K, Borgia F, Uebig A, LiW, et al. Outcome in adult patients after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol.* 2017(6):2588-93.



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

Avaliação Macroscópica da Aterosclerose nas Artérias: Uma Ferramenta de Avaliação na Autópsia

Macroscopic Evaluation of Atherosclerosis in the Arteries: An Autopsy Assessment Tool

Mariana Silva Oliveira,¹ Bianca Gonçalves Silva Torquato,¹ Maria Helena Soares,¹ Maria Luiza Gonçalves dos Reis Monteiro,¹ Guilherme Ribeiro Juliano,¹ Laura Sanches Aguiar,¹ Vicente de Paula Antunes Teixeira,¹ Mara Lúcia da Fonseca Ferraz¹

Universidade Federal do Triângulo Mineiro,¹ Uberaba, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A aterosclerose, em alguns casos, é uma condição assintomática, sendo necessário conhecer o grau de comprometimento arterial provocado pelas placas e sua associação com os fatores de risco. O exame de autópsia permite a compreensão dos processos básicos de doenças, assim como a avaliação e fornecimento de dados sobre a característica macroscópica do acometimento aterosclerótico.

Objetivo: Avaliar macroscopicamente e padronizar o acometimento aterosclerótico das artérias aorta, carótidas e ilíacas e comparar com a idade, o sexo e a causa de morte.

Métodos: Foram coletados 53 artérias aorta, 53 artérias carótida direita, 53 artérias carótida esquerda, 53 artérias ilíaca direita e 53 artérias ilíaca esquerda. Para essa avaliação, foi considerada a extensão de estrias lipídicas, de placas ateromatosas, de fibrose e de calcificação, as quais serviram de referência para pontuar a intensidade do acometimento aterosclerótico. Foram observados vários graus da aterosclerose e valores acurados para a classificação discreta, moderada e acentuada. Para a análise estatística, os dados foram analisados utilizando-se o software GraphPad Prism® 7.0. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando “p” foi menor que 5% ($p < 0,05$).

Resultados: As artérias carótidas apresentaram maior acometimento aterosclerótico em comparação às outras artérias avaliadas ($K=15,73$, $p=0,0004$). A ocorrência da aterosclerose se mostrou progressiva e significativa com o decorrer da idade (carótidas: $t=6,321$; $p < 0,0001$; aortas: $U=83,5$; $p < 0,0001$; ilíacas: $U=306$; $p < 0,0001$) e na causa de morte cardiovascular (carótidas: $t=5,047$; $p < 0,0001$; aortas: $U=98,5$; $p=0,0068$; ilíacas: $U=467,5$; $p=0,0012$).

Conclusão: A avaliação macroscópica da aterosclerose trata-se de uma forma inovadora e de baixo custo de avaliação através da visualização direta das placas ateroscleróticas, possibilitando uma associação com fatores de risco como idade avançada e doenças cardiovasculares, fornecendo dados importantes para a prática clínica.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Aterosclerose; Fatores de Risco; Doenças Assintomáticas; Artérias; Autópsia; Hereditariedade; Diagnóstico Precoce.

Abstract

Background: Atherosclerosis, in some cases, is an asymptomatic condition, and it is important to know the degree of arterial impairment caused by plaques and its association with risk factors. Autopsy examination provides understanding of basic disease processes and assessment to data about macroscopic characteristic of atherosclerotic involvement.

Objective: To macroscopically assess and standardize atherosclerotic involvement of aorta, carotid and iliac arteries and compare with age, gender and causes of death.

Methods: We collected 53 aortic arteries, 53 right carotid arteries, 53 left carotid arteries, 53 right iliac arteries and 53 left iliac arteries. For this assessment, the extension of fatty streaks, atheromatous plaques, fibrosis and calcification were considered, being the reference to score the degree of atherosclerotic involvement. Many degrees of atherosclerosis and accurate values were observed for mild, moderate and severe classification. For statistical analysis, data were analyzed using the software GraphPad Prism® 7.0. Differences were considered statistically significant if p-value was less than 5% ($p < 0.05$).

Correspondência: Mariana Oliveira •

Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Avenida Frei Paulino, 30. CEP 38025-180, Uberaba, MG – Brasil

E-mail: maholiveira7@hotmail.com

Artigo recebido em 28/11/2019, revisado em 31/03/2020, aceito em 20/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190846>

Results: Carotid arteries had greater atherosclerotic involvement compared to the other arteries ($K = 15.73$, $p = 0.0004$). Atherosclerosis was progressive and significant with increasing age (carotid arteries: $t = 6.321$; $p < 0.0001$; aorta: $U = 83.5$; $p < 0.0001$; iliac: $U = 306$; $p < 0.0001$) and as cause of cardiovascular death (carotids: $t = 5.047$; $p < 0.0001$; aorta: $U = 98.5$; $p = 0.0068$; iliac: $U = 467.5$; $p = 0.0012$).

Conclusion: Macroscopic assessment of atherosclerosis is an innovative and low-cost way of direct visualization of atherosclerotic plaques, enabling an association with risk factors such as increasing age and cardiovascular diseases, providing important data for clinical practice.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Atherosclerosis; Risk Factors; Asymptomatic Disease; Arteries; Autopsy; Heredity; Early Diagnosis.

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

Introdução

A aterosclerose é uma doença multifatorial associada a fatores hereditários, sexo e hábitos de vida como o tabagismo, alimentação inadequada e pouca ou nenhuma atividade física.¹ A presença e progressão da placa aterosclerótica provoca inflamação e deposição de lipídios nas paredes das artérias¹ que podem desencadear o desenvolvimento de doenças cardiovasculares com alta incidência a nível mundial.²

O diagnóstico precoce da aterosclerose como preditor da doença arterial coronariana e do infarto agudo do miocárdio se faz necessário para reduzir a morbidade e mortalidade associada à doença. Estudos exploram a prevalência e a associação de fatores que contribuem para estratificação dos riscos.³ A avaliação e o diagnóstico precoces em pacientes que se enquadram nesses grupos se fazem importantes.

Sabe-se que o exame de autópsia é de extrema importância, pois permite a compreensão dos processos básicos das doenças.⁴ Estudos têm demonstrado que além da eliminação dos fatores de risco associados à aterosclerose existem medicamentos atualmente eficazes para o tratamento dessa doença.⁵ No entanto, para a eficácia do tratamento é necessário conhecer o grau de comprometimento arterial provocado pelas placas ateroscleróticas.⁶ Tal fato torna a nossa avaliação e fornecimento de dados sobre a característica macroscópica ainda mais valiosa, pois estudos de autópsia permitem uma visualização ampla e direta da aterosclerose.^{7,8}

Por se tratar de uma doença cardiovascular, multifatorial e responsável pelo desenvolvimento de enfermidades graves, a avaliação macroscópica da aterosclerose em material de autópsia é importante, pois fornece uma descrição fidedigna e padronizada sobre a progressão da placa aterosclerótica. A associação dos aspectos macroscópicos com os fatores de risco contribui para o fornecimento de dados epidemiológicos para a clínica. O objetivo do trabalho foi identificar macroscopicamente a intensidade do acometimento aterosclerótico das artérias aorta, carótidas e ilíacas e comparar o grau do acometimento nesses leitos arteriais e com fatores de risco como a idade, o sexo e a causa de morte.

Métodos

Foram avaliados 2.931 protocolos de autópsias realizadas, no período de 1963 a 2018. A partir desses protocolos, foram selecionados os materiais biológicos (artérias carótidas, aorta e ilíacas) daqueles pacientes que apresentaram o laudo de autópsia completo, com informações relativas à idade (selecionados com idade superior a 18 anos), ao sexo e a causa de morte (cardiovascular ou não). Os casos em que os

materiais biológicos não se encontravam em bom estado de conservação ou que tinham o laudo de autópsia incompleto foram excluídos do estudo. Foi obtida uma amostra de 53 pacientes autopsiados. Após a seleção da amostra, do arquivo de peças anatômicas da disciplina de Patologia Geral, foram coletados 53 artérias aorta, 53 artérias carótida direita, 53 artérias carótida esquerda, 53 artérias ilíaca direita e 53 artérias ilíaca esquerda.

O estudo foi desenvolvido na disciplina de Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 56931816.4.0000.5154 em conformidade com a resolução 466/2012.

Avaliação macroscópica da aterosclerose

Três examinadores realizaram a classificação da intensidade macroscópica da aterosclerose nas artérias aorta, carótida direita, carótida esquerda, ilíaca direita e ilíaca esquerda. Foi feita utilizando-se um critério já descrito na literatura.⁹ A progressão de estrias lipídicas, de placas ateromatosas, de fibrose e de calcificação, na parede das artérias serviram de referência para pontuar a intensidade do acometimento (Figura 1). Em uma folha foi feita uma linha de 12,0 cm não milimetrada (Figura 2A). Essa linha foi utilizada como escala para o acometimento da aterosclerose.

Ao abrirem uma artéria, os examinadores observavam a progressão das lesões, em seguida, registrava-se um ponto na escala referente a intensidade do acometimento, quanto mais próximo do 0,0 cm menor o acometimento, e quanto mais próximo de 12,0 cm maior o acometimento (Figura 2B).

Após o final de todas as avaliações, foi realizada a medida da distância do ponto 0,0 cm ao ponto marcado na escala pelos examinadores, com a finalidade de evitar interferências nas classificações (Figura 2C). Para a classificação em discreto, moderado e acentuado, foram padronizadas medidas na escala. A intensidade da aterosclerose foi classificada como discreta quando a avaliação foi de 0,1 cm a 4,0 cm; moderada, de 4,1 cm a 7,0 cm e acentuada, de 7,1 cm a 12,0 cm.⁹

Foram observados vários graus da aterosclerose e valores acurados para a classificação discreta, moderada e acentuada (Figura 3).

Análise estatística

Para a análise estatística foi elaborado um banco de dados no programa *Microsoft Excel*®. Os dados foram analisados utilizando-se o software *GraphPad Prism*® 7.0. Para verificar o

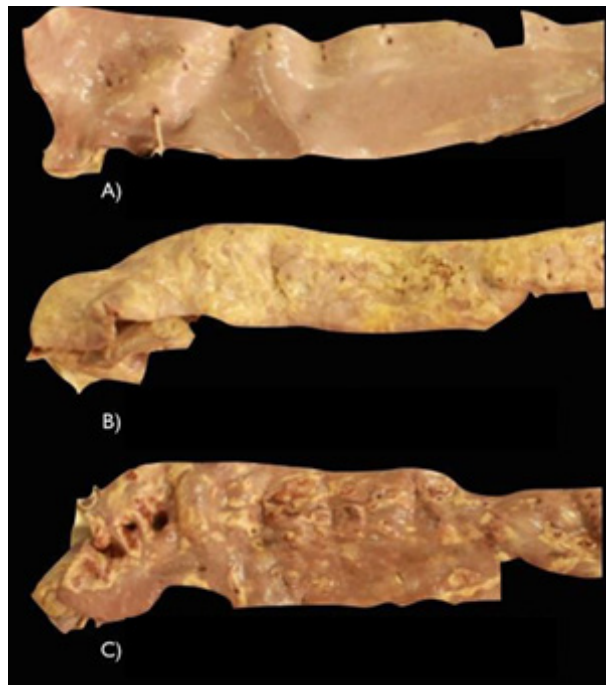


Figura 1 – A) Artéria aorta com estrias lipídicas. B) Artéria aorta com placas ateromatosas. C) Artéria aorta com placas ateromatosas, fibrose e calcificações.

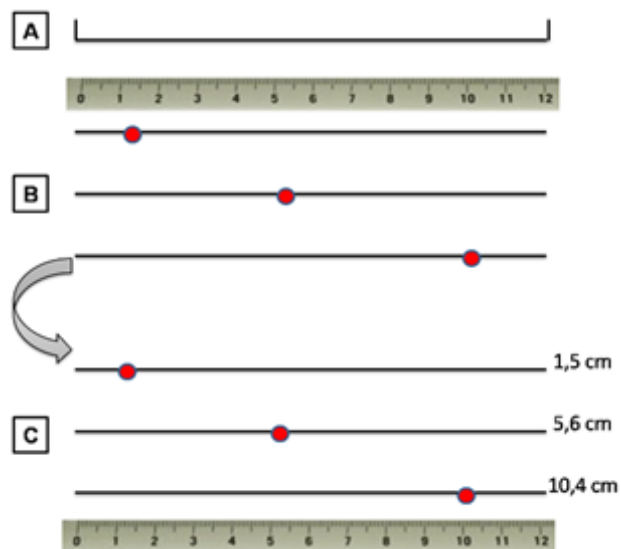


Figura 2 – A) Modelo de linha de 12,0 cm não milimetrada utilizada como escala para o acometimento da aterosclerose. B) Registro do ponto na escala não milimetrada, referente à intensidade do acometimento, após avaliação das lesões. C) Medida da distância do ponto 0,0 cm ao ponto marcado após a finalização das avaliações em todas as artérias.



Figura 3 – A) Artéria aorta avaliada como discreta. B) Artéria aorta avaliada como moderada. C) Artéria aorta avaliada como acentuada.

tipo de distribuição das variáveis foi aplicado o teste estatístico de Kolmogorov-Smirnov (com Dallal-Wilkinson-Lillie para valor de p). Para as variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas a média e desvio padrão e para as com distribuição não normal, a mediana e intervalo interquartil. Utilizamos o teste t de *student* (t) não pareado para a distribuição normal e o teste de *Mann-Whitney* (U) para a distribuição não normal na comparação de dois grupos. Para a comparação de três grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis (H), seguido pelo pós-teste de Dunn. Para correlação foi empregado o coeficiente de correlação de *Spearman* (r_s) para distribuição não-normal. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando “ p ” foi menor que 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Com relação à distribuição geral da amostra, os dados estão descritos na Tabela 1.

As artérias carótidas apresentaram maior acometimento aterosclerótico em comparação às outras artérias avaliadas ($H = 15,73$, $p = 0,0004$), sendo encontrada diferença significativa entre as artérias carótidas e ilíacas ($p = 0,0002$).

A variação da intensidade macroscópica da aterosclerose nas artérias analisadas está descrita na Tabela 2.

As distribuições da avaliação macroscópica da aterosclerose nas artérias carótidas, aortas e ilíacas e os diferentes graus do acometimento macroscópico da aterosclerose estão representados na Figura 4.

A ocorrência da aterosclerose se mostrou progressiva e significativa com o decorrer da idade nas carótidas

($r_s = 0,5133$; $p < 0,0001$), nas aortas ($r_s = 0,716$; $p < 0,0001$) e nas ilíacas ($r_s = 0,7378$; $p < 0,0001$) (Figura 5).

De acordo com a avaliação macroscópica da aterosclerose com as variáveis analisadas, os dados estão descritos na Tabela 2.

Discussão

Por meio de uma amostra proveniente de material de autópsia, evidenciou-se o acometimento da aterosclerose em diferentes leitos arteriais sendo eles de grande importância para o suprimento sanguíneo do organismo. A análise macroscópica fornece um meio de compreender o processo de desenvolvimento da doença, sendo um instrumento válido e necessário para a pesquisa e fornecimento de dados para a clínica como já demonstrado em outros estudos.⁹⁻¹¹

O presente estudo demonstrou um maior acometimento nas artérias carótidas, quando comparada às artérias aorta e ilíacas, porém com diferença significativa somente entre as carótidas e ilíacas. Embora a aterosclerose seja um processo que possa acometer toda a árvore circulatória, sendo encontrada em qualquer artéria de grande ou médio calibre, a doença tende a localizar-se em áreas particulares do sistema arterial, como os segmentos aortoiliaco, ilíacofemoral ou as artérias carótidas. Fatores como modificações do fluxo sanguíneo, alterações da pressão extra vascular e particularidades anatômicas e bioquímicas parecem explicar a preferência das lesões por esses vasos.¹² Além disso a carótida é uma artéria avaliada em vários outros estudos como marcadora de aterosclerose e determinante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.¹³⁻¹⁵

Tabela 1 – Características gerais da amostra

Variáveis	n (%)	Idade média± DP (anos)
Total da amostra	53 (100%)	49,9±18,6
Idade		
Idoso	17 (32,1%)	72,88±8,1
Não idoso	36 (67,9%)	39,05±10,24
Sexo		
Masculino total	26 (49,1%)	49,77±16,40
Feminino total	27 (50,9%)	50,04±20,77
Masculino idoso	7 (41,18%)	72±6,35
Feminino idoso	10 (58,82%)	74±9,42
Masculino não idoso	19 (52,78%)	41,58±9,84
Feminino não idoso	17 (47,22%)	36,24±10,22
Causa de morte		
Cardiovascular	10 (18,9%)	64,3±17,09
Não cardiovascular	43 (81,1%)	46,56±17,43

n: amostra; DP: desvio padrão.

Tabela 2 – Avaliação macroscópica das carótidas direita e esquerda, aortas e ilíacas direita e esquerda dos pacientes autopsiados

Variáveis	Carótida (cm)	Aorta (cm)	Íliaca (cm)
Idade			
Idoso	7,256±2,254	8,6 (4,6-9,8)	5,9 (3,85-9,07)
Não idoso	3,983±2,59	1,8 (1,13-3,6)	1,15 (0,5-2,5)
	t=6,321; p<0,0001	U=83,5; p<0,0001	U=306; p<0,0001
Sexo			
Masculino	4,675±2,593	2,6 (1,28-6,18)	1,85 (0,6-4,78)
Feminino	5,378±3,178	3,7 (1,5-9)	2,85 (0,98-8,1)
	t=1,245; p=0,2160	U=285; p=2442	U=1165; p=0,1316
Causa de morte			
Cardiovascular	7,7±2,617	7,25 (3,33-10,58)	5,1 (2,65-7,18)
Não cardiovascular	4,413±2,625	2,2 (1,2-7)	1,8 (0,6-4,73)
	t=5,047; p<0,0001	U=98,5; p=0,0068	U=467,5; p=0,0012

n: amostra; cm: centímetros.

De modo geral, a intensidade da aterosclerose variou entre discreta e moderada. Nas lesões avaliadas como discretas havia presença de estrias lipídicas, o que indica o início do processo da lesão. Embora essas lesões não alterem a circulação sanguínea por não obstruírem a luz vascular, a sua localização facilita a contínua deposição lipídica e evolução para aterosclerose.¹⁶

Nos pacientes idosos houve uma intensidade maior e significativa da aterosclerose quando comparado aos não idosos. A idade tem sido demonstrada com um preditor significativo para o desenvolvimento da aterosclerose.^{17,18} Foi encontrado um aumento de placas ateroscleróticas acentuadas e assintomáticas em artérias de pacientes idosos,¹⁹ assim como calcificações,²⁰ o que corrobora com nossos achados.

Com relação ao sexo, foi encontrado maior intensidade da aterosclerose nas mulheres, porém sem diferença significativa, o que corrobora com um estudo semelhante que analisou a aterosclerose por meio de ultrassonografia, onde os autores não encontraram diferenças entre os sexos.²¹ Um estudo recente comprovou que os sexos respondem fisiologicamente aos fatores de risco (tabagismo, obesidade, diabetes e hipertensão arterial sistêmica) de forma diferente, sendo o sexo feminino o mais acometido e sensibilizado frente às agressões citadas. Embora muitos estudos comprovem que maiores índices de eventos cardiovasculares são nos homens, vêm sendo apresentadas pesquisas divergentes a esse fato, visto que a resposta fisiológica do sexo feminino é mais sensível frente

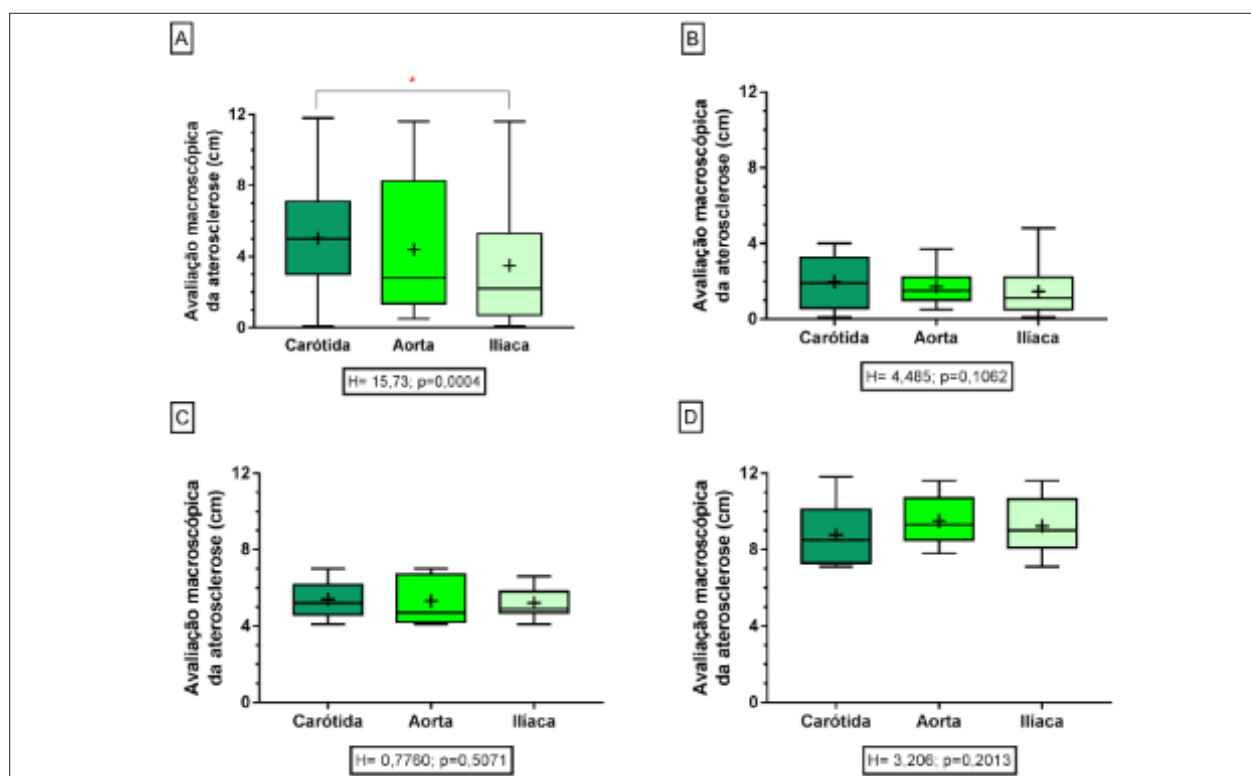


Figura 4 – A) Comparação da avaliação macroscópica da aterosclerose nas artérias carótidas, aortas e ilíacas. B) Comparação entre a avaliação macroscópica da aterosclerose nas artérias carótidas, aortas e ilíacas classificadas como discretas (0 a 4 cm). C) Comparação entre a avaliação macroscópica da aterosclerose nas artérias carótidas, aortas e ilíacas classificadas como moderadas (4,1 a 7 cm). D) Comparação entre a avaliação macroscópica da aterosclerose nas artérias carótidas, aortas e ilíacas classificadas como acentuadas (7,1 a 12 cm).

aos fatores de risco, o que contribui para o desenvolvimento ou piora do quadro da doença cardiovascular.²²

No presente estudo os pacientes que foram a óbito devido a causas cardiovasculares apresentaram intensidade significativamente maior de aterosclerose. O estudo anatomopatológico de pacientes que foram a óbito por causas cardiovasculares fornece a melhor amostra da população para se estudar a aterosclerose.⁴ Doenças cardiovasculares estão diretamente associadas com a ocorrência da aterosclerose sistêmica, que na maioria das vezes é assintomática,²³ o que dificulta a prevenção, porém de extrema importância.

De forma geral, nosso estudo possui algumas limitações por ser um estudo post mortem, como a perda de algumas informações sobre os hábitos de vida anteriores dos pacientes como uso de medicações, alimentação, tabagismo, entre outros fatores de risco que também estão relacionados com o desenvolvimento da aterosclerose. Além disso, alguns óbitos ocorreram sem que a aterosclerose fosse investigada anteriormente durante a internação do paciente, o que seria um bom preditor para a acurácia da avaliação macroscópica. Porém existem vários pontos positivos que fortalecem o trabalho, como o fato da avaliação macroscópica direta e precisa através da visualização da placa em sua totalidade, e a confirmação da associação de fatores de risco intrínsecos como a idade e o sexo e também a causa de morte que pode ter ocorrido devido a fatores extrínsecos. Além disso,

foram coletados vários leitos arteriais de importância para a circulação corpórea (carótida direita e esquerda, aorta e ilíaca direita e esquerda) que demonstraram resultados semelhantes quando comparados aos fatores de risco e que confirmaram serem bons locais para a avaliação da aterosclerose sistêmica.

Conclusões

A aterosclerose apresenta um padrão de lesão progressivo ao longo da vida, que afeta diferentes leitos arteriais, sendo que as artérias carótidas são as mais acometidas, mostrando-se bons marcadores para estudo e avaliação da progressão da placa aterosclerótica. O estudo mostra a importância da avaliação da aterosclerose e traz uma forma inovadora de avaliação, pois é possível mensurar a intensidade macroscópica do acometimento através da visualização direta das placas ateroscleróticas e comparar com fatores de risco que, em associação podem contribuir para a progressão da placa e para o desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares. A idade avançada, o sexo feminino e a causa de morte cardiovascular contribuem como fatores de risco para maior acúmulo lipídico nestas artérias. A avaliação macroscópica é um método de baixo custo, eficaz e padronizado para a mensuração da intensidade da aterosclerose e permite a melhor compreensão do desenvolvimento de outros eventos cardiovasculares no momento da autópsia, além de fornecer dados para a prática clínica.

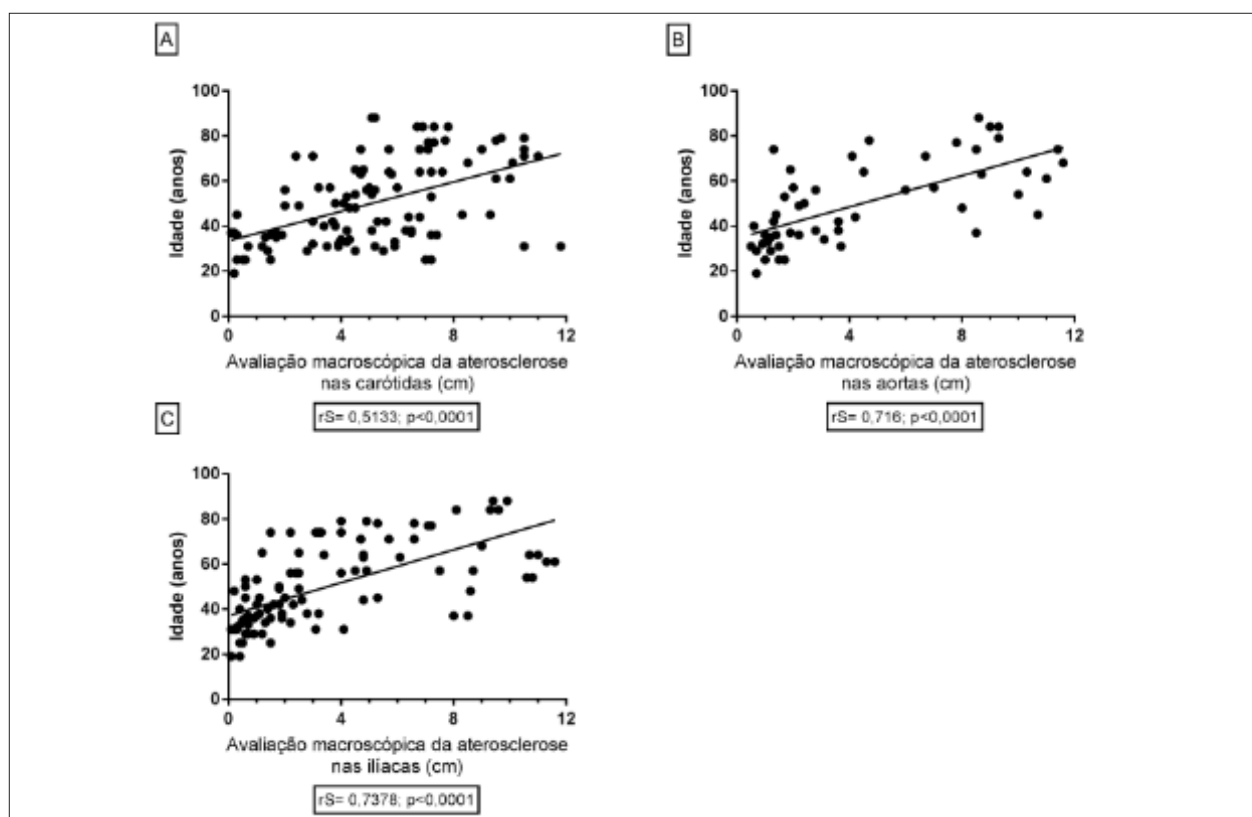


Figura 5 – A) Correlação entre a avaliação macroscópica da aterosclerose nas carótidas com a idade. B) Correlação entre a avaliação macroscópica da aterosclerose nas aortas com a idade. C) Correlação entre a avaliação macroscópica da aterosclerose nas ilíacas com a idade.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e à Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU) pelo financiamento da pesquisa e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento da pesquisa e concessão de bolsa de estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira MS, Torquato BGS, Juliano GR, Aguiar LS, Ferraz MLF; Obtenção de dados: Oliveira MS, Torquato BGS, Soares MH; Análise e interpretação dos dados: Oliveira MS, Torquato BGS, Soares MH, Ferraz MLF; Análise estatística: Oliveira MS, Torquato BGS; Obtenção de financiamento: Teixeira VPA, Ferraz

MLF; Redação do manuscrito: Oliveira MS, Torquato BGS, Aguiar L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Monteiro ML, Juliano GR, Aguiar LS, Teixeira VPA, Ferraz MLF.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CAPES, CNPq, FAPEMIG e FUNEPU.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Mariana Oliveira pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Referências

1. Levula M, Oksala N, Airla N, Zeitlin R, Salenius JP, Järvinen O et al. Genes involved in systemic and arterial bed dependent atherosclerosis—Tampere Vascular study. *PLoS One*. 2012;7(4):e33787.
2. Gargiulo P, Marsico F, Parente A, Paolillo S, Cecere M, Casaretti L et al. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal. *Int J Cardiol*. 2014;170(3):286–90.
3. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JF, Oliveira GM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6 Suppl 2):1-63. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):415.
4. Abedinzadeh N, Pedram B, Sadeghian Y, Nodushan SM, Gilasgar M, Darvish M et al. A histopathological analysis of the epidemiology of coronary atherosclerosis: an autopsy study. *Diagn Pathol*. 2015;3(10):87.
5. Berghenau SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Neth Heart J*. 2017;25(4):231-42.
6. Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke*. 2010;41(6):1193-9.
7. Suemoto CK, Ferretti-Rebustini REL, Rodriguez RD, Leite REP, Soterio L, Brucki SMD et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002267.
8. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(4):187–96.
9. Ferraz MLF, Nascimento DMS, Rorato JPH, Espindula AP, Oliveira LF, Ramalho LS et al. Correlation of lifetime progress of atherosclerosis and morphologic markers of severity in humans: new tools for a more sensitive evaluation. *Clinics*. 2012;67(9):1071-5.
10. Oliveira MS, Torquato BGS, da Silveira LAM, Juliano GR, Aguiar LS, Juliano GR et al. Evaluation of aortic changes in elderly people autopsied with acquired immunodeficiency syndrome. *Surg Exp Pathol*. 2018;1:7.
11. Nishizawa A, Suemoto CK, Farias-Itao DS, Campos FM, Silva KCS, Bittencourt MS et al. Morphometric measurements of systemic atherosclerosis and visceral fat: Evidence from an autopsy study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186630.
12. Brasileiro Filho G. *Bogliolo patologia geral*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2013.
13. Çetin M, Erdoğan T, Kiriş T, Özyıldız AG, Ergül E, Durakoğlu E et al. Endothelial dysfunction, subclinical atherosclerosis and LDL cholesterol are the independent predictors of left atrial functions in hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(1):69-77.
14. Paraskevas KI, Sillesen HH. Carotid atherosclerosis markers and adverse cardiovascular events. *Int J Cardiol*. 2020;307:178.
15. Yoshida K, Yang T, Yamamoto YU, Kurosaki Y, Funaki T, Kikuchi T et al. Expansive carotid artery remodeling: possible marker of vulnerable plaque. *J Neurosurg*. 2019;1-6.
16. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ et al. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged Adults: A Prospective Study of Parents and Offspring. *JAMA*. 2004;291(18):2204–11.
17. Zavatta M, Mell MW. A national Vascular Quality Initiative database comparison of hybrid and open repair for aortoiliac-femoral occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2018;67:199-205.
18. Hendriks EJ, Beulens JW, De Jong PA, Van Der Schouw YT, Sun WN, Wright CM et al. Calcification of the splenic, iliac, and breast arteries and risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis*. 2017 Apr;259:120-7.
19. Fernandez-Friera L, Penalvo JJ, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104-13.
20. Chen HY, Engert JC, Thanassoulis G. Risk factors for valvular calcification. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(2):1-7.
21. Yang YJ, Park HJ, Won KB, Chang HJ, Park GM, Kim YG, et al. Relationship between the optimal cut-off values of anthropometric indices for predicting metabolic syndrome and carotid intima-medial thickness in a Korean population. *Medicine*. 2019;98(42):e17620.
22. Cifkova R, Pitha J, Krajcoviechova A, Kralikova E. Is the impact of conventional risk factors the same in men and women? Plea for a more gender-specific approach. *Int J Cardiol*. 2019;286:214-9.
23. Nakamura E, Sato Y, Iwakiri T, Yamashita A, Moriguchi-Goto S, Maekawa K et al. Asymptomatic Plaques of Lower Peripheral Arteries and Their Association with Cardiovascular Disease: An Autopsy Study. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(9):921-7.



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

Influência do Consumo de Suco de Laranja (*Citrus Sinensis*) na Remodelação Cardíaca de Ratos Submetidos a Infarto do Miocárdio

Influence of Consumption of Orange Juice (Citrus Sinensis) on Cardiac Remodeling of Rats Submitted to Myocardial Infarction

Bruna C. Oliveira,¹ Priscila P. Santos,¹ Amanda M. Figueiredo,¹ Bruna P. M. Rafacho,¹ Larissa Ishikawa,² Silméia G. Zanati,¹ Ana A. H. Fernandes,² Paula S. Azevedo,¹ Bertha F. Polegato,¹ Leonardo A. M. Zornoff,¹ Marcos F. Minicucci,¹ Sergio A. R. Paiva^{1,3}

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Campus de Botucatu - Faculdade de Medicina de Botucatu,¹ Botucatu, SP - Brasil

Instituto de Biociências Campus de Botucatu (UNESP),² Botucatu, SP - Brasil

Food Research Center FoRC,³ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O suco de laranja (SL) é rico em polifenóis com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Após o infarto do miocárdio (IM), mudanças complexas ocorrem na estrutura e na função cardíacas, processo conhecido como remodelação cardíaca (RC). O estresse oxidativo e a inflamação podem modular esse processo. Nossa hipótese foi a de que o consumo de SL atenua a RC após o IM.

Objetivos: Avaliar a influência do SL sobre a RC após IM pela análise de variáveis funcionais, morfológicas, de estresse oxidativo, de inflamação, e de metabolismo energético.

Métodos: Um total de 242 ratos machos pesando entre 200 e 250g foram submetidos a um procedimento cirúrgico (ligação da artéria coronária ou cirurgia simulada). Sete dias após a cirurgia, os animais sobreviventes foram divididos para um dos quatro grupos: 1) SM, animais sham que receberam água e maltodextrina (n = 20); 2) SSL, animais sham que receberam SL (n = 20); 3) IM, animais infartados que receberam água e maltodextrina (n = 40); e 4) ISL, animais infartados que receberam SL (n = 40). A análise estatística foi realizada pelo teste de ANOVA com dois fatores com o teste de Holm-Sidak. Os resultados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão, e o nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Três meses depois, o IM levou à hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), com disfunção sistólica e diastólica, e aumento nos mediadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Os animais que consumiram SL apresentaram menor atividade da glutathione peroxidase e maior expressão da heme-oxigenase-1 (HO-1).

Conclusão: O SL atenuou a RC, e a HO-1 pode exercer um importante papel nesse processo.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Sucos de Frutas; *Citrus Sinensis* (laranja); Polifenóis; Remodelação Ventricular; Anti-Inflamatórios; Antioxidantes; Ratos.

Abstract

Background: Orange juice (OJ) is rich in polyphenols with anti-inflammatory and antioxidant properties. After myocardial infarction (MI), complex changes occur in cardiac structure and function, which is known as cardiac remodeling (CR). Oxidative stress and inflammation can modulate this process. We hypothesized that the consumption of OJ attenuates the CR after MI.

Objectives: To evaluate the influence of OJ on CR after MI by analysis of functional, morphological, oxidative stress, inflammation, and energy metabolism variables.

Methods: A total of 242 male rats weighing 200-250 g were submitted to a surgical procedure (coronary artery ligation or simulated surgery). Seven days after surgery, survivors were assigned to one of the four groups 1) SM, sham animals with water and maltodextrin (n = 20); 2) SOJ, sham animals with OJ (n = 20); 3) IM, infarcted animals with water and maltodextrin (n = 40); and 4) IOJ, infarcted animals with OJ (n = 40). Statistical analysis was performed by the two-way ANOVA supplemented by Holm-Sidak. Results are presented as mean $\pm$ standard deviation, the level of significance adopted was 5%.

Results: After 3 months, MI led to left ventricular (LV) hypertrophy, with systolic and diastolic dysfunction, and increased oxidative stress and inflammatory mediators. OJ intake reduced LV cavity and improved systolic and diastolic function. The OJ animals presented lower activity of glutathione peroxidase and higher expression of heme-oxygenase-1 (HO-1).

Correspondência: Sergio A. R. Paiva •

Faculdade de Medicina de Botucatu - Rubião Júnior, CEP 18618-970, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: sergio.paiva@unesp.br

Artigo recebido em 17/07/2019, revisado em 29/03/2020, aceito em 10/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190397>

Conclusion: OJ attenuated CR in infarcted rats and HO-1 may be play an important role in this process.

Keywords: Myocardial Infarction; Fruits Juices (orange); Polyphenols; Ventricular Remodeling; Anti-Inflammatory Agents; Antioxidants. **Full**

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

Introdução

O nome *polifenóis*, ou *compostos fenólicos*, refere-se a um grande grupo de moléculas encontradas em verduras, frutas, cereais, chá, café, cacau, soja, e suco de fruta.¹ Esses compostos têm sido estudados devido ao seu potencial efeito biológico na prevenção e tratamento de diferentes doenças.^{2,3}

Em revisão da literatura, Hyson mostrou que o suco da fruta, definido como suco puro ou 100% suco, reteve a maioria dos nutrientes e fitoquímicos da fruta íntegra e, portanto, pode ser importante no benefício e proteção da saúde humana.⁴ O suco de laranja (SL) é fonte de compostos fenólicos na forma de diferentes flavonoides. O principal flavonoide de interesse é a hesperidina e sua forma hidrolisada, a hesperetina.⁵ O interesse na pesquisa sobre as propriedades do SL aumentou devido à sua ação anti-inflamatória e antioxidante nas doenças crônicas.⁶

Por exemplo, na lesão miocárdica, suplementos de antioxidantes podem ter efeito benéfico na remodelação cardíaca (RC). Em estudos usando modelo de infarto do miocárdio (IM), compostos bioativos presentes no alecrim, tomate, e chá verde, e antioxidantes tais como ácido ascórbico, quercetina, alfa-tocoferol, e vitamina A mostram efeito protetor contra a RC.^{1,3,7-10}

A doença cardíaca isquêmica, incluindo o IM, é uma causa importante de insuficiência cardíaca e morte em todo o mundo. Após o IM, mudanças complexas no ventrículo esquerdo (VE) podem causar alterações no tamanho, na massa, e na geometria do coração, e na função cardíaca.^{11,12} Tais mudanças são definidas como RC e podem levar à insuficiência cardíaca e aumento na mortalidade.¹³ Muitos fatores podem estar envolvidos na RC, incluindo estresse oxidativo, inflamação, fibrose, e apoptose.^{14,15}

No IM, a isquemia inicia a geração de espécies reativas de oxigênio (EROS). As EROS danificam diretamente as membranas celulares, ativam a resposta inflamatória, e levam à morte celular. Elas também podem atuar como sinais de transdução, estimulando o fator nuclear kappa B (NF-κB), o qual estimula a síntese de citocinas pró-inflamatórias.¹⁴⁻¹⁶ Além disso, o sistema KEAP-1/Nrf2 (proteína 1 associada a ECH tipo Kelch/fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2) poderia ser ativado durante o estresse oxidativo celular, e exercer papel crítico na homeostase redox. Esse é um mecanismo universal que atua nos genes-alvo do Nrf2, conhecidos como elementos de resposta antioxidante. A glutathione peroxidase (GPx) e a heme-oxigenase-1 (HO-1) são exemplos de proteínas reguladas por esse sistema.¹⁷

Estratégias terapêuticas para atenuar a RC após o IM têm sido muito estudadas.^{18,19} Bloqueadores de aldosterona, inibidores da enzima conversora de angiotensina e betabloqueadores são algumas dessas estratégias.²⁰ Nesse contexto, os compostos bioativos de produtos naturais, com propriedades cardioprotetoras, tais como os flavonoides,

podem ser importante adjuvante no tratamento de IM. Por outro lado, estudos mostram que um foco em padrões alimentares e dietéticos, e não em nutrientes ou fitoquímicos individuais, é melhor para a saúde cardiometabólica.²¹ Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência da ingestão de SL sobre a RC após IM.

Materiais e métodos

Protocolo experimental

Todos os experimentos e procedimentos foram conduzidos de acordo com as diretrizes para o cuidado e o uso de animais em laboratório dos Institutos Nacionais da Saúde (NIH), e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, São Paulo, Brasil (1126/2015). Foram utilizados 242 ratos Wistar machos, pesando 200 - 250 g. O IM foi induzido por ligação da artéria coronária, como descrito previamente.^{22,23}

Após a cirurgia, os animais foram colocados em caixas com seis animais cada. Sete dias depois, o primeiro estudo ecocardiográfico foi realizado para avaliar a eficácia do procedimento cirúrgico.²⁴ Com base nesse ecocardiograma, os animais foram alocados aleatoriamente em caixas com dois animais cada, para receberem SL ou uma solução de maltodextrina (M). Os grupos foram: 1) SM, animais sham que receberam solução de M (n=20); 2) SSL, animais sham que receberam SL (n=20); 3) IM, animais com infarto que receberam solução de M; e 4) ISL, animais com infarto que receberam SL (n=40). O tamanho da amostra utilizada baseou-se em outros estudos realizados em nosso laboratório.^{3,8,25} O número de ratos no grupo infartado foi maior, uma vez que a mortalidade esperada para esses animais durante o período experimental é de aproximadamente 50%. Além disso, somente animais com área infartada do VE maior que 30% foram incluídos no estudo.²⁴

O alimento era oferecido à vontade (*ad libitum*). Os animais foram tratados durante três meses, e a mortalidade foi avaliada nesse período (Figura 1 dos dados suplementares). Os ratos foram condicionados em temperatura controlada (22 ± 2°C), com um ciclo claro-escuro de 12 horas.

Ligação da artéria coronária

O IM foi induzido por ligação da artéria coronária, conforme descrito previamente.^{22,23} Em resumo, os ratos foram anestesiados com cetamina (70mg/Kg) e xilazina (1mg/Kg). Após toracotomia esquerda, o coração foi retirado. O átrio esquerdo foi retraído para facilitar a ligação da artéria coronária esquerda, com fio mononylon 5.0 entre a saída da artéria pulmonar e o átrio esquerdo. O coração foi recolocado no tórax, os pulmões inflados com pressão positiva, seguido por fechamento da toracotomia. Também se criou um grupo

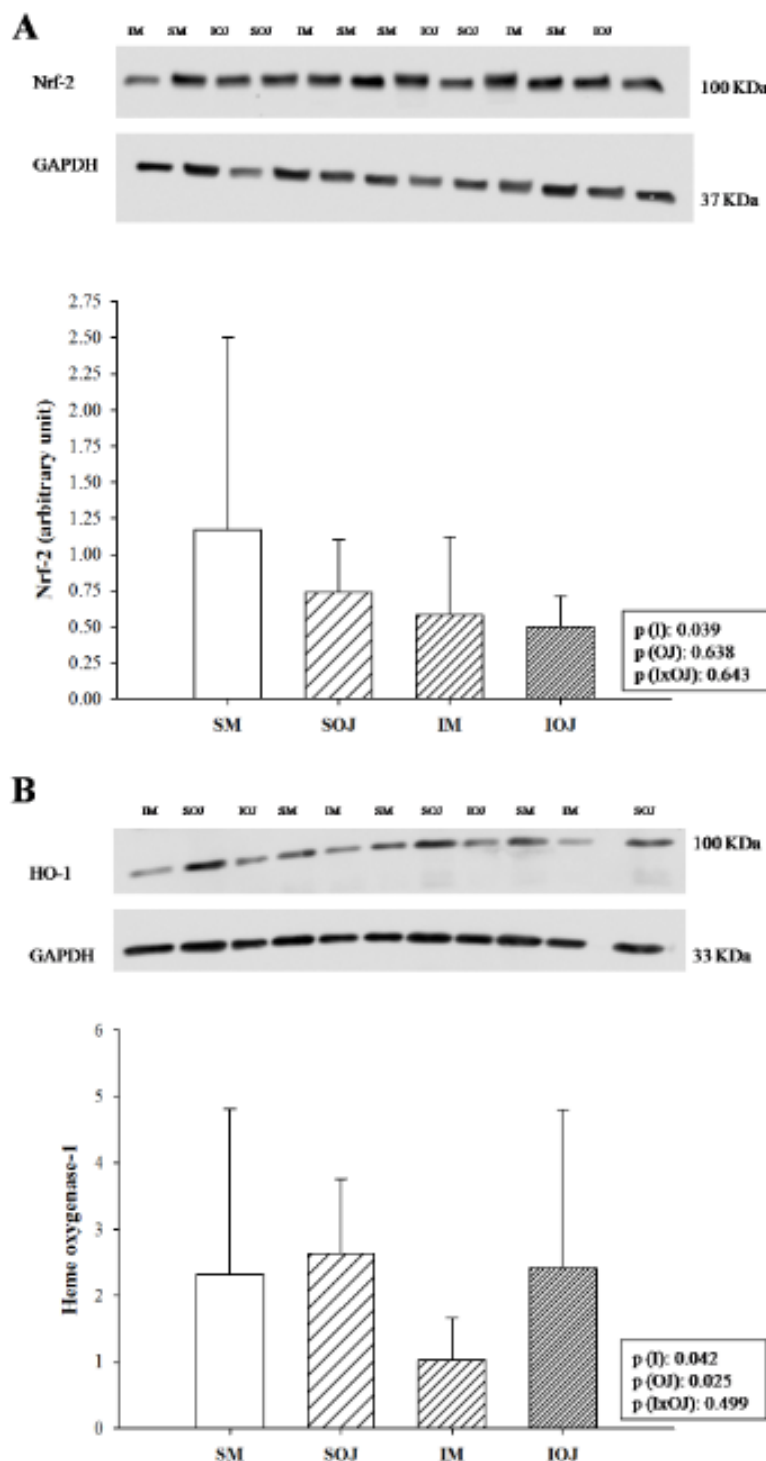


Figura 1 – Expressão de fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) e heme-oxygenase-1 (HO-1) em ratos sham e ratos infartados por Western blot. Gráfico de barras mostrando a expressão de Nrf-2 e de HO-1 em cada grupo (A) expressão do Nrf-2 e Western blot representativo; tamanho da amostra: 8 animais em cada grupo; (B) expressão de HO-1 e Western blot representativo; tamanho da amostra: SM = 5; SSL = 6; IM = 5; ISL = 5; GAPDH gliceraldeído -3-fosfato-desidrogenase; dados expressos em média $\pm$ DP. p(I): valor p entre animais infartados e não infartados; p(SL): valor p entre animais que receberam maltodextrina e animais que receberam suco de laranja; p(IxSL): representa o valor de p quando houve interação entre fatores relacionados a infarto e fatores relacionados ao consumo de suco de laranja

Artigo Original

sham, em que os animais foram submetidos à cirurgia sem oclusão coronária. Após o efeito da anestesia, os ratos foram medicados oralmente com Metamizol sódico (30 mg / kg Dipirona®, Biovet, Vargem Grande Paulista, São Paulo, Brasil).

Suco de laranja

Os grupos SSL e ISL receberam suco de laranja em regime *ad libitum*. Os grupos controles (SM e IM) receberam uma solução de água e M na concentração de 100g/L. A solução de M foi dada aos animais controle para fornecer a mesma quantidade de carboidratos que o SL. O tratamento foi iniciado sete dias após a cirurgia. O SL e as soluções de M eram trocadas a cada 24 horas, e o consumo foi monitorado diariamente. A composição nutricional do SL é apresentada nos dados suplementares.

Estudo ecocardiográfico

Após três meses, todos os ratos foram pesados e avaliados por ecocardiografia transtorácica.^{26,27} Para o estudo ecocardiográfico, os ratos foram anestesiados com injeção intramuscular de solução de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (1 mg/kg). As medidas foram feitas pelo mesmo observador, seguindo o método de última geração recomendado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e a Associação Europeia de Ecocardiografia.²⁸ O ecocardiograma foi realizado com o sistema General Electric Vivid S6 System (GE Medical Systems, Tirat Carmel, Israel), com sonda *phased array* de 5 a 12-MHz.

Após o ecocardiograma, os animais foram eutanasiados com uma alta dose de pentobarbital, e os corações foram removidos. O VE foi isolado e amostras foram retiradas e imediatamente congeladas e armazenadas a -80°C. Um corte transversal do VE foi separado e fixado com formalina tamponada 10%, e embebidos em parafina para estudo histológico.

Análise morfométrica

Cortes de cinco micrômetros de espessura foram marcados com hematoxilina e eosina para cálculo do tamanho do infarto conforme descrito anteriormente. Todos os animais foram incluídos na análise morfométrica. Após o cálculo do tamanho do infarto, os animais infartados com menos de 30% do VE de área infartada foram excluídos das análises. Todas as imagens foram coletadas com câmera de vídeo acoplada ao microscópio (Leica); as imagens foram analisadas usando o software Image-Pro Plus 3.0 (Media Cybernetics, Silver Spring, MD).

Hidroperóxido lipídico no tecido cardíaco, atividade de enzima antioxidante, e metabolismo energético cardíaco

Amostras do VE (100mg) foram usadas para medidas de proteína total e hidroperóxido lipídico (HL), e atividade das seguintes enzimas antioxidantes – GPx (E.C.1.11.1.9), superóxido dismutase (SOD, E.C.1.15.1.1), e catalase (E.C.1.11.1.6). O metabolismo energético cardíaco foi avaliado pela atividade da 3-hidroxiacil coenzima-A desidrogenase (OHADH; E.C.1.1.1.35.), fosfofrutoquinase (PFK; E.C.2.7.1.11), lactato desidrogenase (LDH;

E.C.1.1.1.27), piruvato desidrogenase (E.C.1.2.4.1), citrato sintase (CS; E.C.4.1.3.7.), e trifosfato de adenosina (ATP) sintase (EC 3.6.3.14).^{3,9} Os testes de atividade enzimática foram realizados a 25°C com um leitor de microplaca (μ Quant-MQX 200-EONC com o software Gen5 2.0 conectado a um sistema de controle; Bio-Tec Instruments, VT, EUA). Todos os reagentes foram obtidos de Sigma (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA).

Mediadores inflamatórios

Concentrações de interferon- γ (IFN- γ) e interleucina-10 (IL-10) nas amostras do VE foram determinadas por ELISA seguindo-se as instruções do fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Western blot

O teste de Western blot foi realizado para analisar a expressão proteica da GPx-1 (ab 22604 - Abcam Inc, Cambridge), HO-1 (ab13248 - Abcam Inc, Cambridge), NF-kB total e fosforilada (NF-kB- sc 8008 e sc 3302- Santa Cruz Biotechnology, Inc, Europa), e sirtuína-1 (Sirt-1- sc 15404-Santa Cruz Biotechnology, Inc, Europa), no extrato celular total. Para determinar o fator nuclear eritroide 2 (Nrf-2-sc 722-Santa Cruz Biotechnology Inc, Europa), amostras do VE foram extraídas utilizando-se tampão de extração nuclear.⁹ As amostras foram separadas em gel de poliacrilamida-dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE) a 10%, e as proteínas transferidas para uma membrana de nitrocelulose. A membrana foi bloqueada com leite em pó desnatado (5%) e em seguida incubada com anticorpo primário e anticorpo secundário. Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) (sc 32233, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Europa) foi usada para normalização das proteínas.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP). As variáveis com distribuição normal foram analisadas pelo teste de variância com dois fatores, que fornece três valores p: 1) fator 1, presença de IM (I); 2) fator 2, ingestão de SL (SL); e 3) interação entre os fatores I e SL. Na análise de variância com dois fatores, assume-se a normalidade da distribuição dos dados. Se uma variável não se ajusta à distribuição normal, realiza-se transformação dos dados. O teste t de Student não pareado foi usado para análise do ecocardiograma inicial. O teste do qui-quadrado foi usado para avaliar mortalidade, e o teste t de Student não pareado foi usado para avaliar o tamanho do infarto nos animais infartados. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se o valor de p fosse inferior a 0,05. As análises estatísticas foram realizadas usando o programa SigmaPlot para Windows 12.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA).

Resultados

O ecocardiograma inicial mostrou que os animais dos dois grupos de animais infartados não apresentaram diferenças na

área sistólica e diastólica ou no tamanho do infarto (Tabela 1 do material suplementar).

Durante os três meses de experimento, a mortalidade foi de 5% no grupo SM (um rato morreu), 0% no grupo SSL, 22,5% no grupo IM (9 ratos morreram), e de 22,5% no grupo ISL (9 ratos morreram). Quando todos os grupos foram analisados, observou-se uma diferença na mortalidade entre os grupos ($p=0,04$). Contudo, a mortalidade não foi diferente entre os grupos infartados ($p=0,836$). Após o período de consumo de SL, realizou-se a eutanásia dos animais sobreviventes. Em seguida, efetuou-se a análise histológica do VE dos animais infartados para verificar o tamanho do infarto (Figura 1 do material suplementar) (IM= $40,1 \pm 7,41\%$; ISL= $38,1 \pm 5,76\%$; $p=0,528$). O peso corporal final não foi diferente entre os grupos (Tabela 1).

Efeito do IM nos corações dos ratos

O IM levou à RC. Quanto aos dados morfológicos, o IM causou aumento no diâmetro diastólico do VE/peso corporal final, diâmetro sistólico do VE/peso corporal final, diâmetro do átrio esquerdo/aorta, índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), peso do VE/peso corporal final (Tabela 1), e espessura da parede posterior do VE/peso corporal final, espessura da parede do septo interventricular/peso corporal final, e diâmetro atrial esquerdo/peso corporal

final (Tabela 1 do material suplementar). Essas mudanças caracterizam o aumento das cavidades esquerdas e hipertrofia do VE. O IM afetou a função cardíaca sistólica, conforme os valores mais baixos da variação de área do VE (*fractional area change*, FAC) e S' média (Tabela 1), encurtamento endocárdico, e fração de ejeção (Tabela 2 do material suplementar). A função diastólica também foi afetada, indicado por uma redução na E' média (Tabela 1), tempo de desaceleração da onda E, E' lateral, e E' septal (Tabela 2 do material suplementar), e aumento na onda A, média da A' , razão E/E' (Tabela 1), índice de Tei, razão E/A , tempo de relaxamento isovolumétrico ajustado pela frequência cardíaca, A' lateral e A' septal.

O IM também aumentou o estresse oxidativo, demonstrado pelo aumento na atividade de LH e SOD (Tabela 2), menor expressão da HO-1 (Figura 1A), e ocorreu a menor expressão do Nrf-2 (Figura 1B). Os mediadores inflamatórios IL-10 e INF- γ foram mais altos no IM (Tabela 2), e não houve diferença nos níveis de NF- κ B ou Sirt-1 entre os animais infartados e não infartados (Tabela 2 e Figura 2 do material suplementar). Observou-se maior oxidação de carboidratos que de ácidos graxos, e menor metabolismo energético, demonstrados por maior atividade de LDH e PFK, e menor atividade de OHADH, CS, e ATP sintase. Não foi observada diferença para a atividade do piruvato desidrogenase (Tabela 3).

Tabela 1 – Tamanho do infarto, ecocardiograma final, e análise morfométrica

Variável	SM (n = 19)	SSL (n = 20)	IM (n = 9)	ISL (n = 9)	p (I)	p (OJ)	p (I×OJ)
Peso corporal (g)	454±47,9	480±56,3	443±66,6	462±25,9	0,338	0,135	0,852
FC (bpm)	290±30,9	296±34,9	268±26,7	324±30,0 ^{aB}	0,756	0,001	0,009
AE/Ao	1,32±0,09	1,21±0,09 ^b	1,78±0,21 ^A	1,42±0,18 ^{Ba}	<0,001	<0,001	0,003
DDVE/BW (mm/kg)	15,9±1,31	15,0±1,79	22,1±2,70	20,2±2,10	<0,001	0,019	0,398
DSVE/BW (mm/kg)	6,67±0,87	6,02±0,89	15,1±2,70	12,8±2,70	<0,001	0,007	0,556
IMVE (g/kg)	1,63±0,22	1,56±0,27	2,62±0,60	2,36±0,36	<0,001	0,124	0,640
FAC (%)	67,3±8,28	67,4±8,27	34,5±8,28	36,6±8,28	<0,001	0,661	0,707
Onda E (ms)	79,7±11,3	81,4±7,16	89,1±10,8	80,7±19,2	0,204	0,325	0,139
Onda A (ms)	49,9±8,28	52,6±7,16	42,5±16,5	62,7±24,9 ^a	0,730	0,004	0,025
S' média (cm/s)	5,78±0,04	5,82±0,31	4,60±0,30	5,01±0,3	<0,001	0,028	0,078
E' média (cm/s)	5,62±0,44	5,82±0,45	4,23±0,60	4,77±0,60	<0,001	0,054	0,357
A' média (cm/s)	3,67±0,44	4,02±0,45	4,54±0,90	5,55±1,20	0,058	0,058	0,28
Razão E/E'	13,7±3,49	14,1±1,79	21,3±3,30 ^A	16,9±2,40 ^{Ba}	<0,001	0,002	0,003
Peso VE/peso corporal (mg/g)	1,85±0,13	1,93±0,27	2,13±0,42	2,10±0,15	0,005	0,550	0,822
Peso VD/peso corporal (mg/g)	0,46±0,09	0,43±0,05	0,65±0,24	0,59±0,27	<0,001	0,294	0,776

Dados expressos em média $\pm$ desvio padrão. n: número de animais incluídos em cada grupo; SM: animais sham que receberam maltodextrina; SSL: animais sham que receberam suco de laranja; IM: animais infartados que receberam maltodextrina; ISL: animais infartados que receberam suco de laranja; FC: frequência cardíaca; AE: diâmetro do átrio esquerdo; Ao: diâmetro da aorta; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; IMVE: índice da massa do ventrículo esquerdo (massa do ventrículo esquerdo/peso corporal); FAC: fractional area change (variação da área do ventrículo esquerdo); onda E: velocidade de movimentação do anel mitral no início da diástole; onda A: velocidade de movimentação do anel mitral no final da diástole; média S' : velocidade média de movimentação do anel mitral septal e lateral; A' e E' médias: velocidade média de movimentação do anel mitral septal e lateral na diástole (E' : início e A' : final); VE: ventrículo esquerdo/ VD: ventrículo direito; pl: valor p do efeito do infarto; pSL: valor p do efeito do consumo de suco de laranja. plxSL: valor p da interação. Números em negrito representam efeitos estatisticamente significativos. ^a: IM#ISL; ^b: SM#SSL; ^A: SM#IM e ^B: SSL#ISL.

Tabela 2 – Marcadores de estresse oxidativo e marcadores inflamatórios

Variável	SM (n = 8)	SSL (n = 8)	IM (n = 4)	ISL (n = 4)	p (I)	p (OJ)	p (I×OJ)
LH (nmol/g)	209±28,3	215±28,3	256±28,0	277±26,0	<0,001	0,293	0,573
Catalase (μmol/g)	64,4±6,79	61,8±7,07	55,4±7,00	58,1±7,60	0,056	0,993	0,404
SOD (nmol/mg)	12,9±2,83	13,5±2,83	18,7±1,80	17,1±1,40	<0,001	0,639	0,355
Atividade da GSH-px (nmol/mg)	62,5±6,51	50,2±7,07	58,0±7,00	45,3±6,00	0,134	<0,001	0,951
Expressão da GSH-px (unidade arbitrária)	7,56±7,39	7,62±10,8	6,63±5,82	6,37±3,78	0,600	0,649	0,546
IL-10 (pg/mg)	23,9±7,92	39,6±13,0 ^b	42,0±9,60 ^a	34,1±7,60	0,135	0,352	0,008
INF-γ (pg/mg)	7,1±2,26	13,2±3,96 ^b	17,7±6,80 ^a	11,2±2,00 ^a	0,037	0,928	0,003
NF-κB (unidade arbitrária)	7,03±11,0	4,61±4,98	3,40±3,12	6,80±4,00	0,942	0,330	0,266
p NF-κB (unidade arbitrária)	5,40±10,2	3,18±2,40	3,28±3,12	5,22±3,34	0,587	0,084	0,980
Sirt 1 (unidade arbitrária)	1,81±0,82	2,34±1,41	2,42±1,44	1,65±0,56	0,925	0,813	0,203

Dados expressos em média ± desvio padrão. n: número de animais incluídos em cada grupo; SM: animais sham que receberam maltodextrina; SSL: animais sham que receberam suco de laranja; IM: animais infartados que receberam maltodextrina; ISL: animais infartados que receberam suco de laranja; HL: hidroperóxido lipídico; SOD: superóxido dismutase; GSH-px: glutathione peroxidase; IL-10: interleucina-10; INF-γ: interferon-γ; NF-κB: fator nuclear κB total; e p NF-κB: fator nuclear κB fosforilado; Sirt 1: sirtuina 1. pI: valor p do efeito do infarto; pSL: valor p do efeito do consumo de suco de laranja. pI×SL: valor p da interação. Números em negrito representam efeitos estatisticamente significativos. ^a: IM≠ISL; ^b: SM≠SSL; ^a: SM≠IM e ^b: SSL≠ISL.

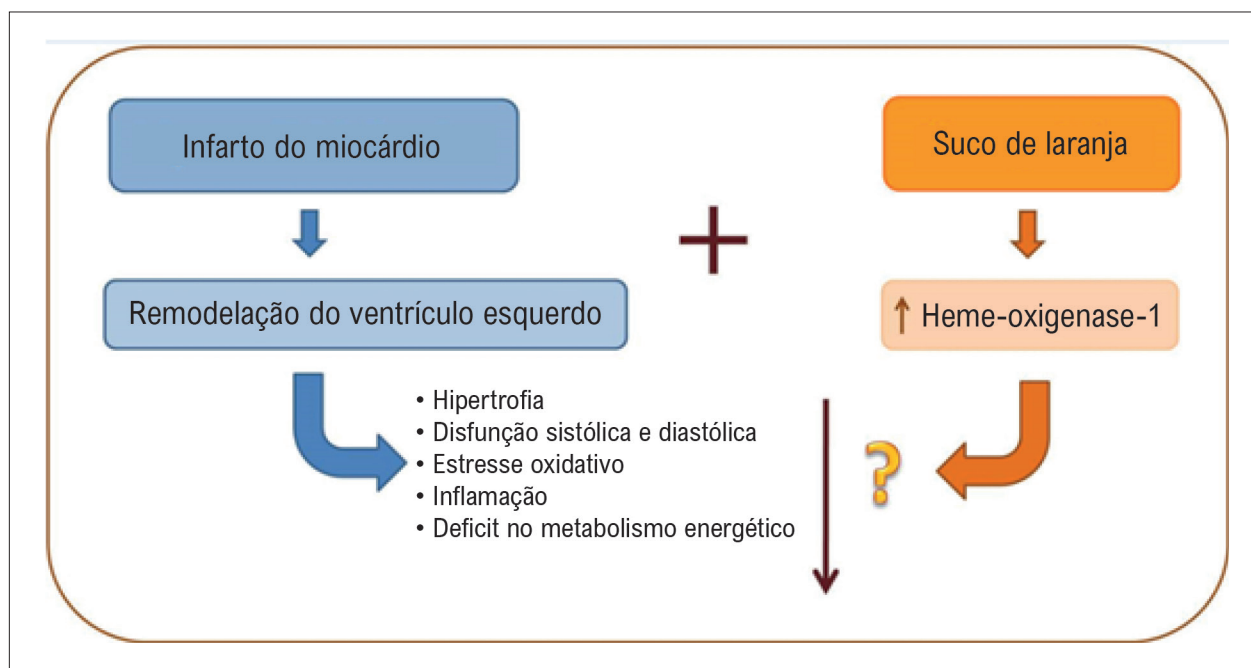


Figura 2 – Esquema ilustrativo dos principais achados do estudo.

Efeito do consumo de SL sobre o coração

A ingestão de SL causou redução da cavidade do VE, com valores mais baixos do diâmetro diastólico final do VE (DDVE) e diâmetro sistólico final do VE (DSVE); melhorou a função sistólica, com valores mais altos de S' médio; e melhorou a função diastólica, com menor diâmetro do átrio esquerdo ajustado para o diâmetro da aorta (Tabela 1)²⁹ após o IM. Não foram observadas diferenças para outras variáveis ecocardiográficas (Tabela 1). As outras variáveis relativas à função não foram valorizadas devido à

elevada frequência cardíaca³⁰ no grupo SL (Tabela 2 do material suplementar).

Além disso, os animais que consumiram SL apresentaram atividade mais baixa da GSH-Px (Tabela 2). Não foram observadas diferenças para atividade de LH, SOD, catalase, ou expressão de GSH-Px (Tabela 2 e Figura 2 do material suplementar).

Quanto aos mediadores inflamatórios, o grupo SSL apresentou IL-10 e INF-γ mais elevados em comparação

Tabela 3 – Enzimas envolvidas no metabolismo energético cardíaco

Variável	SM (n = 8)	SSL (n = 8)	IM (n = 4)	ISL (n = 4)	p (I)	p (SL)	p (I×SL)
PFK (nmol/g)	128±17,0	112±24,6	139±26,0	178±26,0 ^{ab}	<0,001	0,257	0,011
LDH (nmol/mg)	88,5±18,7	82,6±18,1	111±18,6	134±16,	<0,001	0,320	0,092
PDH (nmol/g)	344±53,7	385±31,1	345±100	341±42,0	0,386	0,461	0,376
OHADH (nmol/mg)	33,2±6,22	33,9±6,22	23,8±8,40	24,5±2,80	0,003	0,798	0,992
CS (nmol/mg)	50,0±6,22	49,4±6,51	34,5±7,40	40,5±4,80	<0,001	0,350	0,254
ATP sintase (nmol/mg)	21,0±3,11	27,8±5,37	11,4±1,20	15,9±4,40	<0,001	0,005	0,532

Dados expressos em média ± desvio padrão. n: número de animais incluídos em cada grupo; SM: animais sham que receberam maltodextrina; SSL: animais sham que receberam suco de laranja; IM: animais infartados que receberam maltodextrina; ISL: animais infartados que receberam suco de laranja; PFK: fosfofrutoquinase; LDH: lactato desidrogenase; PDH: piruvato desidrogenase; OHADH: 3-hidroxiacil coenzima-A desidrogenase; CS: citrato sintase; ATP: adenosina trifosfato. pl: valor p do efeito do infarto; pSL: valor p do efeito do consumo de suco de laranja. plxSL: valor p da interação. Números em negrito representam efeitos estatisticamente significativos. ^a: IM≠ISL; ^b: SM≠SSL; ^A: SM≠IM e ^B: SSL≠ISL.

ao grupo SM (Tabela 2). O grupo ISL apresentou valores de INF-γ mais baixos que o grupo IM (Tabela 2). Não houve diferenças para NF-κB ou Sirt-1 entre os animais que consumiram e os que não consumiram SL (Tabela 2 e Figura 2 do material suplementar).

Observou-se melhora no uso de substratos nos animais que consumiram SL. Observamos valores mais altos para atividade da PFK no grupo ISL em comparação ao grupo IM, e atividade mais alta da ATP sintase nos animais que consumiram SL. Não se observou diferenças na atividade de outras enzimas do metabolismo energético entre os grupos (Tabela 3).

Um resultado interessante que os animais que consumiram SL apresentaram maior expressão de HO-1 (Figura 1A), apesar de não terem apresentado diferença na expressão de Nrf2 (Figura 1B).

Discussão

No presente estudo, IM induzido por ligação da artéria coronária em ratos resultou em hipertrofia do VE e disfunção diastólica, o que foi compatível com alterações observadas no infarto crônico.¹¹ Nossos dados também mostraram aumento no estresse oxidativo e marcadores inflamatórios, bem como alterações no metabolismo energético, com deficiência na β-oxidação de ácidos graxos. Essas alterações caracterizam o processo de RC.³¹⁻³³ Também observamos redução na expressão de Nrf-2 e HO-1. Na fase crônica do IM, a via do Nrf2 pode estar reduzida por expressão anormal do gene-alvo do Nrf2, afetando a manutenção da homeostase redox via enzimas medidas por elementos de resposta antioxidante.³⁴ Em estudo prévio conduzido em nosso laboratório com modelo de IM, observamos expressão mais baixa de Nrf2 e HO-1.³ Esses achados sugerem ou uma menor expressão ou um maior catabolismo da proteína Nrf2, levando, assim, à menor síntese de HO-1.

No presente estudo, o consumo de SL resultou na atenuação da RC nos animais infartados. Essa atenuação pode ser observada na diminuição da cavidade do VE (DDVE e DSVE), e na melhora da função sistólica, caracterizada pelo aumento no S' médio,³⁵ e na função diastólica (menor diâmetro do átrio esquerdo). No estudo de Yu et al.,³⁶ os ratos infartados por ligação da artéria coronária esquerda, tratados com hesperidina por quatro semanas, apresentaram DDVE e DSVE mais baixos e melhor função sistólica que os animais infartados. Esses dados são similares aos nossos, e podem indicar o efeito da hesperidina do SL sobre o processo de RC. Em outro estudo, outro composto fenólico, a hesperetina, também apresentou efeito sobre o coração. Em um modelo de sobrecarga de pressão, Deng et al.,³⁷ encontraram valores mais baixos de DDVE e de DSVE oito semanas após a administração de hesperetina.

O IM leva a desequilíbrio entre a produção de EROS e defesas antioxidantes, levando a estresse oxidativo. Após isquemia, algumas EROS danificam membranas celulares, iniciando o processo de peroxidação lipídica.³⁸ Por exemplo, Bagatini et al.,³⁹ descreveram aumento na peroxidação lipídica em pacientes com IM. Nossos resultados também mostraram maior concentração de hidroperóxidos lipídicos nos animais infartados em comparação aos animais não infartados.⁴⁰ A enzima SOD é a primeira defesa do organismo contra EROS. Nosso estudo mostrou que os animais infartados, em comparação aos não infartados, apresentaram maior atividade da enzima SOD, conforme descrito anteriormente.^{3,25} Em relação ao consumo de SL, observamos que os animais que consumiram SL apresentaram menor atividade da GSH-Px. Resultado semelhante foi apresentado por Selvaraj e Pugalendi⁴¹ no modelo de isquemia induzida por isoproterenol: os ratos que receberam hesperidina apresentaram atividade mais baixa das enzimas antioxidantes, entre eles, a GSH-Px.⁴¹

Em relação ao metabolismo energético, o coração, assim como outros órgãos, consegue adaptar-se e utilizar o melhor substrato energético em cada situação. A PFK atua na regulação da glicólise, e catalisa a fosforilação de glicose em frutose-6-fosfato e subsequentemente em frutose 1,6-bisfosfato.⁴² A PFK é ativada quando as concentrações de ATP são reduzidas e é inibida quando as células têm reserva suficiente de ATP e de outros substratos, tais como ácidos graxos.⁴² Nossos dados mostraram valores mais altos de PFK em animais infartados com ingestão de SL. Esses dados mostram que atividade aumentada da PFK pode levar à regulação da via glicolítica, fornecendo mais substrato para produção de energia. Outro achado importante que indica maior uso de substrato é a maior atividade da ATP sintase em animais que receberam SL.

Além do estresse oxidativo e alterações metabólicas, observamos que os animais infartados que receberam SL apresentaram valores mais baixos de IFN- γ . Uma vez que a fase crônica da inflamação está relacionada a uma produção aumentada de IFN- γ ,⁴³ nossos resultados sugerem uma fase mais avançada em direção à resolução do processo inflamatório. Um resultado interessante é que animais sham que consumiram SL mostraram efeito imunomodulatório, indicado pelos valores mais altos de IL-10 e INF- γ . Similar aos nossos achados em animais do grupo sham, os quais não sofreram nenhuma lesão cardíaca, estudos com humanos saudáveis, de meia idade, relataram que o SL alterou a expressão gênica em leucócitos para um perfil anti-inflamatório e antiaterogênico,⁴⁴ e promoveu uma proteção precoce de células sanguíneas mononucleares contra dano oxidativo no DNA.⁴⁵ Além disso, o consumo de SL com a refeição rica em carboidratos preveniu o estresse oxidativo e inflamatório induzido pela refeição.⁴⁶

Outro achado interessante em nosso estudo foi os valores mais elevados de HO-1 em animais que consumiram SL. Lin et al.,⁴⁷ em 2005, também mostraram que a hesperetina induziu a expressão proteica de HO-1.⁴⁷ A enzima HO-1 exerce ação importante na homeostase celular devido à sua ação catabólica no grupo heme das hemoproteínas, gerando subprodutos tais como ferro, biliverdina e monóxido de carbono. Por meio desses subprodutos, a HO-1 exerce ação inflamatória antioxidante, e antiapoptótica.^{48,49} Além dessa função clássica, a HO-1 participa na sinalização celular amplificando a ação dos indutores (heme, oxidantes, citocinas, forças hemodinâmicas, fatores de crescimento, hipóxia, e hormônios) de fatores de transcrição.⁴⁸

Wang et al.,⁵⁰ mostraram que a HO-1 é importante para a homeostase cardíaca, protegendo o órgão contra isquemia e lesões induzidas pela reperfusão, e danos oxidativos.⁵⁰ Em outro estudo, a administração de hêmia em camundongos infartados induziu a ativação de HO-1, o que causou uma mudança nos macrófagos para um fenótipo anti-inflamatório (M2), redução da expansão da cicatriz do infarto, e melhora da função cardíaca.⁵¹ Assim, HO-1 aumentada também pode exercer importante papel na atenuação da RC pelo SL (Figura 2). Ainda, esse

aumento foi independente da via do Nrf2, uma vez que o SL não causou alterações na expressão dessa proteína. Similar aos nossos achados, Wang et al.,⁵² encontraram que a isoliquiritina e a isoliquiritigenina, flavonoides derivados do alcaçuz, induziram a expressão de HO-1 independentemente da expressão de Nrf2.⁵² A expressão de HO-1 pode ser induzida por diferentes vias e variar de acordo com o modelo e tratamento utilizado.⁴⁷

Limitações

O SL usado no estudo foi um suco comercial, pronto para consumo, pasteurizado, livre de conservantes e açúcar. A escolha por esse suco foi para garantir a padronização. No entanto, é possível que o uso de outros tipos de sucos, elaborados com outros tipos de laranjas, poderia levar a respostas diferentes.

Conclusão

O SL atenuado por RC após IM, com diminuição do diâmetro do VE e melhora da função sistólica e diastólica; HO-1 pode desempenhar um papel importante neste processo.

Agradecimentos

Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira BC, Santos PP, Rafacho BPM, Azevedo PS, Polegato BF, Zornoff LAM, Minicucc MFI, Paiva SAR; Obtenção de dados: Oliveira BC, Figueiredo AM, Ishikawa L, Zanati SG, Fernandes AAH; Análise e interpretação dos dados: Oliveira BC, Santos PP, Figueiredo AM, Rafacho BPM, Ishikawa L, Zanati SG, Fernandes AAH, Azevedo PS, Polegato BF, Zornoff LAM, Minicucc MFI, Paiva SAR; Análise estatística e Redação do manuscrito: Oliveira BC, Paiva SAR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos PP, Azevedo PS, Polegato BF, Zornoff LAM, Minicucc MFI, Paiva SAR.

Potenciais conflitos de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela CAPES.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Bruna Camargo de Oliveira pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Campus de Botucatu - Faculdade de Medicina.

Referências

1. Punithavathi V, Prince PSM. Pretreatment with a combination of quercetin and α -tocopherol ameliorates adenosine triphosphatases and lysosomal enzymes in myocardial infarcted rats. *Life Sci*. 2010;86(5):178-84.
2. Vasanthi H, ShriShriMal N, Das D. Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Curr Med Chem*. 2012;19(14):2242-51.
3. Rafacho BP, Santos PP, Goncalves AF, Fernandes AAH, Okoshi K, Chiuso-Minicucci F, et al. Rosemary supplementation (*Rosmarinus officinalis* L.) attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction in rats. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177521.
4. Hyson DA. A review and critical analysis of the scientific literature related to 100% fruit juice and human health. *Adv Nutr*. 2015;6(1):37-51.
5. Vinuesa JC, Faria JB, César TB. Hesperidina diminui o colesterol sanguíneo de ratos alimentados com gordura saturada. *Alim Nutr Araraquara*. 2009;19(4):473-9.
6. Coelho RCLA, Hermsdorff HHM, Bressan J. Anti-inflammatory properties of orange juice: possible favorable molecular and metabolic effects. *Plant Foods Hum Nutr*. 2013;68(1):1-10.
7. Buttros JB, Bergamaschi CT, Ribeiro DA, Fracalossi AC, Campos RR. Cardioprotective actions of ascorbic acid during isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats. *Pharmacology*. 2009;84(1):29-37.
8. Pereira BLB, Reis PP, Severino FE, Felix TF, Braz MG, Nogueira FR, et al. Tomato (*Lycopersicon esculentum*) or lycopen supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction through different mechanistic pathways. *J Nutr Biochem*. 2017;46:117-24.
9. Lustosa BB, Polegato B, Minicucci M, Rafacho B, Santos PP, Fernandes AA, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) attenuates ventricular remodeling after experimental myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;225:147-53.
10. Paiva SA, Matsubara LS, Matsubara BB, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AIO, et al. Retinoic acid supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Nutr*. 2005;135(10):2326-8.
11. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985;57(1):84-95.
12. Zornoff LAM, Paiva SARd, Minicucci MF, Spadaro J. Infarto do miocárdio experimental em ratos: análise do modelo. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):434-40.
13. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *The Lancet*. 2006;367(9507):356-67.
14. Zornoff LAM, Cicogna AC, Paiva SAR, Spadaro J. Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2002;12(3):371-8.
15. Zornoff LA, Paiva SA, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(2):157-64.
16. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res*. 2008;81(3):482-90.
17. Raghunath A, Sundarraj K, Nagarajan R, Arfuso F, Jinsong B, Kumar AP, et al. Antioxidant response elements: Discovery, classes, regulation and potential applications. *Redox Biol*. 2018;17:297-314.
18. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev*. 2007;59(4):418-58.
19. Csonka C, Kupai K, Kocsis GF, Novák G, Fekete V, Bencsik P, et al. Measurement of myocardial infarct size in preclinical studies. *J Pharmacol Tox Met*. 2010;61(2):163-70.
20. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):62-9.
21. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation*. 2011;123(24):2870-91.
22. Zornoff LA, Paiva SA, Minicucci MF, Spadaro J. Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):434-40.
23. Pfeffer JM, Finn PV, Zornoff LA, Pfeffer MA. Endothelin-A receptor antagonism during acute myocardial infarction in rats. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2000;14(6):579-87.
24. Minicucci MF, Azevedo PS, Martinez PF, Lima AR, Bonomo C, Guizoni DM, et al. Critical infarct size to induce ventricular remodeling, cardiac dysfunction and heart failure in rats. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):242-3.
25. Gonçalves A, Santos P, Rafacho B, Silva R, Batista D, Claro R, et al. Effects of Zinc Supplementation on Cardiac Remodeling After Experimental Myocardial Infarction. *FASEB J*. 2015;29(1):LB348.
26. Zornoff LA, Matsubara BB, Matsubara LS, Azevedo PS, Minicucci MF, Campana AO, et al. β -Carotene supplementation results in adverse ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Nutrition*. 2006;22(2):146-51.
27. Paiva SA, Novo R, Matsubara BB, Matsubara LS, Azevedo PS, Minicucci MF, et al. β -carotene attenuates the paradoxical effect of tobacco smoke on the mortality of rats after experimental myocardial infarction. *J Nutr*. 2005;135(9):2109-13.
28. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-71.
29. Spadaro J, Fishbein M, Hare C, Pfeffer M, Maroko P. Characterization of myocardial infarcts in the rat. *Arch Pathol Lab Med*. 1980;104(4):179-83.
30. Burns AT, Connelly KA, La Gerche A, Mooney DJ, Chan J, MacIsaac AI, et al. Effect of heart rate on tissue Doppler measures of diastolic function. *Echocardiography*. 2007;24(7):697-701.
31. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006;28;367(9507):356-67.
32. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005;85(3):1093-129.
33. Gonçalves AF, Santos PP, Rafacho BP, Batista DF, Azevedo PS, Minicucci MF, et al. Vitamin D supplementation intensifies cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1225-6.
34. Yet S-F, Tian R, Layne MD, Wang ZY, Maemura K, Solovyeva M, et al. Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. *Circ Res*. 2001;89(2):168-73.
35. Husebye T, Eritsland J, Bjørnerheim R, Andersen GO. Systolic mitral annulus velocity is a sensitive index for changes in left ventricular systolic function during inotropic therapy in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(4):321-9.
36. Yu HY, Ahn JH, Park SW, Jung Y-S. Preventive effect of Yuzu and hesperidin on left ventricular remodeling and dysfunction in rat permanent left anterior descending coronary artery occlusion model. *PLoS One*. 2015;10(1):e110596.
37. Deng W, Jiang D, Fang Y, Zhou H, Cheng Z, Lin Y, et al. Hesperetin protects against cardiac remodeling induced by pressure overload in mice. *J Mol Histol*. 2013;44(5):575-85.
38. Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):457-64.
39. Bagatini MD, Martins CC, Battisti V, Gasparetto D, Da Rosa CS, Spanevello RM, et al. Oxidative stress versus antioxidant defenses in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2011;26(1):55-63.
40. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757.

41. Selvaraj P, Pugalendi KV. Hesperidin, a flavanone glycoside, on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental myocardial ischemic rats. *Redox Rep.* 2010;15(5):217-23.
42. Depre C, Rider MH, Hue L. Mechanisms of control of heart glycolysis. *FEBS J.* 1998;258(2):277-90.
43. Krishnamurthy P, Rajasingh J, Lambers E, Qin G, Losordo DW, Kishore R. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR. *Circ Res.* 2009;104(2):e9-e18.
44. Milenkovic D, Deval C, Dubray C, Mazur A, Morand C. Hesperidin displays relevant role in the nutrigenomic effect of orange juice on blood leukocytes in human volunteers: a randomized controlled cross-over study. *PLoS One.* 2011;6(11).
45. Guarnieri S, Riso P, Porrini M. Orange juice vs vitamin C: effect on hydrogen peroxide-induced DNA damage in mononuclear blood cells. *Br J Nutr.* 2007;97(4):639-43.
46. Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M, Korzeniewski K, Viswanathan P, Abuaysheh S, et al. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):940-9.
47. Lin HY, Shen SC, Chen YC. Anti-inflammatory effect of heme oxygenase 1: Glycosylation and nitric oxide inhibition in macrophages. *J Cell Physiol.* 2005;202(2):579-90.
48. Czibik G, Derumeaux G, Sawaki D, Valen G, Motterlini R. Heme oxygenase-1: an emerging therapeutic target to curb cardiac pathology. *Basic Res Cardiol.* 2014;109(6):450.
49. Takagi T, Naito Y, Mizuhima K, Hirai Y, Harusato A, Okayama T, et al. Heme oxygenase-1 prevents murine intestinal inflammation. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;17-133.
50. Wang G, Hamid T, Keith RJ, Zhou G, Partridge CR, Xiang X, et al. Cardioprotective and antiapoptotic effects of heme oxygenase-1 in the failing heart. *Circulation.* 2010;121(17):1912-25.
51. Ben-Mordechai T, Kain D, Holbova R, Landa N, Levin L-P, Elron-Gross I, et al. Targeting and modulating infarct macrophages with heme formulated in designed lipid-based particles improves cardiac remodeling and function. *J Control Release.* 2017;257:21-31.
52. Wang R, Zhang CY, Bai LP, Pan HD, Shu LM, Kong A-NT, et al. Flavonoids derived from liquorice suppress murine macrophage activation by up-regulating heme oxygenase-1 independent of Nrf2 activation. *Int Immunopharmacol.* 2015;28(2):917-24.

*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

Efeito Antioxidante e Anti-inflamatório do Suco de Laranja

Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Orange Juice

Paula Felipe Martinez,¹ Marianna Rabelo de Carvalho,¹ Maria Lua Marques Mendonça,¹ Marina Politi Okoshi,² Silvio Assis de Oliveira-Junior¹

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS),¹ Campo Grande, MS - Brasil

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP),² Botucatu, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Influência do Consumo de Suco de Laranja (Citrus Sinensis) na Remodelação Cardíaca de Ratos Submetidos a Infarto do Miocárdio*

A progressão da remodelação cardíaca após o infarto do miocárdio é um evento complexo que envolve diversas reações biológicas, dentre elas, estresse oxidativo e resposta inflamatória.¹⁻⁴ A liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), após injúria isquêmica do miocárdio, estimula o aumento de mediadores pró-inflamatórios, envolvidos na proliferação de fibroblastos e no reparo tecidual na região infartada. No entanto, a produção sustentada de EROs, associada com sobrecarga hemodinâmica e incapacidade do sistema antioxidante, induz estresse oxidativo em áreas não infartadas que também sofrem remodelação cardíaca.¹⁻³ Essas alterações, acompanhadas da ocorrência de distúrbios do metabolismo energético, ativação de metaloproteinases, morte e hipertrofia cardiomiocitária, fibrose intersticial e disfunção ventricular, caracterizam o processo de remodelação cardíaca.¹

Estudos sobre variados compostos bioativos, frequentemente extraídos de alimentos, têm sido conduzidos com o propósito de atenuar distúrbios comuns à remodelação cardíaca, como estresse oxidativo e inflamação.⁴⁻⁶ Entretanto, a extração e isolamento dessas substâncias pode demandar complexa rede de procedimentos técnicos especializados e de alto custo, dificultando financeiramente o acesso de grande parte da população a esse recurso. Ademais, sua ingestão isolada não permite a avaliação de potenciais efeitos derivados da interação entre componentes da matriz alimentar e do organismo que possam alterar os efeitos metabólicos.⁷ Por outro lado, o consumo do alimento em sua totalidade atua como tampão no sistema digestivo, o que permite maior biodisponibilidade de seus compostos ativos. Em vista disso, abordagens nutricionais envolvendo ingestão de alimentos naturais, como frutas e seus produtos (cascas, sucos, polpas, purê, geleia, entre outros), que tenham em sua composição substâncias com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, têm despertado cada vez mais interesse.^{6,8} Nesse contexto, cabe destaque às frutas

cítricas, ricas em compostos bioativos que podem promover alterações metabólicas e proteger tecidos de lesões resultantes do acúmulo de EROs.⁷ Sucos de frutas cítricas, em geral, são fontes abundantes de vitamina C e contribuem com o fornecimento de outros nutrientes, como potássio, folato, magnésio, além de vitamina A⁹ e compostos polifenólicos.¹⁰ Nesse sentido, o suco de laranja é uma matriz alimentar complexa e tem demonstrado potencial cardioprotetor devido à sua composição e capacidade antioxidante e anti-inflamatória.⁹⁻¹¹

Na presente edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Oliveira et al.¹² mostram os benefícios do consumo de suco de laranja, levando-se em conta seu papel antioxidante e cardioprotetor, em modelo experimental de remodelação cardíaca após infarto do miocárdio. Conforme esperado, o infarto de miocárdio desencadeou processo de remodelação cardíaca, caracterizada por hipertrofia cardíaca e prejuízo do desempenho sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, acompanhados de aumento do estresse oxidativo e de marcadores inflamatórios e alterações do metabolismo energético. O consumo de suco de laranja melhorou a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, assim como diminuiu a atividade da glutatona peroxidase e a concentração de interferon gama (INF- γ) no miocárdio de animais infartados. Com relação ao metabolismo energético, os ratos infartados que consumiram suco de laranja mostraram maior atividade de ATP sintase e fosfofrutoquinase, enzimas chave do metabolismo energético. Outro achado importante desse estudo foi o aumento da expressão proteica da heme-oxigenase-1, sugerindo importante efeito antioxidante e anti-inflamatório em resposta ao tratamento com suco de laranja em animais infartados.

Portanto, há indícios de que a inclusão de produtos naturais na dieta pode contribuir como adjuvante na atenuação da remodelação cardíaca pós infarto do miocárdio. Estudos futuros são necessários para melhor elucidar os efeitos cardioprotetores de intervenções com este e outros produtos naturais.

Palavras-chave

Suco de Frutas e Vegetais; Citrus Sinensis; Estresse Oxidativo; Metabolismo; Anti-inflamatórios; Remodelação Ventricular; Antioxidantes.

Correspondência: Paula Felipe Martinez •

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Instituto Integrado de Saúde
Av. Costa e Silva, s/n. CEP 79070-900, Cidade Universitária, Bairro
Universitário, Campo Grande, MS - Brasil
E-mail: paula.martinez@ufms.br, paulafmartinez@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210418>

Agradecimentos

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS/ MEC – Brasil; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processos 310876/2018-4 e 153424/2018-4; Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado do Mato Grosso do Sul (FUNDECT).

Referências

1. Ramachandra CJA, Cong S, Chan X, Yap EP, Yu F, Hausenloy DJ. Oxidative stress in cardiac hypertrophy: From molecular mechanisms to novel therapeutic targets. *Free Radic Biol Med*. 2021;166:297-312.
2. Martínez PF, Bonomo C, Guizoni DM, Junior SA, Damatto RL, Cezar MD, et al. Influence of N-acetylcysteine on oxidative stress in slow-twitch soleus muscle of heart failure rats. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35:148-59.
3. Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T, Ryabov V. Cells of the immune system in cardiac remodeling: Main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction. *Front Immunol*. 2021;12:664457.
4. Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Santos PP, Gonçalves A, Fernandes AA, et al. Euterpe oleracea mart. (açai) reduz o estresse oxidativo e melhora o metabolismo energético da lesão de isquemia-reperfusão miocárdica em ratos. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(1):78-86.
5. Escudero-López B, Berná C, Ortega Á, Herrero-Martín C, Cerrillo I, Martín F, et al. Consumption of orange fermented beverage reduces cardiovascular risk factors in healthy mice. *Food Chem Toxicol*. 2015;78:78-85.
6. Boussetta N, Abdelmalek S, Khouloud A, Ben Anes A, Souissi N. Does red orange juice supplementation has a protective effect on performance, cardiovascular parameters, muscle damage and oxidative stress markers following the Yo-Yo Intermittent Recovery Test Level-1 under polluted air? *Int J Environ Health Res*. 2020;30(6):630-42.
7. Jacobs DR Jr, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1543S-1548S. doi: 10.3945/ajcn.2009.26736B. Epub 2009 Mar 11.
8. Czech A, Malik A, Sosnowska B, Domaradzki P. Bioactive substances, heavy metals, and antioxidant activity in whole fruit, peel, and pulp of citrus fruits. *Int J Food Sci*. 2021;2021:6662259.
9. Rampersaud GC, Valim MF. 100% citrus juice: Nutritional contribution, dietary benefits, and association with anthropometric measures. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(1):129-40.
10. Testai L, Calderone V. Nutraceutical value of citrus flavanones and their implications in cardiovascular disease. *Nutrients*. 2017;9(5):502.
11. Joseph SV, Edirisinghe I, Burton-Freeman BM. Fruit polyphenols: a review of anti-inflammatory effects in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(3):419-44.
12. Oliveira BC, Santos PP, Figueiredo AM, Rafacho BPM, Ishikawa L, Zanati SG, et al. Influence of Consumption of Orange Juice (*Citrus Sinensis*) on Cardiac Remodeling of Rats Submitted to Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1127-1136.



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

Estudo Comparativo entre Receptores de Desfibriladores Subcutâneos e Transvenosos em Relação à Tolerância ao Procedimento de Implante e Percepção da Qualidade de Vida

Comparative Study between Subcutaneous and Endovascular Defibrillator Recipients Regarding Tolerance to the Implant Procedure and Perception of Quality of Life

Pablo Esteban Auquilla-Clavijo,¹  Naiara Calvo-Galiano,¹ Marina Povar-Echeverría,² Teresa Oloriz-Sanjuan,¹ Francisco Diaz-Cortejana,¹ Antonio Asso-Abadia¹

Hospital Universitario Miguel Servet – Cardiologia,¹ Zaragoza - Espanha

Hospital Universitario Miguel Servet-Medicina Interna,² Zaragoza - Espanha

Resumo

Fundamento: O cardioversor-desfibrilador implantável subcutâneo (S-CDI) é uma alternativa segura ao sistema convencional do CDI transvenoso (TV-CDI) para evitar morte súbita.

Objetivo: Comparar o impacto do tipo de sistema de CDI e técnica cirúrgica na qualidade de vida dos pacientes, bem como a gravidade do desconforto e da dor, entre receptores de S-CDI e TV-CDI.

Métodos: Pacientes consecutivamente implantados com um sistema S-CDI foram pareados com pacientes com um sistema TV-CDI. Além disso, foram incluídos os pacientes submetidos ao implante de S-CDI após a remoção de um TV-CDI, devido a complicações. Foram avaliadas a qualidade de vida (medida com o questionário de saúde de 12 itens) e a gravidade da dor e desconforto. Significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Resultados: Foram analisados 64 pacientes implantados com S-CDI ou TV-CDI sob anestesia local e sedação consciente. Pacientes com sistemas S-CDI e TV-CDI não diferiram significativamente nos escores de qualidade de vida. Os pacientes com S-CDI apresentaram maior nível de dor peri-operatória; nenhuma diferença foi encontrada em relação à gravidade da dor intra-operatória. A magnitude do desconforto estético e dos distúrbios do sono não diferiu entre os grupos. O S-CDI foi implantado em 7 pacientes adicionais após a remoção de um TV-CDI. Todos exceto um desses pacientes recomendaram o sistema S-CDI.

Conclusões: O tipo de sistema de CDI e a técnica cirúrgica têm impacto insignificante na qualidade de vida dos pacientes. Estes resultados sugerem que a sedação consciente, fornecida por uma equipe experiente de eletrofisiologia, pode ser considerada uma alternativa à anestesia geral para o manejo de pacientes submetidos ao implante de S-CDI.

Palavras-chave: Desfibriladores Implantáveis; Desfibriladores Implantáveis Subcutâneos; Estudo Comparativo; Sedação Consciente; Qualidade de Vida.

Abstract

Background: The totally subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (S-ICD) is a safe alternative to the conventional transvenous ICD (TV-ICD) system to prevent sudden death.

Objective: To compare the impact of the type of ICD system and surgical technique on patients' quality of life, as well as the severity of discomfort and pain, between S-ICD and TV-ICD recipients.

Methods: Consecutively implanted patients with an S-ICD system were matched with patients with a TV-ICD system. In addition, patients undergoing S-ICD implantation after removal of a TV-ICD due to complications were included. Quality of life (measured with the 12-item short-form health survey) and severity of pain and discomfort were evaluated. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results: A total of 64 patients implanted with S-ICD or TV-ICD under local anesthesia and conscious sedation were analyzed. Patients with S-ICD and TV-ICD systems did not differ significantly in quality of life scores. S-ICD patients had a higher level of perioperative pain; no differences were found regarding severity of intraoperative pain. The magnitude of aesthetic discomfort and sleep disturbances did not differ between groups. An S-ICD was implanted in 7 additional patients after removal of a TV-ICD. All but one of these patients recommended the S-ICD system.

Correspondência: Pablo Esteban Auquilla Clavijo •

Hospital Universitario Miguel Servet – Cardiologia - Avenida Isabel La Catolica, 3 Zaragoza – 50009 – Espanha

E-mail: pabloauq50@hotmail.com

Artigo recebido em 21/05/2019, revisado em 19/10/2019, aceito em 22/01/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190312>

Conclusions: The type of ICD system and the surgical technique have negligible impact on patients' quality of life. These results suggest that conscious sedation, provided by an experienced electrophysiology team, could be considered as an alternative to general anesthesia to manage patients undergoing S-ICD implantation.

Keywords: Defibrillators; Implantable; Defibrillators Subcutaneous Implantable; Comparative Study; Conscious Sedation; Quality of Life.

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

Introdução

A morte súbita cardíaca (MSC) de origem arritmica é a principal causa de mortalidade cardiovascular. A eficácia do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) para reduzir a mortalidade por MSC em populações selecionadas tem sido amplamente demonstrada em diversos ensaios clínicos.¹ Os sistemas convencionais de desfibrilador consistem em um gerador de pulso localizado na área peitoral, conectado ao endocárdio por meio de eletrodos transvenosos. Este tipo de dispositivo é, portanto, sujeito a complicações inerentes ao mecanismo de implantação e à posição intravascular dos eletrodos.

Devido aos problemas de acesso ao coração pelo sistema venoso e ao potencial para complicações, foi desenvolvido o cardioversor-desfibrilador implantável subcutâneo (S-CDI, Boston Scientific, Natick, MA, EUA). Este sistema consiste em um gerador (S-ICD®, EMBLEM MRI S-ICD A219, Boston Scientific) conectado a um eletrodo (3401, Boston Scientific) localizado subcutaneamente em posição paraesternal, geralmente à esquerda.² As diretrizes clínicas atuais incluem o S-CDI, com indicação de Classe IIa, como alternativa ao CDI transvenoso (TV-CDI) convencional em pacientes que não requerem antibradicardia, antitaquicardia ou terapia de ressincronização. Ele também possui indicação de Classe IIb em pacientes sem acesso venoso, após a remoção de um sistema transvenoso devido a infecção, e em pacientes jovens que têm necessidade vitalícia de terapia baseada em dispositivo.² Tem sido relatada uma taxa limitada de complicações relacionadas ao implante. Além disso, embora não existam estudos comparativos randomizados de S-CDI versus TV-CDI até o momento, os dados disponíveis mostram que o S-CDI é um dispositivo muito eficaz para a detecção e o tratamento de arritmias ventriculares malignas.³⁻⁶

O uso de S-CDI na Espanha é cada vez mais aceito pelas sociedades científicas. No estudo de Arias et al.,⁴ de 2017, em um centro espanhol, foi possível obter excelentes resultados agudos e de longo prazo em uma coorte de 50 pacientes com S-CDI.⁷ O mais recente registro espanhol de implante de CDI, em 2017, indica um aumento progressivo nos implantes de S-CDI de 2,5% em 2015 para 5,3% em 2017.⁸ O custo mais elevado do S-CDI em relação ao TV-CDI pode ser um dos motivos que a adoção desse dispositivo tem sido lenta, apesar de seu design revolucionário.⁹ O desenvolvimento de estudos multicêntricos para apoiar estes resultados⁷ nos permitiria ampliar a utilização do dispositivo.

Em termos da influência do implante de CDI na qualidade de vida, a literatura apresenta evidências contraditórias.¹⁰⁻¹⁷ Enquanto as experiências iniciais de CDI foram associadas a pior qualidade de vida, estudos mais recentes demonstraram qualidade de vida, pelo menos, comparável a de pacientes da população geral, sem CDI.^{16,18} Foi publicado recentemente o

único estudo que avaliou e comparou a qualidade de vida em pacientes com TV-CDI versus S-CDI. Houve uma melhora na qualidade de vida em ambos os grupos de pacientes, conforme medido pela pesquisa de saúde SF-12, e nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos.¹⁹

Objetivo

O objetivo do nosso estudo foi o de comparar a qualidade de vida percebida, bem como a intensidade da dor e do desconforto, decorrente da técnica cirúrgica e do tipo de dispositivo, entre uma população de pacientes que receberam S-CDI e um grupo controle que recebeu TV-CDI convencional.

Métodos

Foram consecutivamente inscritos todos os pacientes implantados com S-CDI em nosso hospital de 2014 a 2016. Os pacientes foram pareados por idade, sexo e índice de massa corporal com uma amostra de pacientes submetidos ao primeiro implante de TV-CDI de câmara única, sem indicação de terapia antibradicardia ou estimulação de antitaquicardia, durante o mesmo período. Os pacientes previamente implantados com TV-CDI de câmara única, que estavam recebendo S-CDI após a remoção do sistema transvenoso devido a uma complicação, formaram seu próprio grupo controle.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do nosso hospital.

Procedimento de implante do CDI

Em todos os casos, antes de considerar o implante de qualquer um dos dispositivos, foi realizada educação em saúde sobre as consequências físicas e psicológicas que o dispositivo poderia causar em cada paciente.

Foram realizados todos os implantes no laboratório de eletrofisiologia pela mesma equipe médica e de enfermagem.

Antes do implante, todos os pacientes receberam antibióticos intravenosos profiláticos. O implante ocorreu sem a retirada de medicação anticoagulante oral, exceto nos casos de baixo risco tromboembólico (CHADS-VASc < 2).

Os parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial, frequência cardíaca e saturação arterial de oxigênio) foram monitorados de forma não invasiva durante o procedimento.

Procedimento de implante do CDI subcutâneo

Todos os pacientes foram aprovados no teste de triagem de ECG pré-implante de CDI em pelo menos uma derivação na região paraesternal direita ou esquerda. O procedimento ocorreu sob anestesia local e sedação, de acordo com um protocolo de sedação consciente (Tabela 1). Este foi adaptado de um protocolo de sedação²⁰ previamente descrito, que é usado rotineiramente

Tabela 1 - Protocolo para sedação consciente durante o implante de S-CDI

Pré-medicação: Administrado na chegada ao laboratório de eletrofisiologia, enquanto o paciente está sendo monitorado:
• Ondansetron 8 mg
• Paracetamol 1 g
• Midazolam 1 mg
• Petidina 25 mg
• Bomba de infusão contínua: 0,30 mg fentanil (2 ampolas) + 120 cc solução salina fisiológica
Se < 65 kg: 30 ml/h
Se > 65 kg: 40 ml/h
Durante o procedimento:
Doses únicas de midazolam ou fentanil em bolus sob demanda
Medicação do teste de desfibrilação (com a bomba de infusão de fentanil parada):
• 3-5 mg bolus de etomidato
• 3-5 mg bolus de midazolam
Medicação de resgate preparada:
• Atropina
• Naloxona
• Flumazenil

em nosso hospital para realizar procedimentos intervencionistas complexos.

A técnica de implante do S-CDI foi conforme descrito anteriormente.²¹ Em todos os casos, o gerador foi inserido no quinto ou sexto espaço intercostal esquerdo, e o eletrodo de desfibrilação foi posicionado na região paraesternal direita ou esquerda, dependendo dos resultados ou achados do teste de triagem durante o procedimento de implante. Foi utilizada a técnica de duas incisões em todos os casos.²²

Ao final do procedimento, foi realizado teste de desfibrilação e foram programadas duas zonas de choque com frequência cardíaca mínima de 200 bpm.

Procedimento de implante do CDI transvenoso

O implante foi realizado sob anestesia local e leve sedação sob demanda. Através da veia subclávia esquerda, um eletrodo de desfibrilação de bobina única de fixação ativa foi conectado ao ápice do ventrículo direito. O gerador foi inserido por via subcutânea na região infraclavicular esquerda. Nenhum paciente foi submetido a teste de desfibrilação. Os dispositivos foram programados no modo VVI com frequência cardíaca mínima de 40 bpm. A programação terapêutica dos dispositivos foi feita de forma individualizada, de acordo com a indicação do implante de CDI e o tipo de doença cardíaca.

Acompanhamento

O acompanhamento consistiu em visitas ao local após 15 dias, 3 meses e, em seguida, a cada 6 meses após o implante. Foram registradas as complicações intra-operatórias, peri-operatórias e de longo prazo, assim como a ocorrência de terapia apropriada ou inadequada.

Questionários sobre qualidade de vida e satisfação/desconforto com o tipo de sistema

Pelo menos 3 meses após o implante do sistema, foi realizada uma pesquisa por telefone. Isso incluiu dois questionários: 1) o questionário de saúde de 12 itens, versão abreviada (SF-12, sigla em inglês) e 2) um questionário especificamente elaborado para comparar a gravidade de dor/desconforto relacionada ao tipo de sistema e à técnica cirúrgica (ICD QoL, sigla em inglês) (Materiais Suplementares 1 e 2).

Os questionários foram aplicados por telefone pelo mesmo investigador, que era cego ao tipo de sistema implantado.

SF-12

O questionário SF-12 consiste em um subconjunto de 12 itens do SF-36, selecionados por meio de regressão múltipla. Os resumos dos componentes físicos e mentais da qualidade de vida dos pacientes foram elaborados com base nesses itens.

As opções de resposta do SF-12 estão na forma de escalas de Likert que avaliam a intensidade ou a frequência. O número de opções de resposta varia de 3 a 6, dependendo do item, e cada pergunta recebe um valor que é posteriormente transformado em uma escala de 0 a 100. As pontuações têm uma média de 50 com um desvio padrão de 10. Portanto, os valores acima ou abaixo de 50 indicam melhor ou pior estado de saúde, respectivamente, do que a população de referência. Estudos publicados sobre as características da medição do SF-12 indicam a sua confiabilidade, validade e sensibilidade (alfa de Cronbach > 0,7; coeficiente de correlação intraclassa para reprodutibilidade teste-reteste $\rho \geq 0,75$).²³⁻²⁵

ICD QoL

O questionário ICD QoL consistiu-se de 8 itens que avaliam a intensidade da dor (intra-, peri- e pós-procedimento e dor de longa duração), grau de desconforto estético, limitações às atividades de vida diária e de lazer, limitações físicas do sono devido ao potencial desconforto causado pela compressão mecânica pelo dispositivo e satisfação do paciente. Todos os parâmetros do questionário foram medidos em uma escala numérica de classificação de gravidade de 0 a 10. A dor foi definida da maneira seguinte: dor intra-procedimento como dor sofrida durante a intervenção; dor peri-operatória como dor ocorrida durante a internação; dor pós-procedimento como dor dentro de 3 meses após a alta; e dor de longa duração como dor de 3 meses após o implante até o momento da pesquisa. A intensidade da dor foi medida por meio da escala de avaliação numérica, em que 0 significa “sem dor” e 10 significa “pior dor imaginável”.²⁶

Os sete pacientes com S-CDI que também tiveram um TV-CDI no passado responderam ao questionário para ambos os tipos de CDI. Esses pacientes também foram questionados sobre qual dos dois tipos de CDI eles recomendariam.

Análise estatística

As variáveis contínuas são expressas por meio de estatísticas de tendência central e *spread* (média e desvio padrão para variáveis

normalmente distribuídas; mediana e intervalo interquartil para variáveis não paramétricas). Os testes de normalidade foram realizados com o teste de Lilliefors (Kolmogorov-Smirnov). As variáveis categóricas são expressas como porcentagens.

Para comparar as características gerais de ambos os grupos, usamos o teste do qui-quadrado para variáveis qualitativas dicotômicas, o teste t de Student para amostras independentes para variáveis quantitativas paramétricas (assumindo variâncias iguais em todos os casos porque o teste de Levene foi $> 0,05$) e o teste U de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para comparar os resultados do questionário SF-12, enquanto os resultados do ICD QoL foram comparados por meio do teste do qui-quadrado.

Foram realizados os cálculos com o pacote estatístico SPSS (Versão 19, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Características de linha de base

Foram inscritos 71 pacientes com CDI. As suas características são apresentadas na Tabela 2. Em total, 64 pacientes foram submetidos ao primeiro implante de S-CDI ou TV-CDI. Nos

Tabela 2 – Características de linha de base dos pacientes

	Geral N=71	TV-CDI	S-CDI	Valor p
Idade (anos)	53 ± 11 ^a	52 ± 10,3 ^a	50,8 ± 10,6 ^a	p=0,869 ^b
Sexo masculino (%)	62 (79,5)	31 (80)	31 (80)	p=1 ^c
Índice de massa corporal	24,8 ± 4,6 ^a	25,8 ± 3,7 ^a	25,6 ± 4,3 ^a	p=0,876 ^b
Tipo de prevenção (%)				p=0,648 ^c
Primário	44 (56,4)	23 (59)	21 (53,8)	
Secundário	34 (43,6)	16 (41)	18 (46,2)	
Tipo de doença cardíaca (%)				p=0,319 ^c
Isquêmica	29 (37,2)	14 (35,9)	15 (38,5)	p=0,319 ^c
Valvular	2 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	p=0,319 ^c
Dilatada idiopática	6 (7,7)	4 (10,3)	2 (5,1)	p=0,319 ^c
Hipertrófica	16 (20,5)	5 (12,8)	11 (28,2)	p=0,319 ^c
Não compactada	6 (7,7)	3 (7,7)	3 (7,7)	p=0,319 ^c
Brugada	2 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	p=0,319 ^c
QT prolongado	6 (7,7)	2 (5,1)	4 (10,3)	p=0,319 ^c
Congênita	5 (6,4)	5 (12,8)	0	p=0,319 ^c
Desconhecida	6 (7,7)	4 (10,3)	2 (5,1)	p=0,319 ^c
Fração de ejeção (%)	46 ± 30 ^a	45,8 ± 14,8 ^a	44,8 ± 16 ^a	p=0,867 ^b
Ritmo durante implante (%)				p=0,867 ^c
Sinusal	70 (90)	35 (89,7)	35 (89,7)	
Fibrilação atrial	8 (10)	4 (10,3)	4 (10,3)	
Tx antiplaquetária (%)	31 (39,7)	15 (38,5)	16 (41)	p=0,817 ^c
Tx anticoagulante (%)	14 (19,7)	7 (17,9)	7 (17,9)	p=1 ^c

Tx: terapia; ^aMédia e desvio padrão; ^b Teste t de Student para amostras independentes; ^cTeste do qui-quadrado.

outros 7 pacientes, um S-CDI foi implantado após a remoção de um TV-CDI. Os motivos da remoção do sistema transvenoso foram endocardite, infecção da bolsa, úlcera por pressão e deslocamento do eletrodo (Tabela 3). Não foram encontradas diferenças significativas nas características de linha de base dos pacientes de acordo com o tipo de sistema implantado. A média de idade foi de 53 anos (mínimo 13; máximo 76) e 80% dos pacientes eram do sexo masculino. A doença cardíaca de base mais comum foi doença isquêmica (37%), seguida de cardiomiopatia hipertrófica (20%). Na maioria dos casos (56%), o sistema foi implantado como prevenção primária de MSC.

Acompanhamento

Os resultados do acompanhamento dos pacientes estão resumidos na Tabela 4. Em termos de complicações peri-operatórias, um paciente do grupo S-CDI apresentou hematoma de bolsa que exigiu drenagem cirúrgica. Um paciente do grupo TV-CDI apresentou deslocamento do eletrodo como complicação durante o acompanhamento.

Dois pacientes com S-CDI e 9 com TV-CDI receberam terapia apropriada (2 casos foram tratados com estimulação de antitacardiar e choque elétrico foi necessário em 7 casos). Um paciente com TV-CDI recebeu terapia inadequada por causa

do deslocamento do eletrodo ventricular. Outro paciente, com S-CDI, sofreu um choque inadequado devido a taquicardia supraventricular com frequência cardíaca acima do nível de corte terapêutico (240 bpm).

Questionários

A Tabela 5 mostra os resultados obtidos do questionário ICD QoL em pacientes implantados pela primeira vez. Não foram encontradas diferenças significativas nas avaliações em relação à dor intra-operatória de acordo com o tipo de sistema implantado. No entanto, os pacientes implantados com S-CDI apresentaram dor peri-operatória mais intensa. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois tipos de sistema em termos de distúrbios do sono, embora tenha havido uma tendência de sono mais perturbado entre os receptores de S-CDI. Na maioria dos pacientes, esses distúrbios foram de gravidade baixa a moderada. Da mesma forma, não houve diferenças significativas nas atividades diárias ou no desconforto estético. Todos os pacientes, independentemente do sistema implantado, estavam satisfeitos com a intervenção e disseram que recomendariam o dispositivo a outros pacientes elegíveis.

Os resultados obtidos com o questionário SF-12 são apresentados na Tabela 6. Valores semelhantes foram registrados

Tabela 3 – Motivos para remoção do TV-CDI

Motivos para substituição	N (%)
Endocardite	2 (28,6)
Infecção de bolsa recorrente	2 (28,6)
Fratura de eletrodo	2 (28,6)
Decúbito de bolsa	1 (14,3)

Tabela 4 – Acompanhamento dos pacientes

Complicações	Geral	TV-CDI	S-CDI	Valor p
Complicações peri-operatórias (%)	1 (1,3)	0	1 (2,6)	p=0,314 ^a
Pneumotórax	0	0	0	
Derrame pericárdico	0	0	0	
Hematoma de bolsa	1 (1,3)	0	1 (2,6)	p=0,152 ^a
Complicações durante acompanhamento (%)	1 (1,3)	1 (2,6)	0	p=0,152 ^a
Infecção de bolsa	0	0	0	
Endocardite infecciosa	0	0	0	
Trombose venosa	0	0	0	
Deslocamento de eletrodo	1 (1,3)	1 (2,6)	0	p=0,314 ^a
Decúbito de bolsa	0	0	0	
Terapia				
Terapia apropriada (%)	11 (14,1)	9 (23,1)	2 (5,1)	p=0,023
ATP	2 (2,6)	2 (5,1)	0	
Choque	9 (11,5)	7 (17,9)	2 (5,1)	
Terapia inapropriada (%)	2 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	p=1 ^a

ATP: estimulação de antitacardiar. ^aTeste do qui-quadrado.

Tabela 5 – Resultados do questionário ICD QoL em pacientes implantados com primeiro CDI

	Subcutâneo N=32	Transvenoso N=32	Valor p
Dor intra-operatória			p=0,073 ^a
Nenhuma dor	23 (74,2)	21 (65,6)	
Leve	5 (16,1)	3 (9,4)	
Moderada	0	5 (15,6)	
Intensa	3 (9,7)	1 (3,1)	
Muito intensa	0	2 (6,3)	
Dor peri-operatória			p=0,005 ^a
Nenhuma dor	9 (29)	15 (46,9)	
Leve	5 (16,1)	12 (37,5)	
Moderada	7 (22,6)	5 (15,6)	
Intensa	9 (29)	0	
Muito intensa	1 (3,2)	0	
Dor pós-operatória			p=0,170 ^a
Nenhuma dor	13 (41,9)	22 (68,8)	
Leve	10 (32,3)	6 (18,8)	
Moderada	5 (16,1)	4 (12,5)	
Intensa	1 (3,2)	0	
Muito intensa	2 (6,5)	0	
Dor atual			p=0,087 ^a
Nenhuma dor	27 (87,1)	26 (81,3)	
Leve	1 (3,2)	6 (18,8)	
Moderada	2 (6,5)	0	
Intensa	0	0	
Muito intensa	1 (3,2)	0	
Desconforto estético			p=0,683 ^a
Nenhum	20 (64,5)	21 (65,6)	
Leve	7 (22,6)	6 (18,8)	
Moderado	3 (9,7)	2 (6,3)	
Muito	0	2 (6,3)	
Extremo	1 (3,2)	1 (3,1)	
Atividades da vida diária limitadas			p=0,080 ^a
Nenhuma	22 (71)	22 (68,8)	
Poucas	1 (3,2)	7 (21,9)	
Moderadas	5 (16,1)	2 (6,3)	
Muitas	3 (9,7)	1 (3,1)	
Extremas	0	0	
Distúrbio do sono			p=0,232 ^a
Nenhum	13 (41,9)	21 (65,6)	
Leve	10 (32,3)	8 (25)	
Moderado	5 (16,1)	3 (9,4)	
Grave	2 (6,5)	0	
Muito grave	1 (3,2)	0	
Recomendaria para outros			
Sim	31 (100)	32 (100)	
Não	0	0	
Satisfeito com a intervenção			
Sim	31 (100)	32 (100)	
Não	0	0	

^aTeste do qui-quadrado.

Tabela 6 – Resultados do questionário SF-12 em pacientes implantados com primeiro CDI

	Subcutâneo N=32				Transvenoso N=32				Valor p
	Mediana	IIQ	Mínimo	Máximo	Mediana	IIQ	Mínimo	Máximo	
Escala de saúde física	44,3	12,8	27,4	56,7	48,8	9,8	31,6	62,6	p=0,302 ^a
Escala de saúde mental	45,9	13,7	26,3	56,8	50,8	10,3	18,7	55,5	p=0,345 ^a
Escala de função física	47,9	17,2	22,1	56,5	56,5	15,1	22,1	56,5	p=0,099 ^a
Escala de limitação física	29,5	9,2	20,3	29,5	29,5	9,2	20,3	29,5	p=0,656 ^a
Escala de dor	57,4	0	16,7	57,4	57,4	0	37,1	57,4	p=0,150 ^a
Escala de saúde geral	44,7	10,8	18,9	62	55,5	10,8	18,9	62	p=0,354 ^a
Escala de vitalidade	57,8	30,2	17,6	67,9	67,9	20,2	27,6	67,9	p=0,157 ^a
Escala de limitação emocional	56,6	9,2	16,2	56,6	56,6	10,1	26,3	56,6	p=0,317 ^a
Escala de função social	22,5	0	11,3	22,5	22,5	0	11,3	22,5	p=0,263 ^a
Escala de saúde mental 2	64,5	18,3	21,9	70,6	64,5	18,3	21,9	70,6	p=0,163 ^a

IIQ: Intervalo interquartil. ^a Teste U de Mann-Whitney.

em ambos os grupos, com medianas de $44,3 \pm 12,8$ para o grupo S-CDI e $48,8 \pm 9,8$ para o grupo TV-CDI na escala de saúde física. A escala de saúde mental apresentou medianas de $45,9 \pm 13,7$ para o S-CDI e $50,8 \pm 10,3$ para o TV-CDI.

As Tabelas 7 e 8 mostram os resultados dos questionários ICD QoL e SF-12, respectivamente, em pacientes implantados com S-CDI após a remoção de um sistema transvenoso. Em termos de avaliações da dor intra-operatória, nenhum paciente no grupo S-CDI relatou dor, em comparação com 57% que relataram dor com os sistemas transvenosos. Essa dor foi moderadamente forte, no máximo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na dor peri-operatória, pós-operatória ou de longo prazo. Da mesma forma, não houve diferenças entre os tipos de CDI em relação aos distúrbios do sono ou ao grau de desconforto estético. Todos os pacientes ficaram satisfeitos com a intervenção e recomendariam a implantação do dispositivo, se necessário. Quando questionados sobre qual tipo de CDI eles recomendariam, todos, exceto um, preferiram o sistema subcutâneo.

Discussão

Este estudo demonstra que não há diferenças estatisticamente significativas no impacto na qualidade de vida em pacientes com S-CDI versus aqueles com TV-CDI. Além disso, a avaliação específica de variáveis que se mostram mais controversas na avaliação e escolha do tipo de sistema a ser implantado, como parâmetros relacionados ao procedimento cirúrgico ou especificações técnicas do dispositivo, também não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes.

Os resultados de estudos prévios sobre o impacto do CDI na qualidade de vida dos pacientes são contraditórios. Enquanto alguns estudos verificaram que a qualidade de vida piorou ou não mudou significativamente após o implante de CDI,²⁷ outros notaram melhora gradual.²⁸ No entanto, apenas um estudo até o momento presente avaliou a qualidade de vida em pacientes com S-CDI. O EFFORTLESS QoL¹⁹ é

um subestudo de registro multicêntrico internacional que comparou a qualidade de vida em pacientes com S-CDI com uma população histórica de pacientes com TV-CDI. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na qualidade de vida, conforme avaliada pelo questionário SF-12.

Os resultados do nosso estudo assemelham aos de Pedersen et al.,¹⁹ Nossos resultados do questionário de qualidade de vida SF-12, administrado a pacientes implantados com CDI pela primeira vez, não mostraram diferenças nas escalas de saúde mental ou física.

O nosso é o primeiro estudo a avaliar o impacto na qualidade de vida em pacientes com S-CDI, enfatizando a análise de características potenciais (envolvendo tanto a técnica cirúrgica quanto o tipo de sistema implantado) que podem influenciar os resultados. Muitos estudos já demonstraram a eficácia e segurança desse tipo de CDI em comparação com os dispositivos convencionais. Isso permitiu que as indicações fossem ampliadas e contribuiu para a aprovação da equipe médica. Ainda hoje, no entanto, algumas incertezas são frequentemente encontradas entre os pacientes e, especialmente, entre os profissionais de saúde, na hora de indicar e escolher esse tipo de sistema em pacientes selecionados, principalmente em função da diferença de tamanho, da localização diferente e da técnica de implante. Na tentativa de abordar essas questões, elaboramos um questionário específico e comparamos a nossa população de pacientes com S-CDI com um grupo de TV-CDI sem indicação para terapia de anti-bradicardia, estimulação de anti-taquicardia ou terapia de ressincronização (i.e., potenciais candidatos para S-CDI). Os pacientes foram pareados por idade, sexo e índice de massa corporal. Nós consideramos estas como potenciais variáveis de confusão ao avaliar o impacto na qualidade de vida de acordo com o tipo de sistema implantado.

É evidente que algum grau de dor ocorreu em geral com ambos os sistemas, a dor peri-operatória sendo mais intensa entre os pacientes com S-CDI. Não houve diferenças na intensidade da dor intra-operatória ou de longo prazo. O fato do manejo pós-operatório ter sido um pouco inconsistente

Tabela 7 – Resultados do questionário ICD QoL em pacientes implantados com S-CDI após a remoção de um TV-CDI

	Subcutâneo N=7	Transvenoso N=7	Valor p
Dor intra-operatória			P=1 ^a
Nenhuma dor	7 (100)	3 (42,9)	
Leve	0	2 (28,6)	
Moderada	0	2 (28,6)	
Intensa	0	0	
Muito intensa	0	0	
Dor peri-operatória			p=0,224 ^a
Nenhuma dor	4 (57,1)	4 (57,1)	
Leve	2 (28,6)	1 (14,3)	
Moderada	1 (14,3)	2 (28,6)	
Intensa	0	0	
Muito intensa	0	0	
Dor pós-operatória			p=0,659 ^a
Nenhuma dor	6 (87,1)	6 (87,1)	
Leve	1 (14,3)	1 (14,3)	
Moderada	0	0	
Intensa	0	0	
Muito intensa	0	0	
Dor atual			p=0,659 ^a
Nenhuma dor	6 (87,1)	6 (87,1)	
Leve	1 (14,3)	1 (14,3)	
Moderada	0	0	
Intensa	0	0	
Muito intensa	0	0	
Desconforto estético			p=0,717 ^a
Nenhum	5 (71,4)	4 (57,1)	
Leve	1 (14,3)	2 (28,6)	
Moderado	1 (14,3)	1 (14,3)	
Muito	0	0	
Extremo	0	0	
Atividades da vida diária limitadas			p=0,427 ^a
Nenhuma	5 (71,4)	5 (71,4)	
Poucas	2 (28,6)	2 (28,6)	
Moderadas	0	0	
Muitas	0	0	
Extremas	0	0	
Distúrbio do sono			p=0,350 ^a
Nenhum	5 (71,4)	4 (57,1)	
Leve	0	0	
Moderado	1 (14,3)	3 (42,9)	
Grave	1 (14,3)	0	
Muito grave	0	0	

^aTeste do qui-quadrado.

Tabela 8 – Resultados do questionário SF-12 em pacientes implantados com S-CDI após a remoção de um TV-CDI

	Mediana	IIQ	Mínimo	Máximo
Escala de saúde física	51,3	5,3	30,5	52,9
Escala de saúde mental	46	4,8	40,2	51,3
Escala de função física	56,5	0	22,1	56,5
Escala de limitação física	29,5	0	20,3	29,5
Escala de dor	57,4	10,1	47,3	57,4
Escala de saúde geral	55,5	10,8	29,6	62
Escala de vitalidade	57,8	0	27,6	67,9
Escala de limitação emocional	56,6	10,1	16,2	56,6
Escala de função social	22,5	0	11,3	22,5
Escala de saúde mental 2	58,4	6,1	58,4	64,5

IIQ: Intervalo interquartil.

nesses pacientes pode ter influenciado este resultado, uma vez que esses pacientes são internados na enfermaria e atendidos por diferentes equipes médicas e de enfermagem. No entanto, estes achados são indubitavelmente relevantes, e os receptores de S-CDI devem, portanto, receber analgesia perioperatória mais forte. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando o desconforto estético, os distúrbios do sono e as atividades diárias foram comparados entre os dois grupos.

Outro aspecto inovador deste estudo é a avaliação da percepção da qualidade de vida em pacientes que fizeram os dois tipos de terapia. Estes pacientes relataram dor intra-operatória, desconforto estético e distúrbios do sono mais graves com o sistema transvenoso, embora essas diferenças não sejam estatisticamente significativas, possivelmente devido ao pequeno tamanho da amostra do grupo (7 pacientes). Esta foi, inegavelmente, uma população tendenciosa, pois o sistema subcutâneo foi implantado após a ocorrência de uma complicação do sistema transvenoso. Os parâmetros avaliados, no entanto, como gravidade da dor durante a intervenção cirúrgica, distúrbios do sono e desconforto estético, não estão relacionados às complicações que surgiram com o dispositivo convencional. Portanto, essas questões são potencialmente independentes das repercussões negativas desse sistema.

Estes dados demonstram que o tamanho e localização diferentes do S-CDI não influenciam a qualidade de vida dos pacientes negativamente.

Por outro lado, nosso estudo fornece os primeiros dados sobre segurança do paciente e conforto/dor durante intervenções cirúrgicas para implante de um S-CDI utilizando um protocolo de sedação consciente, que é completamente administrado por uma equipe de eletrofisiologia (equipe médica e de enfermagem). Embora o TV-CDI seja atualmente implantado principalmente sob anestesia local, o S-CDI é implantado sob anestesia geral na maioria dos hospitais. No maior estudo multicêntrico até o momento, 63% dos locais implantaram S-CDI sob anestesia geral.⁵ Esse recurso tem disponibilidade limitada na maioria dos locais. Envolve esforço organizacional, mais pessoal durante a intervenção e maiores custos de saúde. A literatura contém várias séries de

casos clínicos que descrevem experiências com o implante de S-CDI sob sedação, com supervisão estrita por anestesiologistas especialistas. O estudo de Essandoh et al.,²⁹ retrospectivamente analisou a eficácia e a segurança do implante de S-CDI sob sedação supervisionada por um anestesiologista, em um total de 10 pacientes selecionados. Não foram relatadas complicações hemodinâmicas ou respiratórias.

A segurança e a eficácia da sedação consciente já foram demonstradas em pacientes submetidos à ablação por fibrilação atrial,²⁰ e este método é usado rotineiramente em nosso laboratório. Para o implante de S-CDI, utilizamos um protocolo de sedação adaptado para esse tipo de procedimento, a fim de garantir analgesia adequada para os pacientes durante toda a intervenção. Nenhuma complicação foi registrada durante o procedimento. Deve-se notar que 100% dos pacientes implantados com ambos os tipos de sistema descreveram uma ausência completa de dor durante o implante de S-CDI, enquanto menos da metade desses pacientes relataram não ter sentido qualquer dor durante o procedimento de TV-ICD.

Limitações

Uma limitação do estudo seria o potencial viés do entrevistador. Para evitar isso, as pesquisas foram administradas por telefone pelo mesmo investigador cego. Para evitar viés de memória nos sujeitos entrevistados, foram incluídos apenas pacientes implantados com CDI nos últimos 2 anos.

A população de controle consistia em pacientes com TV-CDI pareados por idade, sexo e índice de massa corporal. Acreditamos que estas variáveis possam influenciar a resposta dos pacientes em relação ao grau de desconforto/satisfação com S-CDI versus TV-CDI. No entanto, outras variáveis não controladas pelo desenho do estudo, como indicação de CDI, tipo de doença cardíaca ou classe funcional, bem como a qualidade de vida pré-implantação, podem ter influenciado a qualidade de vida desses pacientes, afetando a avaliação do impacto específico do CDI. Porém, a ausência de diferenças estatisticamente significativas nas características de linha de base dos pacientes diminui consideravelmente essa limitação potencial.

Uma possível limitação deste estudo é a menor prevalência de choques sofridos pelo grupo S-CDI (5,1% versus 17,9%), o que poderia ter alguma influência na percepção da qualidade de vida ao analisar este subgrupo de pacientes. No entanto, a prevalência de choques foi baixa em ambos os grupos (11%). Portanto, acreditamos que isso não influenciou significativamente os resultados gerais de nosso estudo.

Por último, o tamanho da amostra foi pequeno, sendo obtida em apenas um hospital, assim limitando o poder estatístico necessário para detectar diferenças. No entanto, nossos dados de qualidade de vida se assemelham aos publicados recentemente em uma população maior.⁵

Conclusões

O tipo de CDI implantado não influencia significativamente a percepção dos pacientes sobre a qualidade de vida física ou mental. Nosso estudo demonstra que as diferenças no procedimento cirúrgico (local e técnica cirúrgica) ou o tipo de sistema implantado (por exemplo, peso e tamanho) não têm impacto negativo na qualidade de vida do paciente. Por outro lado, esses achados sugerem que o S-CDI pode ser implantado com segurança sob sedação consciente por uma equipe de eletrofisiologia. Estudos maiores e randomizados são necessários para comparar e confirmar estes resultados.

Pontos chaves

O que já se sabe sobre esse assunto?

- O CDI subcutâneo demonstrou ser semelhante em eficácia ao CDI convencional na prevenção da morte súbita cardíaca.
- O CDI subcutâneo é uma alternativa ao CDI transvenoso em pacientes que não requerem antibradicardia, antitaquicardia ou estimulação de ressincronização cardíaca; pacientes com difícil acesso venoso; pacientes jovens; ou após a remoção de um CDI convencional devido à infecção.
- O CDI subcutâneo emprega uma técnica cirúrgica diferente do CDI convencional e o gerador é maior e mais pesado do que nos sistemas transvenosos atuais.

Referências

1. Mark Estes III NA. Predicting and preventing sudden cardiac death. *Circulation*. 2011;124(5):651–6.
2. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867.
3. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med*. 2010;363(1):36–44.
4. Arias MA, Pachon M, Akerstrom F, Puchol A, Giacomani-Hernandez S, Rodriguez-Padial L. Implantation of the Subcutaneous Implantable Defibrillator S-ICD(TM): Initial Experience in a Single Spanish Center. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(7):629–30.
5. Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, Knops R, Neuzil P, Johansen JB et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J*. 2014;35(25):1657–65.
6. Weiss R, Knight BP, Gold MR, Leon AR, Herre JM, Hood M et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation* 2013;128:944–53.

O que este estudo acrescenta?

- Não há diferenças significativas na qualidade de vida física ou mental entre uma população espanhola de pacientes com CDI subcutâneo ou transvenoso.
- Diferenças na técnica cirúrgica ou no tipo de sistema implantado não afetam negativamente a qualidade de vida do paciente.
- Pacientes implantados com CDI subcutâneo após a remoção de um CDI transvenoso devido a complicações avaliam o novo dispositivo positivamente.
- O CDI subcutâneo pode ser implantado com segurança sob sedação consciente por uma equipe de eletrofisiologia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Auquilla-Clavijo PE, Calvo-Galiano N, Povar-Echeverría M. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Auquilla-Clavijo PE, Calvo-Galiano N, Povar-Echeverría M, Oloriz-Sanjuan T, Diaz-Cortezana F, Asso-Abadía A.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Comunidad de Aragón sob o número de protocolo 17/2016. 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

7. Arias MA, Pachón M, Akerström F, Puchol A, Martín-Sierra C y Rodríguez-Padial L. Resultados agudos y a largo plazo tras implante contemporáneo de desfibrilador subcutáneo: experiencia en un centro. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(11):895-901.
8. Fernández Lozano I, Osca Asensi J, Alzueta Rodríguez J. Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable. XIV Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2017). *Rev Esp Cardiol.* 2018; 71(12):1047-1058.
9. Knops RE, Brouwer TF. ¿El desfibrilador subcutáneo debería ser la primera elección en la prevención primaria de la muerte súbita? *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(3):142-4.
10. Irvine J, Dorian P, Baker B, O'Brien BJ, Roberts R, Gent M, et al. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J.* 2002;144:282-9.
11. Schron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation.* 2002;105(5):589-94.
12. Newman DM, Dorian P, Paquette M, Sulke N, Gold MR, Schwartzman DS, et al; Worldwide Jewel AF AF-Only Investigators. Effect of an implantable cardioverter defibrillator with atrial detection and shock therapies on patient-perceived, health-related quality of life. *Am Heart J.* 2003;145(3): 841-6.
13. Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall J, Zhao H, Wang H, et al. Health-related quality of life consequences of implantable cardioverter defibrillators. Results from MADIT II. *Med Care.* 2007;45(5):377-85.
14. Sears SF, Todaro JF, Urizar G, Lewis TS, Sirois B, Wallace R, et al. Assessing the psychosocial impact of the ICD: a national survey of implantable cardioverter defibrillator health care providers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(6):939-45.
15. Groeneveld PW, Matta MA, Suh JJ, Yang F, Shea JA. Quality of life among implantable cardioverter-defibrillator recipients in the primary prevention therapeutic era. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(4):463-71.
16. Peinado R, Merino JL, Roa Rad J, Macía E, Quintero O. Calidad de vida y estado psicológico de los pacientes portadores de desfibrilador automático implantable. *Rev Esp Cardiol.* 2008;8:40-50.
17. Miller JL, Thylén I, Moser DK. Gender Disparities in Symptoms of Anxiety, Depression, and Quality of Life in Defibrillator Recipients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(2):149-59.
18. Francis J, Johnson B, Niehaus M. Quality of life in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Indian pacing Electrophysiol J.* 2006;6(3):173-81.
19. Pedersen SS, Mastenbroek MH, Carter N, Barr C, Neuzil P, Scholten M et al. A Comparison of the Quality of Life of Patients With an Entirely Subcutaneous Implantable Defibrillator System Versus a Transvenous System (from the EFFORTLESS-ICD Quality of Life Substudy). *Am J Cardiol.* 2016;118(4):520-6.
20. Calvo N, Nadal M, Berrueto A, Andreu D, Arbelo E, Tolosana JM et al. Evolución de la mejora en los resultados y las complicaciones de la ablación por catéter de la fibrilación auricular: aprendizaje, técnicas y metodología. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(2):131-8.
21. Calvo N, Arguedas H, López G, Díaz G, Gavira JJ, García-Bolao I. Implante de un DAI completamente subcutáneo como alternativa al DAI convencional en un paciente con una cardiopatía congénita. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(10):827-9.
22. Arias M, Pachón M, Akerström F, Puchol A, Rodríguez-Padial L. Técnica de dos incisiones para implante de desfibrilador subcutáneo: técnica de elección? *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(4): 445-6
23. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, Lopez-Garcia E, Alonso J. Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components. *Med Clin.* 2008;130(19):726-35.
24. Monteagudo PO, Hernando Arizaleta L, Palomar Rodríguez JA. Reference values of the Spanish version of the SF-12v2 for the diabetic population. *Gac Sanit.* 2009;23(6): 526-32.
25. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34(3):220-33.
26. McCaffery M., Beebe A.: Pain: Clinical Manual for Nursing Practice. St. Louis: Mosby, 1989.
27. Burke JL, Hallas CN, Clark-Carter D, White D, Connemey D. The psychosocial impact of the implantable cardioverter defibrillator: a meta-analytic review. *Br J Health Psychol.* 2003;8(Pt 2):165-78.
28. McCready MJ, Exner DV. Quality of life and psychological impact of implantable cardioverter defibrillators: focus on randomized controlled trial data. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7(1):63-70.
29. Essandoh MK, Otey AJ, Abdel-Rasoul M, Stein EJ, Turner KR, Joseph NC, et al. Monitored Anesthesia Care for Subcutaneous Cardioverter-Defibrillator Implantation: A Single-Center Experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(5):1228-33.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

Importância da Técnica Anestésica e Analgesia no Implante de Desfibrilador Subcutâneo e Endovascular: Um Aspecto Geralmente Ignorado

Importance of the Anesthetic Technique and Analgesia in the Implantation of Subcutaneous and Endovascular Defibrillator: An Aspect Often Ignored

Jorge Elias Neto¹ 

Vitória Apart Hospital - Serviço de Eletrofisiologia,¹ Serra, ES – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Estudo Comparativo entre Receptores de Desfibriladores Subcutâneos e Transvenosos em Relação à Tolerância ao Procedimento de Implante e Percepção da Qualidade de Vida

Originalmente introduzido por Mirowski há 50 anos, o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) tornou-se um dos pilares na prevenção de MSC relacionada a taquiarritmias ventriculares.¹

Entretanto, além da capacidade de salvar vidas, os cateteres transvenosos têm seus próprios riscos.

As inovações tecnológicas e a observação dessas complicações e limitações levaram ao surgimento do CDI subcutâneo (CDI-S).¹

Essa técnica está evoluindo rapidamente para se tornar uma alternativa segura e eficiente para o CDI-TV, deixando o coração e a vasculatura intocados, e reduzindo complicações relacionadas a cateteres.¹⁻⁵

Novas intervenções e dispositivos necessariamente demandam uma análise constante da técnica anestésica apropriada a ser usada. Apenas recentemente, os primeiros estudos que lidam com o implante de CDI-S surgiram e analisaram a questão da segurança perioperatória e analgesia pós-operatória e seu impacto no paciente. Entretanto, como os autores observaram, há uma carência de estudos formatados que comparem esses dois tipos de CDI.

Nessa edição, Auquilla-Clavijo et al.⁶ lidam com essas duas questões fundamentais: comparar a QDV e a percepção da dor e do desconforto resultante da técnica cirúrgica (e, principalmente, o protocolo anestésico usado), levando em consideração o tipo de dispositivo implantado no paciente (CDI-TV vs. CDI-S).⁶

Como relatado, os autores usaram a técnica anestésica chamada de sedação e analgesia administrada por médicos não anestesiológicos (*non-anesthesiologist-administered sedation and analgesia* - NASA).⁶

Palavras-chave

Taquiarritmia Ventricular; Cardioversor-Desfibrilador implantável/tendências; CDI subcutâneo/tendências; Qualidade de vida; Sedação Consciente; Anestesia; Analgesia.

Correspondência: Jorge Elias Neto •

Av. Nossa Sra. dos Navegantes, 451/814. CEP 29050-335 - Enseada do Suá – Vitória, ES – Brasil
E-mail: jeliassneto@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210184>

Embora ela seja segura e perfeitamente viável, não se pode considerar que os resultados sejam reproduzidos em serviços que contam com uma equipe dedicada de anestesiológicos. Ou seja, os resultados são válidos para situações semelhantes, mas não se exclui a possibilidade de se obter um resultado mais favorável para a pesquisa sobre QDV durante a sedação realizada pela equipe de anestesia.

Na verdade, há hesitação em relação ao uso de anestesia local com sedação consciente para procedimentos implante de terapia de ressincronização cardíaca com desfibrilador (TRC-d) ou CDI-S.⁷ Essa questão é plausível se forem consideradas as diferenças significativas entre a gestão perioperatória do CDI-S e do CDI-TV.¹ (Ref 2) O CDI-S requer uma dissecação de tecido mais extensa, tunelização de cateter, e, apesar dos resultados recentes com o escore PRAETORIAN, o teste de desfibrilação (TD) continua sendo a rotina.^{4,6}

Ainda não se sabe qual é o melhor anestésico para o implante de CDI-S e TD, já que há uma escassez de dados randomizados. Entretanto, uma análise da literatura demonstra a eficácia e a segurança do implante de CDI-S utilizando-se várias modalidades: anestesia geral (AG); cuidado anestésico monitorado (MAC), um serviço administrado por um médico ou enfermeiro anestesista; anestesia regional e local suplementadas com técnicas de sedação/analgesia.⁸ Provavelmente, um procedimento bem-sucedido pode ser realizado com uma variedade de modalidades de anestesia que devem levar em consideração os aspectos clínicos e as comorbidades dos pacientes, bem como a experiência e a preferência da equipe médica.⁸

A AG pode ser utilizada, mas não é necessária para implantes de CDI-S, e deve-se, sempre que possível, optar pelo MAC. Se a equipe, como neste artigo, optar pela abordagem NASA durante o implante de CDI, sugere-se que seja realizada uma fase de curva de aprendizado (os primeiros 5-10 implantes), e a realização de um programa de treinamento apropriado. O treinamento deve incluir políticas e procedimentos para orientar a administração de sedação, o monitoramento de pacientes, e a gestão de vias aéreas.⁸

A recente incorporação de técnicas de bloqueio de nervo peitoral, chamadas PECS I e II, guiadas por ultrassom, proporcionam a anestesia do músculo transversos do tórax, e de bloqueios do músculo serrátil anterior, cobrindo

tanto a região torácica anterior (inclusive os músculos peitorais maior e menor), bem como anestesia o nervo intercostobraquial, os nervos intercostais de três a seis, e o nervo torácico longo.^{1,8-10} As vantagens dos bloqueios de nervo peitoral são sua rapidez e facilidade de anestesia. Entretanto, mesmo com o bloqueio regional adequado, os pacientes que passam por CDI-S podem precisar também de AG ou MAC, porém, possivelmente, em um grau menor.

Outra questão relevante está relacionada ao protocolo (medicamentos e as respectivas doses) utilizado para a sedação consciente. A benzodiazepina (nesse caso, midazolam) está associada a delírios, especialmente em pacientes idosos; e o propofol em bomba de infusão proporciona um despertar melhor, menos náusea e vômito pós-operatório, e menos tempo de recuperação pós-anestésica.⁷⁻⁹

Sabe-se que a mortalidade de recipientes de CDI é significativamente prevista por sua qualidade de vida (QDV). Uma meta-análise recente demonstrou que intervenções psicoeducativas melhoram o componente físico, mas não o componente mental da QDV em pacientes com CDI. Esse ponto também é relevante em relação aos resultados a serem obtidos com a percepção da intervenção (independentemente do tipo de dispositivo implantado).¹¹

O que o estudo também deixa claro é que a condição mental (psicológica, tipo de personalidade) do paciente interfere diretamente nos resultados obtidos nos questionários comumente utilizados.

Essa observação leva a outro aspecto a ser considerado: cerca de 20% dos pacientes submetidos a implante de CDI apresentam sintomas de depressão. O aspecto psicológico é fundamental, entretanto, uma vez que os sintomas de depressão afetam não apenas a qualidade de vida dos pacientes, como também aumentam seu risco de morte prematura apesar do tratamento de ponta com o CDI.¹²

Estudos mostram que a pesquisa sobre a personalidade tipo D é possivelmente fundamental, já que é um preditor independente da depressão pós-implante e pode comprometer os resultados de estudos que não tentam investigar essa variável. Outro aspecto é que a predominância de homens nesse estudo pode comprometer o nível de atitude positiva em relação à dependência da tecnologia, dificultando a generalizabilidade.

No presente estudo, foi utilizado o questionário SF-12 (Formulário curto de 12 itens para pesquisa de saúde). Sabe-se que o SF-12, bem como o SF-36, são os indicadores de QDV mais amplamente utilizados em estudos da população com CDI internacionalmente.¹³ Entretanto, o SF-12 pode não detectar resultados de QDV específicos do CDI, especialmente o bem-estar mental, e esse é um aspecto limitador desse estudo.¹¹

Por exemplo, o estudo EFFORTLESS S-ICD Registry, além de usar o SF-12 teve o cuidado de evitar vieses que pudessem ser atribuídos ao tipo de personalidade do paciente. Para isso, foi utilizado o DS 14. Os autores tomaram esse cuidado, como indicado acima, por terem o conhecimento de que a personalidade tipo D é um fator de vulnerabilidade para QDV pior, arritmias potencialmente fatais, e mortalidade prematura em pacientes com CDI.¹⁴

Outra possibilidade seria o autor utilizar a versão SF-12v2, que também inclui 2 sínteses estatísticas, incluindo um escore físico (*Physical Component Summary* ou PCS) e um escore mental (*Mental Component Summary* ou MCS).^{11,15}

Por último, devido ao importante viés resultante de pacientes operados novamente após complicações prévias com um dispositivo CDI-TV, considerou-se que a análise comparativa de QDV entre grupos não pode ser avaliada.

Espera-se que o aumento contínuo de CDI-S e estudos prospectivos consiga reproduzir essas observações unicêntricas e determinar a melhor forma de proporcionar uma técnica anestésica de implante segura, eficiente e confortável, concentrando-se sempre no impacto na QDV dos pacientes.

Referências

- Schukro C, Santer D, Prenner G, Stühlinger M, Martinek M, Teubl A, et al. State-of-the-art consensus on non-transvenous implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Clin Cardiol*. 2020 Oct;43(10):1084-92. doi: 10.1002/clc.23432.
- Steffel J. The subcutaneous ICD for prevention of sudden cardiac death: Current evidence and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020 Dec;43(12):1421-7. doi: 10.1111/pace.14066.
- Boersma LV, El-Chami MF, Bongjorni MG, Burke MC, Knops RE, Aasbo JD, et al. Understanding Outcomes with the EMBLEM S-ICD in Primary Prevention Patients with Low EF Study (UNTOUCHED): Clinical characteristics and perioperative results. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):1636-44. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.04.048.
- Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, et al. PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):526-36. doi: 10.1056/NEJMoa1915932.
- Basu-Ray I, Liu J, Jia X, Gold M, Ellenbogen K, DiNicolantonio J, et al. Subcutaneous versus transvenous implantable defibrillator therapy: a meta-analysis of case-control studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(13):1475-83.
- Auquilla-Clavijo PE, Calvo-Galiano N, Povar-Echeverría M, Oloriz-Sanjuan T, Diaz-Cortezana F, Asso-Abadia A. Comparative Study between Subcutaneous and Endovascular Defibrillator Recipients Regarding Tolerance to the Implant Procedure and Perception of Quality of Life. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(6):1139-1149.
- Kaya E, Südkamp H, Lortz J, Rassaf T, Jánosi RA. Feasibility and safety of using local anesthesia with conscious sedation during complex cardiac implantable electronic device procedures. *Sci Rep*. 2018 May 8;8(1):7103. doi: 10.1038/s41598-018-25457-x.
- Essandoh MK, Mark GE, Aasbo JD, Joyner CA, Sharma S, Decena BF, et al. Anesthesia for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation: Perspectives from the clinical experience of a U.S. panel of physicians. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 Jul;41(7):807-816. doi: 10.1111/pace.13364.
- Essandoh MK, Otey AJ, Abdel-Rasoul M, Stein EJ, Turner KR, Joseph NC, et al. Monitored Anesthesia Care for Subcutaneous Cardioverter-Defibrillator Implantation: A Single-Center Experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Oct;30(5):1228-33. doi: 10.1053/j.jvca.2016.06.007.

10. Practice Advisory for the Perioperative Management of Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices: Pacemakers and Implantable Cardioverter-Defibrillators 2020: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices: Erratum. *Anesthesiology*. 2020 Apr;132(4):938. doi: 10.1097/ALN.0000000000003217. Erratum for: *Anesthesiology*. 2020 Feb;132(2):225-252.
11. Kao CW, Chen MY, Chen TY, Lin PH. Effect of psycho-educational interventions on quality of life in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Sep 30;14(1):138. doi: 10.1186/s12955-016-0543-2.
12. Pedersen SS, Andersen CM, Denollet J, Habibovic M. Depressive symptoms in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: Does treatment expectations play a role? *Gen Hosp Psychiatry*. 2018 Mar-Apr;51:10-14. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2017.12.002.
13. Sansone P, Pace MC, Passavanti MB, Pota V, Colella U, Aurilio C. Epidemiology and incidence of acute and chronic Post-Surgical pain. *Ann Ital Chir*. 2015 Jul-Aug;86(4):285-92.
14. Boersma L, Barr C, Knops R, Theuns D, Eckardt L, Neuzil P, et al. EFFORTLESS Investigator Group. Implant and Midterm Outcomes of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry: The EFFORTLESS Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 15;70(7):830-841. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.040.
15. Udulis KA. The impact of technology dependency on device acceptance and quality of life in persons with implantable cardioverter defibrillators. *J Cardiovasc Nurs*. 2013 Nov-Dec;28(6):E65-73. doi: 10.1097/JCN.0b013e31827b9789.



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

O Melhor do Ano 2020 nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e na Revista Portuguesa de Cardiologia

2020 Top 10 Original Articles in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia and the Revista Portuguesa de Cardiologia

Ricardo Fontes-Carvalho,^{1,2*} Gláucia Maria Moraes de Oliveira,^{3,4*} Nuno Cardim,⁷ Carlos Eduardo Rochitte^{5,6}

Departamento de Cardiologia – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho,¹ Vila Nova de Gaia - Portugal

Departamento de Cirurgia e Fisiologia – Faculdade de Medicina – Universidade do Porto,² Porto - Portugal

Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Instituto do Coração Edson Saad – Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Instituto do Coração (InCor) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Hospital do Coração (HCOR),⁶ São Paulo, SP - Brasil

Hospital da Luz-Lisboa - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa,⁷ Lisboa - Portugal

* Ambos os autores contribuíram igualmente para este artigo

Introdução

Nos últimos anos a *Revista Portuguesa de Cardiologia* (RPC) e os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (ABC Cardiol) têm cooperado na elaboração da lista dos melhores artigos publicados nas duas revistas,^{1,2} dando assim destaque a alguns dos melhores trabalhos científicos realizados por autores de língua portuguesa.

Dado o sucesso dessa iniciativa, os corpos editoriais das duas revistas decidiram voltar a cooperar para elaborar a lista dos 10 melhores artigos publicados em 2020 em cada um desses periódicos. O ano de 2020 foi marcado pelo enorme impacto da pandemia de COVID-19 nos dois países, com uma elevada pressão sobre as instituições e profissionais de saúde. Apesar desses desafios, a qualidade científica das publicações nas duas revistas continuou muito elevada, com a divulgação de excelentes artigos originais.

A tarefa de seleção das melhores publicações é sempre complexa e, por vezes, pode ser injusta e imperfeita, sendo um processo independente das citações obtidas pelos respectivos artigos. Nesta seleção foram incluídos apenas artigos originais, não tendo sido considerados os de revisão. As tabelas 1 e 2 apresentam resumidamente os mais relevantes de 2020. Em seguida, fazemos um resumo dos principais resultados de cada um desses estudos e uma integração da relevância científica desses trabalhos.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Cooperação Técnica/tendências; Intercâmbio de Pesquisadores/tendências; Disseminação da Informação; Fator de Impacto; Publicações Periódicas; Portugal; Brasil.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – 8º. Andar – Sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil
E-mail: glauciam@cardiol.br, glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 07/05/2021, aceito em 13/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210372>

Prevenção e risco cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em Portugal, no Brasil e nos países desenvolvidos, sendo fundamental a implementação de medidas de saúde pública dirigidas à população em geral que possam reduzir o impacto da DCV na sociedade. Durante a década 2000-2010, Portugal implementou um conjunto de políticas de saúde pública para tentar reduzir a mortalidade por DCV. Foram exemplos dessas medidas a lei do tabaco de 2008, a lei de redução do sal de 2010 e a implementação da via verde coronária (VVC) em 2007. Num dos estudos publicados em 2020 na RPC, Abreu et al.,³ pretendiam avaliar o impacto dessas três políticas de saúde na redução das taxas de letalidade por síndrome coronariana aguda (SCA), analisando os dados epidemiológicos da DCV entre 2000 e 2016. Os resultados desse estudo sugerem que a lei do tabaco de 2008 e a implementação da VVC levaram a uma diminuição imediata da taxa de letalidade por SCA, efeito que não foi observado com a lei do sal de 2010. Sabemos que a redução do consumo de sal tem sobretudo impacto na redução do risco de acidente vascular cerebral, o que pode explicar os resultados desse estudo. Além disso, esses dados são consistentes com aqueles observados no Registro Nacional de SCA da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, que mostram um aumento consistente das taxas de revascularização após a implementação da VVC.⁴ Curiosamente, também no ano de 2020, um outro artigo publicado na RPC mostrou que a proibição abrangente do tabagismo na comunidade de Valência (Espanha) associou-se a uma forte redução das taxas ajustadas de internamento por infarto do miocárdio.⁵ Esse tipo de estudo e análise são fundamentais para que se possam implementar novas medidas de saúde pública capazes de reduzir o impacto da DCV na sociedade.

Ainda na área do risco cardiovascular (CV), Dore et al.,⁶ publicaram um interessante estudo na RPC em que pretendiam avaliar a carga de doença coronária aterosclerótica em atletas veteranos do gênero masculino assintomáticos com risco CV baixo-intermédio. Para isso, realizaram tomografia computadorizada (TC) cardíaca com determinação do escore de cálcio e angiotomografia computadorizada (Angio-TC) coronária em 105 atletas. Apesar de essa população parecer a princípio “saúdável”, esse estudo

mostrou uma carga aterosclerótica coronária elevada em 25,7% dos indivíduos e lesões coronárias obstrutivas em 5,7%. Nesse estudo não se observou uma relação entre a extensão e a gravidade das placas coronárias e a quantidade ou o tipo de exercício praticado. Esses dados são importantes para ajudar a compreender as melhores estratégias de rastreamento em atletas veteranos⁷ e levantam a possibilidade de a TC coronária poder ser utilizada na avaliação de rotina desses indivíduos, conforme discutido no editorial de Pelliccia sobre esse artigo.⁸

As taxas de mortalidade padronizadas por idade para DCV atribuíveis a fatores de risco em 2018, no Brasil, para mulheres e homens, classificam os riscos dietéticos no segundo lugar do *ranking*, atrás apenas da hipertensão arterial.⁹ Basilio et al.,¹⁰ estudaram a influência da combinação da dieta intermitente (com restrição calórica) e exercício físico sobre a capacidade funcional, o metabolismo glicêmico e a remodelação cardíaca em ratos Wistar machos, durante 12 semanas. Sua hipótese era de que o exercício físico ampliaria o desempenho físico e atenuaria a remodelação miocárdica decorrente da restrição calórica intermitente. Os autores observaram que o exercício físico aumentou a capacidade funcional e acarretou fibrose cardíaca. Concluíram que a dieta intermitente se associou com melhor tolerância glicêmica e atenuou o processo de remodelação cardíaca decorrente do exercício físico, porém não interferiu na capacidade funcional.

O aumento do índice de massa corporal (IMC), representando as alterações observadas na obesidade, é o terceiro fator de risco para as mulheres e o quarto para os homens, no *ranking* anteriormente mencionado.⁹ Oliveira-Júnior et al.,¹¹ levantaram a hipótese de que a obesidade se associaria com alterações no desempenho funcional miocárdico sustentadas em diferentes condições de estimulação e que seriam reduzidas com o antagonismo de receptores AT1. Estudaram ratos Wistar que receberam dieta controle ou hiperlipídica e foram divididos de acordo com a presença de obesidade. Tanto o grupo de ratos obesos quanto o grupo controle receberam losartan (30 mg/kg/dia) na água durante quatro semanas. Os autores concluíram que a obesidade induzida por dieta promoveu a remodelação cardíaca, sustentada por hipertrofia ventricular e disfunção miocárdica, confirmando a hipótese inicial de que a estimulação de receptores AT1 está associada com prejuízos na função miocárdica nos ratos obesos. Losartan melhorou a função miocárdica de ratos com obesidade induzida por dieta.

É importante notar que a obesidade vem aumentando não só na população adulta, como em crianças e adolescentes ao redor do mundo. A medição da circunferência abdominal, que é um parâmetro de fácil obtenção, tem alta sensibilidade na predição de níveis de adiposidade visceral em crianças. Santos et al.,¹² realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo, transversal com 22.000 crianças (11.199 meninos) de 6 a 10 anos, matriculadas no ensino fundamental de escolas públicas e particulares de 13 cidades do estado de São Paulo. Aferiram a estatura, o peso e a circunferência abdominal. A prevalência de obesidade variou de 17% (6 anos de idade) a 21,6% (9 anos de idade), entre os meninos, e de 14,1% (7 anos de idade) a 17,3% (9 anos de idade), entre as meninas. Esse estudo corrobora os achados sobre obesidade infantil observados no ERICA¹³

e chama atenção para a importância de intervenção precoce nos riscos dietéticos e na obesidade para evitar mortes CV na idade adulta.

Doença coronária e síndrome coronariana aguda

Apesar de a mortalidade por doença coronária ter diminuído nos últimos anos, vários estudos relataram a persistência de grandes desigualdades de diagnóstico e tratamento da doença coronária de acordo com gênero,¹⁴ sugerindo que as mulheres são frequentemente submetidas a pior tratamento. Num estudo publicado na RPC por Roque et al.,¹⁵ incluindo 49.113 pacientes (34.936 homens e 14.177 mulheres), os autores avaliaram as diferenças entre gêneros no tratamento da SCA utilizando os dados do Registro Nacional de SCA da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Observou-se que, em comparação com os homens, as mulheres são mais frequentemente admitidas por SCA sem supradesnívelamento do segmento ST e apresentam mais frequentemente sintomas atípicos. Talvez por isso, verificou-se que as mulheres têm tempos mais longos desde o início dos sintomas até receberem terapêutica de reperfusão. O risco de mortalidade intra-hospitalar foi significativamente maior no sexo feminino (OR 1,94; IC 95%: 1,78-2,12) assim como o risco de hemorragia maior, de insuficiência cardíaca (IC), de fibrilação atrial, de complicações mecânicas ou de choque cardiogênico. Foi ainda preocupante observar que as mulheres receberam menos frequentemente as terapias de prevenção secundária recomendadas, tanto durante a hospitalização como no momento da alta hospitalar. Em resumo, conforme discutido no editorial de Thomas Lüscher que acompanha esse artigo,¹⁶ esses dados mostram a importância de se dar relevância ao tema da desigualdade entre gêneros no tratamento da DCV e focam a necessidade de serem implementadas medidas específicas que possam diminuir a disparidade de tratamento entre gêneros.

Em outro estudo publicado na RPC em 2020, também baseado nos dados do Registro Nacional de SCA da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, os autores abordaram um dos grandes temas de discussão científica atual, ou seja o melhor *timing* para a administração do segundo antiplaquetário (inibidor da P2Y12) em pacientes com SCA com supradesnívelamento do segmento ST: administração pré-tratamento ou apenas no momento da angioplastia.^{17,18} Para essa análise foram incluídos 4.123 pacientes com SCA, 66% dos quais foram medicados com o inibidor da P2Y12 antes da angioplastia.¹⁹ Na análise multivariada, observou-se que os pacientes que receberam o inibidor da P2Y12 antes da angioplastia apresentaram aumento significativo do desfecho hemorrágico combinado (hemorragia maior, transfusão/queda de hemoglobina > 2g/dl), queda de hemoglobina > 2g/dl, e reinfarto, e nenhum benefício em termos de redução de eventos adversos CV maiores (MACE) ou morte intra-hospitalar. Esses dados são semelhantes aos observados em outros registros²⁰ e por isso contribuem para esta importante discussão.

O infarto agudo do miocárdio também é a principal causa de morte no Brasil, onde se observam disparidades

regionais e por sexo nas tendências temporais das taxas de mortalidade nos anos mais recentes. Ferreira et al.,²¹ realizaram estudo de séries temporais de 21 anos, de 1996 a 2016, empregando dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) com correções de óbitos por causas mal definidas, códigos-lixo e sub-registro. Os autores observaram que a mortalidade diminuiu mais acentuadamente no sexo feminino (−2,2%; IC 95%: −2,5; −1,9) do que no masculino (−1,7%; IC 95%: −1,9; −1,4) e mais nas capitais (−3,8%; IC 95%: −4,3; −3,3) do que no interior (−1,5%; IC 95%: −1,8; −1,3). Verificaram ainda desigualdades regionais com aumento para homens residentes no interior do Norte (3,3; IC 95%: 1,3; 5,4) e Nordeste (1,3%; IC 95%: 1,0; 1,6). Concluíram que as correções dos números de óbitos são essenciais para estimativas mais fidedignas sobre as tendências das mortalidades por infarto do miocárdio no Brasil.

O infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (STEMI) apresenta a maior mortalidade proporcional entre as cardiopatias isquêmicas. Existem poucos estudos no Brasil de base populacional sobre as hospitalizações por essa causa. Alves L & Polanczyk CA²² realizaram um estudo de coorte prospectiva de base populacional com registro consecutivo das hospitalizações por STEMI em uma cidade do Sul do Brasil, entre 2011 e 2014. Reportaram incidência anual de 108 casos/100.000 habitantes com taxa de reperfusão de 80,9%, mortalidade hospitalar de 8,9% e taxa de eventos CV de 6,1%. Concluíram que as hospitalizações foram em maior número do que nos países desenvolvidos, ainda que a abordagem terapêutica e a mortalidade hospitalar tenham sido semelhantes.

Doenças valvares

A estenose valvar aórtica é atualmente a doença valvar mais frequente no mundo ocidental e a sua prevalência continuará a aumentar de forma exponencial devido ao envelhecimento da população.²³ A estenose aórtica causa alterações da estrutura e da função do ventrículo esquerdo, existindo vários mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia. Num estudo publicado em 2020 na RPC por Santos-Faria et al.,²⁴ os autores avaliaram o papel da modulação pós-transcricional por microARN no aparecimento de hipertrofia e fibrose do miocárdio. Analisando biópsias miocárdicas de 11 pacientes submetidos a cirurgia de substituição valvular aórtica, os autores observaram que o microARN-101-3p e o microARN-4268 poderão ter um novo papel na resposta hipertrófica em pacientes com estenose aórtica e que poderão ser usados como preditores de remodelagem reversa pós-cirurgia. Além disso, o papel desses microARN na regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ajudar a descobrir novos alvos terapêuticos para a regressão da hipertrofia.²⁵

A implantação da válvula aórtica por via percutânea (TAVI) mudou o paradigma de tratamento da estenose aórtica grave. Em 2020, a RPC publicou um artigo que analisou os resultados a curto e longo prazo da TAVI em Portugal utilizando os dados do Registro Nacional de Cardiologia de Intervenção de Válvulas

Aórticas Percutâneas (RNCI-VaP), numa análise de 2346 procedimentos.²⁶ No geral, TAVI associou-se a elevada eficácia e segurança, com uma taxa de mortalidade aos 30 dias de 4,8%. Os preditores de mortalidade aos 30 dias foram a doença arterial periférica, a presença de angioplastia prévia, de disfunção ventricular esquerda e a classe funcional NYHA III-IV. Os preditores de mortalidade em um ano foram a classe funcional NYHA III-IV, o acesso não transfemoral e a hemorragia com risco de vida. Os autores fizeram ainda uma análise interessante conforme o tipo de acesso efetuado (transfemoral ou outra via de acesso), mostrando que a abordagem transapical estava associada a maior mortalidade e maior risco de complicações, relacionada com um perfil de pacientes mais grave e com mais comorbidades.

Apesar dos seus benefícios, a penetração da TAVI em Portugal ainda é reduzida, com taxas bastante inferiores às da média da União Europeia. Além disso, a TAVI é uma terapêutica associada a custos elevados, sendo importante assegurar ao mesmo tempo a sustentabilidade do serviço nacional de saúde (SNS). Em outro artigo sobre o mesmo tema publicado na RPC em 2020, os autores pretenderam analisar o impacto económico, atual e futuro, da TAVI em Portugal.²⁷ Numa fase inicial, os autores analisaram de forma detalhada todos os custos diretos e indiretos relacionados com o procedimento, mostrando que o custo desse procedimento em Portugal é de 22.134,5€ com uma prótese autoexpansível (SEV) e de 23.321,5€ com as próteses expansíveis por balão (BEV). A maior parte do custo relacionou-se com o preço da prótese (SEV 74,5% versus BEV 81,5%). Para avaliar o impacto económico global do procedimento, foram traçados três cenários para a penetração desse tratamento no país. No cenário 1, que considerou a situação em que as taxas de penetração se mantivessem de acordo com as recomendações atuais (189 procedimentos/milhão habitantes), o impacto económico da TAVI em Portugal seria de 43.770.586€. No cenário 2, em que a indicação para TAVI seria estendida também para os pacientes de risco intermédio, estimou-se que a penetração seria de 241 procedimentos/milhão, o que representaria um impacto económico de 55.904.116€. Finalmente, no cenário 3, que considera a expansão da utilização desse procedimento para pacientes de baixo risco e idade > 75 anos (penetração de 391 procedimentos/milhão), o impacto seria de 90.754.310€. Em resumo, esse estudo demonstra que a implementação de TAVI para tratamento da estenose aórtica está associada a um impacto económico muito significativo no SNS, sendo necessário discutir formas de melhorar o acesso ao procedimento, mas mantendo a sustentabilidade do SNS.

Insuficiência cardíaca e cardiomiopatia

No ano de 2020, a RPC publicou o estudo de Gouveia et al.,²⁸ mostrando o impacto económico da IC. Esse é um tema muito relevante porque a IC é sabidamente a principal causa de custos hospitalares nos Estados Unidos, sendo importante conhecer o seu impacto em cada país. Naquele estudo foram calculados os custos anuais da IC em Portugal incluindo os

custos diretos (consumos de recursos) e indiretos (impacto na produtividade da população), tendo por base dados da prática clínica real. Nesse estudo, estimou-se que em 2014 os custos diretos com a IC totalizaram €299 milhões (39% dos custos por internamentos, 24% por medicamentos, 17% por meios complementares de diagnóstico e terapêutica, 16% por consultas e o restante por outras rubricas como urgências e cuidados continuados) e os custos indiretos totalizaram €106 milhões (16% por absenteísmo e 84% por redução de emprego). Esse valor representa 2,6% do total das despesas públicas em saúde. Essa análise incluiu ainda uma projeção dos custos totais da doença até 2036, estimando que esses aumentem significativamente de €405 milhões de euros para €503 milhões, mostrando o importante impacto econômico atual e futuro da IC em Portugal.

Relativamente aos preditores de prognóstico na IC com fração de ejeção reduzida, Ozenc et al.,²⁹ publicaram na RPC um artigo interessante que pretendeu avaliar o valor prognóstico do índice de trabalho sistólico ventricular direito (ITSVD). Nesse estudo, foram incluídos prospectivamente 132 pacientes submetidos a cateterismo direito para cálculo do ITSVD. Os autores concluíram que o ITSVD prevê o risco de descompensação cardíaca e que esse parâmetro se relaciona com a classe funcional NYHA em estádios avançados de IC. Esses dados reforçam uma vez mais a importância da avaliação do ventrículo direito nesses pacientes³⁰ e sugerem que é importante a combinação da informação sobre a hemodinâmica do coração direito com a avaliação funcional do ventrículo direito.

Em 2020, na RPC merece ainda destaque o artigo de Menezes et al.,³¹ sobre um tema menos frequente, a técnica de biópsia endomiocárdica. Alguns estudos têm sugerido que a biópsia endomiocárdica ventricular esquerda é mais segura e de superior rentabilidade diagnóstica do que a do ventrículo direito. Nesse estudo, os autores pretenderam avaliar a eficácia, a segurança e a utilidade da realização de biópsia endomiocárdica do ventrículo esquerdo por via transradial num grupo de 27 pacientes. Os autores reportam uma taxa de sucesso de 100% e a ausência de complicações significativas, mostrando a segurança e a boa rentabilidade diagnóstica dessa técnica quando utilizada em pacientes selecionados.

Na IC, existe um cenário de dano oxidativo sistêmico, mas não se sabe como a IC pode afetar diferentes estruturas além do sistema CV, principalmente no dano ao DNA. Desse modo, com o objetivo de estudar o dano ao DNA em diferentes tecidos, como o ventrículo esquerdo, os pulmões e os músculos esqueléticos (diafragma, gastrocnêmio e sóleo), Stefani et al.,³² submeteram ratos Wistar machos a ligadura da artéria coronária esquerda com consequente infarto do miocárdio. Os autores observaram que o grupo IC apresentou maior dano ao DNA (% de DNA da cauda, momento da cauda e momento da cauda de Olive) em comparação ao placebo, e o tecido com maior dano foi o sóleo, comparado ao ventrículo esquerdo e ao gastrocnêmio no grupo IC. Concluíram que a IC afeta todos os tecidos, de maneira central e periférica, positivamente correlacionada com a disfunção do ventrículo esquerdo.

A cardiomiopatia crônica da doença de Chagas é frequente no Brasil, causando grave problema de saúde pública.

Acredita-se que resulte de miocardite infecciosa de baixo grau, incessante, difusa, com necrose miocitolítica focal e intensa fibrose reativa e reparadora.³³ Estima-se que 20-40% dos pacientes com cardiopatia chagásica tenham angina atípica decorrentes de anormalidades na perfusão miocárdica provocadas pelo exercício e reversíveis com o repouso, provavelmente associadas com isquemia microvascular. Campos et al.,³⁴ compararam pacientes com isquemia microvascular relacionada à doença de Chagas com pacientes com isquemia microvascular decorrentes de outras etiologias. Concluíram que os dois grupos tiveram características clínicas, hemodinâmicas e de perfusão miocárdica semelhantes, mas a disfunção global e segmentar do ventrículo esquerdo foi mais grave nos pacientes com isquemia microvascular relacionada com a doença de Chagas.

Cardiopatias congênicas

Dentre os óbitos por malformações congênicas, os decorrentes de malformação do aparelho circulatório (MAC) apresentam maior impacto sobre a possibilidade de redução da mortalidade por serem evitáveis (com o correto diagnóstico e tratamento) e frequentes. Sua importância relativa aumentou, constituindo-se a terceira causa de óbito em 2015, representando 40% do total. Salim et al.,³⁵ avaliaram a distribuição da mortalidade por MAC, por sexo, grupos etários e macrorregiões do Brasil no período de 2000 a 2015, nos menores de 20 anos de idade. Em ambos os sexos, a mortalidade anual por MAC foi de 5,3/100 mil habitantes e a mortalidade proporcional foi de 4,2%. Os autores concluíram que a frequência de diagnósticos imprecisos de óbitos por MAC ainda é elevada em todas as idades, sexos e principalmente nas regiões Norte e Nordeste, constituindo-se em um grave problema de saúde pública no Brasil, pela falta de diagnóstico e tratamento cirúrgico adequado.

Em uma análise das 105.599 cirurgias CV realizadas no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor), entre janeiro de 1984 e junho de 2019, foi reportada mortalidade global de 5,63%. Em relação às cardiopatias congênicas, houve uma significativa melhora na mortalidade com a implementação do Programa de Melhoria Contínua da Qualidade (PMCQ) e, em 2019, a mortalidade por essa causa foi de 7%. Observou-se também melhora nas cirurgias de revascularização do miocárdio e nas cirurgias valvares com o PMCQ. Cabe ressaltar que as taxas de mortalidade se aproximaram dos padrões internacionais, corroborando a heterogeneidade das mortes por MAC nas diversas regiões do Brasil.³⁶

Embolia pulmonar

A embolia pulmonar tem apresentação clínica heterogênea e a angio-TC é considerada o método padrão-ouro para o diagnóstico, sendo a dilatação do ventrículo direito o parâmetro mais frequentemente empregado para a estratificação do prognóstico. Esse achado deve ser associado com a dosagem de troponina e da porção N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.³⁷ Soriano et al.,³⁸ propuseram que volume vascular pulmonar (VVP) quantificado por *software* automatizado

pudesse ser um preditor de mortalidade acurado e de fácil obtenção. Realizaram um estudo de coorte retrospectivo com reanálise da angio-TC de 61 pacientes com embolia pulmonar e calcularam o VVP automaticamente pelo *software* Yacta. Concluíram que o VVP ajustado estimado pelo *software* Yacta parece ser uma ferramenta promissora para a estratificação prognóstica na embolia pulmonar aguda, especialmente se comparado com outros parâmetros prognósticos clássicos da angio-TC.

Covid-19 e doença cardiovascular

O ano 2020 marcará para sempre a prática da Medicina devido ao enorme impacto da pandemia por COVID-19. As consequências da pandemia nas DCV foram enormes e deixarão marcas durante muitos anos. Por exemplo, num estudo unicêntrico publicado na RPC, observou-se uma redução de 49,7% nas admissões por SCA.³⁹

Também a pandemia reforçou o conceito de que o acometimento cardíaco de pacientes com COVID-19 não é incomum e abrange uma grande variedade de apresentações como arritmias, cardiomiopatias e injúria miocárdica (IM), que se associaram com piores desfechos clínicos. Dois estudos originais unicêntricos demonstraram alta incidência de IM na COVID-19 com impacto em maior mortalidade intra-hospitalar. Nascimento et al.,⁴⁰ mostraram que a IM esteve presente em 36% dos casos de pacientes com COVID-19 internados em terapia intensiva. A hipertensão arterial sistêmica e o IMC foram preditores independentes de risco para a IM e a troponina I US >48,3 ng/ml foi associada com maior mortalidade intra-hospitalar. Almeida Júnior et al.,⁴¹ demonstraram que, nas primeiras 24 horas de admissão, a troponina T foi marcador independente de mortalidade ou necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes hospitalizados por COVID-19. Nesse estudo também a proteína C reativa titulada esteve associada independentemente a um pior prognóstico. Os dois estudos ressaltam a importância da IM, demonstrada pela elevação das troponinas I e T, como preditor de mortalidade e efeitos adversos nos pacientes hospitalizados por COVID-19.

Contudo, são ainda mais preocupantes as sequelas que esta crise deixará na sociedade. Num notável artigo publicado na RPC, o General Ramalho Eanes, antigo Presidente da República de Portugal, reflete sobre os impactos na sociedade desta crise sanitária, econômica, social, política e, também, ecológica, nacional e planetária, apelando à necessidade de uma refundação da sociedade

como um todo, que deverá no futuro ser “virtuosamente defensável se o eu estiver no nós e o nós no eu, um nós que sejam os outros, todos os outros, homens e outros seres da natureza”.⁴²

Perspectivas científicas e editoriais

Mais uma vez este esforço conjunto das revistas ABC Cardiol e RPC traz uma provocação apetitosa para o leitor ávido por informação científica atual e original. De grande relevância são os dados específicos da nossa população do Brasil e de Portugal, em especial nos aspectos epidemiológicos da doença arterial coronária e os custos associados a novos procedimentos, como a TAVI.

Outras áreas também tiveram destaque nas edições do ano de 2020, como doenças congênitas, valvares, cardiomiopatias, IC, embolia pulmonar e COVID-19.

Esperamos que este nosso menu selecionado de 2020 desperte no leitor a vontade irresistível de ‘folhear’ digitalmente todas as edições de 2020 dos ABC Cardiol e da RPC ou procurar seu assunto de preferência nas 330 e 138 publicações de 2020, respectivamente.

Finalmente, gostaríamos de reafirmar a relevância desta cooperação científica e editorial quanto às mais importantes publicações de Cardiologia em língua portuguesa.

Abraços a todos e até o ano que vem com os melhores de 2021!

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fontes-Carvalho R, Oliveira GMM, Cardim N, Rochitte CE

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

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 de Revisão

Tabela 1 – Lista com a seleção dos dez melhores artigos publicados na *Revista Portuguesa de Cardiologia* em 2020

Autores	Título do artigo
D Abreu et al. ³	Impact of public health initiatives on acute coronary syndrome fatality rates in Portugal
H Soares et al. ⁶	Coronary atherosclerotic burden in veteran male recreational athletes with low to intermediate cardiovascular risk
D Roque et al. ¹⁵	Understanding a woman's heart: Lessons from 14 177 women with acute coronary syndrome
JP Moura Guedes et al. ¹⁹	P2Y12 inhibitor loading dose before catheterization in ST-segment elevation myocardial infarction: Is this the best strategy?
J Santos-Faria et al. ²⁴	MicroRNAs and ventricular remodeling in aortic stenosis
C Guerreiro et al. ²⁶	Short and long-term clinical impact of transcatheter aortic valve implantation in Portugal according to different access routes: Data from the Portuguese National Registry of TAVI
R Fontes-Carvalho et al. ²⁷	Present and future economic impact of transcatheter aortic valve replacement on the Portuguese national healthcare system
M Gouveia et al. ²⁸	Current costs of heart failure in Portugal and expected increases due to population aging
E Ozenc et al. ²⁹	Impact of right ventricular stroke work index on predicting hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure
M Nobre Menezes et al. ³¹	Transradial left ventricular endomyocardial biopsy feasibility, safety and clinical usefulness: Initial experience of a tertiary university center

Tabela 2 – Lista com a seleção dos dez melhores artigos publicados nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* em 2020

Autores	Título do artigo
Soriano L ³⁸	1. Volume Vascular Pulmonar Estimado por Software Automatizado é um Preditor de Mortalidade após Embolia Pulmonar Aguda Pulmonary Vascular Volume Estimated by Automated Software is a Mortality Predictor after Acute Pulmonary Embolism http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/1678-4170-abc-115-05-0809/1678-4170-abc-115-05-0809.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/1678-4170-abc-115-05-0809/1678-4170-abc-115-05-0809-en.x64000.pdf
Oliveira-Junior SA ¹¹	2. Bloqueio de Receptores AT ₁ Melhora o Desempenho Funcional Miocárdico na Obesidade AT ₁ Receptor Blockade Improves Myocardial Functional Performance in Obesity http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-115-01-0017/0066-782X-abc-115-01-0017.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-115-01-0017/0066-782X-abc-115-01-0017-en.x64000.pdf
Salim TR ³⁵	3. Desigualdades nas Taxas de Mortalidade por Malformações do Sistema Circulatório em Crianças Menores de 20 Anos de Idade entre Macrorregiões Brasileiras Inequalities in Mortality Rates from Malformations of Circulatory System Between Brazilian Macroregions in Individuals Younger Than 20 Years http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-115-06-1164/0066-782X-abc-115-06-1164.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-115-06-1164/0066-782X-abc-115-06-1164-en.x64000.pdf
Mejia OAV ³⁶	4. Análise de >100.000 Cirurgias Cardiovasculares Realizadas no Instituto do Coração e a Nova Era com Foco nos Resultados Analysis of >100,000 Cardiovascular Surgeries Performed at the Heart Institute and a New Era of Outcomes http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-S0066-782X2020000400603/0066-782X-abc-S0066-782X2020000400603-pt.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-S0066-782X2020000400603/0066-782X-abc-S0066-782X2020000400603.x64000.pdf
Alves L ²²	5. Hospitalização por Infarto Agudo do Miocárdio: Um Registro de Base Populacional Hospitalization for Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Registry http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/1678-4170-abc-115-05-0916/1678-4170-abc-115-05-0916.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/1678-4170-abc-115-05-0916/1678-4170-abc-115-05-0916-en.x64000.pdf
Campos FA ³⁴	6. Estudo Comparativo da Doença Coronariana Microvascular Causada por Doença de Chagas com Outras Etiologias Chagas Cardiomyopathy as the Etiology of Suspected Coronary Microvascular Disease. A Comparison Study with Suspected Coronary Microvascular Disease of Other Etiologies http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-115-06-1094/0066-782X-abc-115-06-1094.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-115-06-1094/0066-782X-abc-115-06-1094-en.x64000.pdf
Stefan GP ³²	7. Quantificação de Dano em DNA em Diferentes Tecidos em Ratos com Insuficiência Cardíaca Quantification of DNA Damage in Different Tissues in Rats with Heart Failure http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-S0066-782X2020000200234/0066-782X-abc-S0066-782X2020000200234-pt.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-S0066-782X2020000200234/0066-782X-abc-S0066-782X2020000200234.x64000.pdf
Basilio PG ¹⁰	8. Dieta Intermitente Atenua a Remodelação Cardíaca Causada pelo Exercício Físico Intermittent Fasting Attenuates Exercise Training-Induced Cardiac Remodeling http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-115-02-0184/0066-782X-abc-115-02-0184.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-115-02-0184/0066-782X-abc-115-02-0184-en.x64000.pdf

Continuação

Santos JL ¹²	9. Os Percentis e Pontos de Corte da Circunferência Abdominal para Obesidade em uma Ampla Amostra de Estudantes de 6 a 10 Anos de Idade do Estado de São Paulo, Brasil Waist Circumference Percentiles and Cut-Off Values for Obesity in a Large Sample of Students from 6 To 10 Years Old Of The São Paulo State, Brazil http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-114-03-0530/0066-782X-abc-114-03-0530.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-114-03-0530/0066-782X-abc-114-03-0530-en.x64000.pdf
Ferreira LCM ²¹	10. Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 Anos de Contrastes nas Regiões Brasileiras Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in Brazil from 1996 to 2016: 21 Years of Disparities in Brazilian Regions http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/1678-4170-abc-115-05-0849/1678-4170-abc-115-05-0849.x64000.pdf http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/1678-4170-abc-115-05-0849/1678-4170-abc-115-05-0849-en.x64000.pdf

Referências

- Fontes-Carvalho R, Moraes de Oliveira GM, Gonçalves L, Rochitte CE. The Year in Cardiology 2018: ABC Cardiol and RPC at a glance. O ano de 2018 em Cardiologia: uma visão geral da ABC Cardiol e RPC. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(2):73–81. doi:10.1016/j.repc.2019.01.004
- Oliveira GMM, Fontes-Carvalho R, Gonçalves L, Cardim N, Rochitte CE. The top 10 original articles published in the Brazilian Archives of Cardiology and in the Portuguese Journal of Cardiology in 2019. *Rev Port Cardiol.* 2020 Mar;39(3):115–21. doi: 10.1016/j.repc.2020.03.013. Epub 2020 May 4.
- Abreu D, Sousa P, Matias-Dias C, Pinto F. Impact of public health initiatives on acute coronary syndrome fatality rates in Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2020 Jan;39(1):27–34. doi: 10.1016/j.repc.2019.05.010.
- Timóteo AT, Mimoso J; em nome dos investigadores do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS): 15 years of a continuous and prospective registry. *Rev Port Cardiol.* 2018 Jul;37(7):563–73. doi: 10.1016/j.repc.2017.07.016.
- Carrión-Valero F, Quiles-Izquierdo J, González-Monte C, Taberner-Alberola F, Lluch-Rodrigo JA, Chorro FJ, Martín-Moreno JM. Association between a comprehensive smoking ban and hospitalization for acute myocardial infarction: An observational study in the Autonomous Community of Valencia, Spain. *Rev Port Cardiol.* 2020 Feb;39(2):77–84. doi: 10.1016/j.repc.2019.04.009.
- Dores H, Gonçalves PA, Monge J, Costa R, Tátá L, Cardim N, et al. Coronary atherosclerotic burden in veteran male recreational athletes with low to intermediate cardiovascular risk. *Rev Port Cardiol.* 2020 Sep 15:S0870-2551(20)30376-0. doi: 10.1016/j.repc.2019.10.009.
- Dores H, de Araújo Gonçalves P, Cardim N, Neuparth N. Coronary artery disease in athletes: An adverse effect of intense exercise? *Rev Port Cardiol.* 2018 Jan;37(1):77–85.
- Pelliccia A. Life-long running with calcified coronary plaques: Should we be concerned? *Rev Port Cardiol.* 2020 Sep 11:S0870-2551(20)30377-2. doi: 10.1016/j.repc.2020.08.001.
- Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Cardiovascular statistics – Brazil 2020 *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(3):308–439.doi: 10.36660/abc.20200812
- Basilio PG, Oliveira APC, Castro ACF, Carvalho MR, AM, Martinez PF, Okoshi MP, et al. Intermittent Fasting Attenuates Exercise Training-Induced Cardiac Remodeling *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(2):184–93.doi: 10.36660/abc.20190131
- Oliveira-Junior SA, Muzili NA, Carvalho MR, Ota GE, Morais CS, Vieira LFC, et al. AT1 Receptor Blockade Improves Myocardial Functional Performance in Obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(1):17–28.doi: 10.36660/abc.20190131
- Santos JL, Valério VP, Fernandes RN, Duarte L, Assumpção AC, Guerreiro J, et al.. Waist Circumference Percentiles and Cut-Off Values for Obesity in a Large Sample of Students from 6 To 10 Years Old Of The São Paulo State, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(3):530–7.doi: 10.36660/abc.20190043
- Kuschnir MCC, Block KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA, et al. ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. *Rev Saúde Pública.* 2016;50(supl 1):11s.
- von Hafe P. Gender differences in lipid profile and therapy. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(8):571–2. doi:10.1016/j.repc.2019.09.003
- Roque D, Ferreira J, Monteiro S, Costa M, Gil V. Portuguese National Registry of Acute Coronary Syndromes Investigators. Understanding a woman's heart: Lessons from 14 177 women with acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2020 Feb;39(2):57–72. doi: 10.1016/j.repc.2020.03.002.
- Lüscher TF. Diversity of cardiac patients: An underestimated issue. *Rev Port Cardiol.* 2020 Feb;39(2):73–5.
- Melo de Barros e Silva PC, Ribeiro HB, Amaral Baruzzi AC, Silva EER. When is the best time for the second antiplatelet agent in non-ST elevation acute coronary syndrome? *Arq Bras Cardiol.* 2016;106:236–46.
- Proença G. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in ST-elevation myocardial infarction: Should we keep doing it? *Rev Port Cardiol.* 2020 Oct 13:S0870-2551(20)30405-4.
- Moura Guedes JP, Marques N, Azevedo P, Mota T, Bispo J, Fernandes R, et al. P2Y12 inhibitor loading dose before catheterization in ST-segment elevation myocardial infarction: Is this the best strategy? *Rev Port Cardiol.* 2020 Oct 3:S0870-2551(20)30403-0. doi: 10.1016/j.repc.2020.09.001.
- Redfors, C, Dworeck, I, Haraldsson, Angeras O, Odenstedt J, Jones D, et al. Pretreatment with P2Y12 receptor antagonists in ST-elevation myocardial infarction: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry *Eur Heart J.* 2019;40:1202–10.
- Ferreira LCM, Nogueira MC, Carvalho MS, Teixeira MTB. Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in Brazil from 1996 to 2016: 21 Years of Disparities in Brazilian Regions. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(5):849–59. doi: 10.36660/abc.20190438
- Alves L, Polanczyk CA - Hospitalization for Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Registry. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):916–24.doi: 10.36660/abc.20190573
- Nkomo JM, Gardin TN, Skelton G, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005–11.
- Santos-Faria J, Gavina C, Rodrigues P, Coelho J, da Costa Martins P, Leite-Moreira A, et al. MicroRNAs and ventricular remodeling in aortic stenosis. *Rev Port Cardiol.* 2020 Jul;39(7):377–87. doi: 10.1016/j.repc.2019.09.014.
- Girão H. A new predictive marker of ventricular remodeling associated with aortic stenosis. *Rev Port Cardiol.* 2020 Jul;39(7):389–90.
- Guerreiro C, Ferreira PC, Teles RC, Braga P, Canas da Silva P, Patrício L, et al. Short and long-term clinical impact of transcatheter aortic valve implantation in Portugal according to different access routes: Data from the Portuguese National Registry of TAVI. *Rev Port Cardiol.* 2020 Dec;39(12):705–17. doi: 10.1016/j.repc.2020.02.014.

Artigo de Revisão

27. Fontes-Carvalho R, Guerreiro C, Oliveira EI, Braga P. Present and future economic impact of transcatheter aortic valve replacement on the Portuguese national healthcare system. *Rev Port Cardiol.* 2020 Sep;39(9):479-88. doi: 10.1016/j.repc.2020.02.013.
28. Gouveia MRA, Ascensão RMSES, Fiorentino F, Costa JNMPGD, Broeiro-Gonçalves PM, Fonseca MCFCGD, et al. Current costs of heart failure in Portugal and expected increases due to population aging. *Rev Port Cardiol.* 2020 Jan;39(1):3-11. doi: 10.1016/j.repc.2019.09.006.
29. Ozenc E, Yildiz O, Baydar O, Yazicioglu N, Koc NA. Impact of right ventricular stroke work index on predicting hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2020 Sep 29;S0870-2551(20)30402-9. doi: 10.1016/j.repc.2020.06.014.
30. Brandão M, Caeiro D. The right ventricle in advanced heart failure: The dark side of the moon. *Rev Port Cardiol.* 2020 Sep 11: doi: 10.1016/j.repc.2020.08.002.
31. Nobre Menezes M, Infante Oliveira E, Costa E Silva A, Brito D, Azevedo Coutinho MDC, Canas da Silva P, et al. Transradial left ventricular endomyocardial biopsy feasibility, safety and clinical usefulness: Initial experience of a tertiary university center. *Rev Port Cardiol.* 2020 Aug;39(8):453-60. doi: 10.1016/j.repc.2019.11.004.
32. Stefan GP, Nunes RB, Rossato DD, Hentschke VS, Di Domenico M, Dal Lago P, et al. Quantification of DNA Damage in Different Tissues in Rats with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(2):234-42. doi: 10.36660/abc.20180198
33. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(12):e169-e209.
34. Campos FA, Magalhães ML, Moreira HT, Pavão RB, Lima-Filho MO, Lago IM, et al. Chagas Cardiomyopathy as the Etiology of Suspected Coronary Microvascular Disease. A Comparison Study with Suspected Coronary Microvascular Disease of Other Etiologies *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(6):1094-101. doi: 36660/abc.20200381
35. Salim TR, Andrade TM, Klein CH, Oliveira GMM. Inequalities in Mortality Rates from Malformations of Circulatory System Between Brazilian Macroregions in Individuals Younger Than 20 Years. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(6):1164-73. doi: 10.36660/abc.20190351
36. Mejia OAV, Lisboa LAF, Caneo FF, Arita ET, Brandão CMA, Dias RR, et al. Analysis of > 100,000 cardiovascular surgeries performed at the heart institute and a new era of outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4):603-12. doi: 10.36660/abc.20190736
37. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(8):976-90.
38. Soriano L, Santos MK, Wada DT, Vilalva K, Castro TT, Weinheimer O, et al. Pulmonary Vascular Volume Estimated by Automated Software is a Mortality Predictor after Acute Pulmonary Embolism. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(5):809-18. doi: 10.36660/abc.20190392
39. Faria DC, Santos MB, Abreu PFE. The fall in acute coronary syndrome admissions during the COVID-19 Portuguese lockdown. *Rev Port Cardiol.* 2021 Mar;40(3):251. doi: 10.1016/j.repc.2020.04.012.
40. Nascimento JHP, Costa RL, Simvoulidis LFN, Pinho JC, Pereira RS, Porto AD, et al. COVID-19. Injúria Miocárdica em UTI Brasileira: Alta Incidência e Maior Risco de Mortalidade Intra-Hospitalar. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(2):275-82. doi: https://doi.org/10.36660/abc.20200671
41. Almeida Junior GLG, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichsztein M, Faria PMP, et al. Valor Prognóstico da Troponina T e do Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes Internados por COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(4):660-6. doi: https://doi.org/10.36660/abc.20200385
42. Eanes AR. Plagues and other unpredictables: the functional duty of the State, international institutions and civil society to foresee the politically unforeseeable. *Rev Port Cardiol.* 2021 Mar;40(3):147-51. doi: 10.1016/j.repc.2020.09.004.

*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

Jovem de 17 Anos com Atresia Pulmonar e Septo Ventricular Íntegro, Submetido à Operação de Fontan e com Persistência da Fístula Coronário-Cavitária

17-Year-Old Man with Pulmonary Atresia and Intact Ventricular Septum Submitted to Fontan Operation, and with Persistent Coronary-Cavitary Fistula

Edmar Atik¹ 

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

Introdução

Atresia pulmonar com septo ventricular íntegro constitui-se em anomalia congênita com interrupção total do fluxo de sangue entre o ventrículo direito e o tronco pulmonar, e em geral não é acompanhada de defeitos associados, exceto pela comunicação interatrial, presente em 20%, com predomínio do forame oval patente.¹ Decorre a atresia valvar da falta de desenvolvimento embriológico dessa estrutura fibrosa, podendo se localizar a nível valvar (membrana fibrosa), mas também a nível infundibular (fundo cego). Como consequências, surgem hipertrofia miocárdica e hipoplasia de ventrículo direito, hipoplasia do anel e da valva tricúspide, insuficiência tricúspide discreta e fluxo pulmonar dependente do canal arterial. Em vista da maior hipertensão em ventrículo direito, formam-se através de sinusóides conexões diretas com a circulação coronária, com fluxo em direção à aorta. Diz-se nessa situação que a circulação coronária é dependente do ventrículo direito e, quando se apresenta em grande magnitude, predispõe ao infarto do miocárdio, a arritmias, e também a sobrecarga volumétrica ventricular direita, por fluxo retrógrado da aorta.²

Em casos nos quais a atresia valvar se desenvolve mais tardiamente no feto, a cavidade de ventrículo direito pode estar bem formada com suas três porções, de via de entrada, a trabecular e a da via de saída e, como consequência, ocorre insuficiência tricúspide acentuada, até com alteração tipo Ebstein da valva redundante e mixomatosa, adelgaçamento da parede ventricular, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca direita, esta sobreposta à hipóxia. Em geral, não acompanha outros defeitos associados, e as artérias pulmonares se mostram de tamanho adequado. Nesses casos, não há a formação

de conexão do ventrículo direito com as artérias coronárias por sinusóides.

Como se exterioriza e evolui

No primeiro tipo, com hipoplasia de ventrículo direito, o quadro clínico se expressa precocemente na vida com hipóxia variável e de intensidade dependente da funcionalidade do canal arterial. A semiologia clínica se mostra com sopro contínuo suave na área pulmonar, segunda bulha hipofonética, sobrecarga de ventrículo esquerdo no eletrocardiograma, mas sem bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, além de coração com dimensões próximas do normal. No tipo II, com maior insuficiência tricúspide e cavidade ventricular dilatada, sobrepõe-se à hipóxia quadro de insuficiência cardíaca direita com hepatomegalia. Há a demonstração clínica da cardiomegalia por impulsões sistólicas nítidas no precórdio, sopro intenso sistólico da insuficiência tricúspide, sobrecarga biventricular no eletrocardiograma, do tipo diastólica, e cardiomegalia à custa das cavidades direitas.

A evolução se mostra sempre desfavorável e em poucos dias, em ambos os tipos, na dependência da diminuição progressiva ou mesmo súbita do canal arterial, assim como do grau da insuficiência tricúspide e da disfunção do coração direito.

Como se trata

Clínica: Como em ambos os tipos de atresia pulmonar — aquele com ventrículo direito hipoplásico e o com ventrículo direito dilatado — há a dependência do canal arterial para a funcionalidade da circulação pulmonar. Portanto, o uso de prostaglandina E1 torna-se imprescindível. Na insuficiência cardíaca direita associada, medidas restritivas de volume são também empregadas, mesmo com o uso de diuréticos, mas sempre com a devida cautela, em face da hipoxemia.

Cirúrgica: Anastomose sistêmico pulmonar tipo *Blalock-Taussig* se impõe no primeiro tipo, no qual a hipóxia precisa ser minimizada prontamente. Em casos nos quais o ventrículo direito se mostra bem formado, especialmente com maior dilatação e além da continuidade das estruturas da via de saída do ventrículo direito e do tronco pulmonar, a restituição do fluxo entre essas estruturas se torna possível por atuação por cateteres, que perfuram a valva com atresia por radiofrequência. A circulação coronária dependente do ventrículo direito é em geral preservada, exceto quando há fluxo da esquerda para a direita, funcionando como fístulas arteriovenosas, mas de grande monta.

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas; Cirurgia de Fontan; Atresia Pulmonar; Cardiomegalia; Ventrículo Direito/anormalidades; Arritmias Cardíacas; Fístula coronário-cavitária.

Correspondência: Edmar Atik •

Rua Dona Adma Jafet 74 cj 73. CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: edmar.atik@incor.usp.br

Artigo recebido em 11/09/2020, revisado em 14/10/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201011>

Como evolui após a operação

O controle da hipóxia é melhor obtido que o da insuficiência tricúspide, especialmente quando a mesma se mostra acentuada. Em evolução posterior, operação tipo Fontan se realiza em época oportuna, precedida inicialmente pela técnica de Glenn. Na possibilidade de restituição do fluxo pulmonar, após conexão direta das estruturas direitas, observa-se evolução mais favorável, exceto pelo aparecimento da insuficiência valvar pulmonar, que pode necessitar de reparo evolutivo.

O propósito dessa avaliação é a demonstração da evolução favorável após a operação de Fontan em pacientes nos quais permanece a fístula coronário-cavitária entre o ventrículo direito e a artéria coronária esquerda, desde que seja de discreta repercussão.

Descrição do caso clínico

Dados clínicos: Logo ao nascer, desenvolveu quadro hipóxico acentuado que requereu a feitura de anastomose de Blalock-Taussig com 2 dias de vida. Com 12 meses, realizada operação de Glenn bidirecional, e com 5 anos, completou o princípio Fontan, com tubo externo fenestrado. Desde então, se mantém sem sintomas, em uso de warfarina, com saturação de oxigênio de 88%. Sopro sistólico e diastólico o acompanha desde o início, decorrente de fístula coronário-cavitária persistente entre o ventrículo direito e a artéria descendente anterior, com fluxo bidirecional.

Exame físico: Eupneica, acianótica, pulsos normais, sem turgência jugular. Peso: 58 kg; altura: 163 cm; pressão arterial (PA): 90/60 mm Hg; frequência cardíaca (FC): 74 bpm; saturação de oxigênio: 88%. Aorta não palpada na fúrcula.

No precórdio, *ictus cordis* no 4º espaço intercostal esquerdo e impulsões sistólicas discretas na borda externa esquerda (BEE). Bulhas cardíacas hiperfonéticas; sopro sistólico, ++/4, rude, e sopro diastólico suave ++/4 na BEE baixa e pouco irradiado. O fígado não era palpado e pulmões limpos.

Exames Complementares

Eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal e sinais de sobrecarga de ventrículo direito com complexo Rs em V1 e onda T negativa de V1 a V5. Os potenciais de ventrículo esquerdo eram salientes com complexos qRs em precordiais esquerdas. Sem sinais de sobrecargas atriais. AQRS: +80°, AT: -30°, AP: +30° (Figura 1).

Radiografia de tórax mostra área cardíaca normal (índice cardiotorácico: 0,46) com arco ventricular saliente, arco médio retificado e trama vascular pulmonar normal (Figura 1).

Ecocardiograma mostrou bom funcionamento da operação cavopulmonar. As veias cavas, inferior e superior, com fluxos laminares em velocidade de 0,38 m/s; tubo externo para artéria pulmonar direita com velocidade de 0,46 m/s. O fluxo da fenestração era dirigido para o átrio direito com velocidade de 1,04 m/s. O ventrículo direito

era hipoplásico com septo ventricular desviado para a direita com ventrículo esquerdo levemente hipertrófico e dilatado, com função normal de 60% pelo método de Simpson. Havia uma fístula entre o ventrículo direito e a artéria descendente anterior, de pequena dimensão, com fluxo bidirecional (Figura 1).

Cateterismo cardíaco realizado antes da operação de Fontan salientava a boa funcionalidade do Glenn bidirecional com ventrículo esquerdo rechaçado pela maior pressão de ventrículo direito e a fístula coronário-cavitária do ventrículo direito hipertrófico e hipoplásico para a artéria coronária esquerda e aorta (Figura 2).

Diagnóstico Clínico

Atresia pulmonar com septo ventricular íntegro com ventrículo direito hipoplásico e fístula persistente coronário-cavitária entre o ventrículo direito e a artéria coronária esquerda em jovem de 17 anos, em evolução após 11 anos da operação de Fontan.

Características Clínicas

a. Raciocínio Clínico: a evolução da operação de Fontan cursa em geral sem sopros cardíacos e com alguma limitação física, em face da diminuição do débito cardíaco. Na ausculta cardíaca desse paciente, o sopro sistólico e diastólico chamou muito a atenção clínica e a primeira suposição com diagnóstico prévio da atresia pulmonar com septo ventricular íntegro foi de fístula coronário-cavitária em ventrículo direito, que persistia desde o nascimento. A maior pressão do ventrículo direito orienta a passagem do sangue em direção à artéria coronária durante a sístole ventricular (sopro sistólico) e, ao contrário, na diástole, quando o sangue da aorta se dirige ao próprio ventrículo direito (sopro diastólico). Os exames complementares salientaram a presença de sobrecarga do ventrículo direito no eletrocardiograma, decorrente da sobrecarga diastólica imposta pela fístula coronário-cavitária, mas não o suficiente para causar dilatação do ventrículo direito. Daí, pode-se concluir que essa fístula não causou sobrecarga anatomofuncional que influísse na dinâmica circulatória.

b. Diagnóstico Diferencial: raramente após a operação de Fontan se ausculta sopro sistólico e diastólico, a não ser em situações inusitadas como em dupla lesão valvar aórtica associada, por exemplo. Mas, nessa situação, a repercussão clínica passa a ser desfavorável em face do aumento retrógrado da pressão arterial pulmonar. Essa mesma ausculta pode ainda ocorrer em presença de lesão de uma das valvas atrioventriculares, com predomínio da estenose, que por sua vez também causa problemas evolutivos, da mesma maneira. Assim, considerando o achado de sopro sistólico e diastólico neste paciente após a operação de Fontan, fístula coronário-cavitária seria a única causa compatível com a boa evolução.

Conduta: Em face da evolução favorável do paciente dada a pequena repercussão clínica da fístula coronário-cavitária, a conduta expectante fora tranquilamente continuada, ao lado da medicação anticoagulante preconizada.

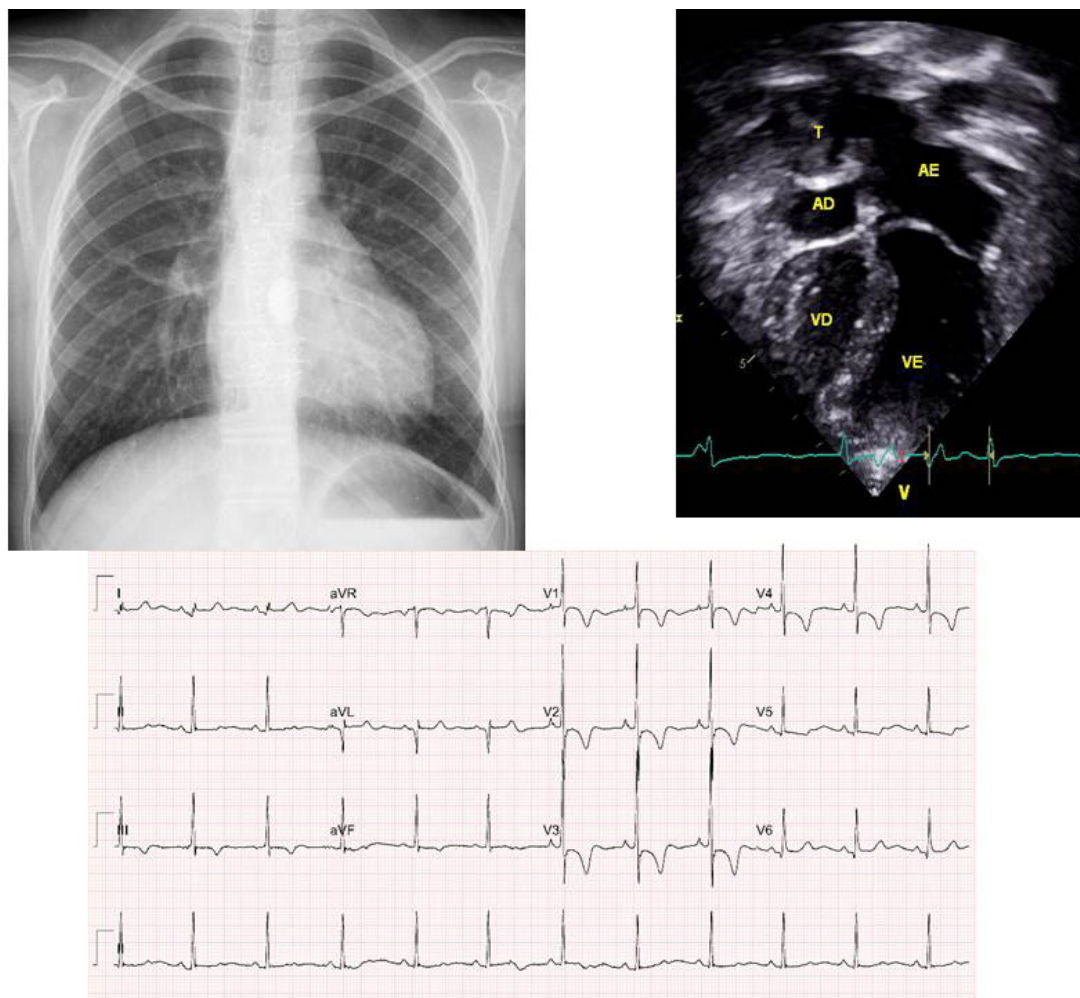


Figura 1 – Radiografia de tórax mostra área cardíaca normal, arco médio retificado e trama vascular pulmonar normal. Eletrocardiograma salienta sobrecarga ventricular direita com complexo Rs em V1 e ondas T negativas de V1 a V5. Ecocardiograma apical de 4 câmaras salienta a hipoplasia de ventrículo direito com septo ventricular abaulado para a esquerda, com cavidades cardíacas normais além do tubo (t) de fenestração intraatrial direito. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

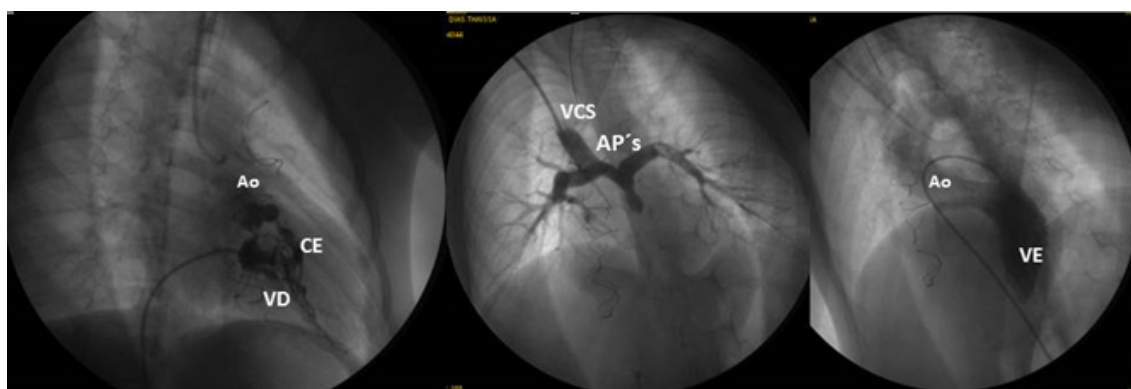


Figura 2 – Angiocardiografia cardíaca antes da operação de Fontan mostra a boa funcionalidade do Glenn bidirecional em B, com ventrículo esquerdo rechaçado pela maior pressão de ventrículo direito em C, e a fístula coronário-cavitária do ventrículo direito hipertrófico e hipoplásico para a artéria coronária esquerda e aorta, em A. AO: aorta; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; CE: artéria coronária esquerda; AP's: artérias pulmonares; VCS: veia cava superior.

Discussão

Embora seja paliativa a operação de Fontan, com complicadores evolutivos, continua a oferecer boas perspectivas desde que obedeça rigorosamente aos critérios de indicação. Na presença conhecida da fístula coronário-cavitária e em associação da atresia pulmonar com septo ventricular íntegro, não se cogitou daí o seu fechamento em face da discreta repercussão da mesma, não salientando assim consequências desfavoráveis, e ainda por se situar no mesmo sistema sanguíneo arterial, sem interferência no sistema venoso. Na hipótese de a fístula mostrar maior repercussão, a conduta de fechamento da mesma obrigatoriamente deve ser indicada, por ocasião da operação de Fontan. Nessa ocasião, alternativa de fechamento da valva tricúspide também resulta adequada no sentido de tornar a fístula com menor repercussão dinâmica. Tal conduta é adotada por ocasião da feitura da operação de Fontan ou mesmo em período prévio.³ Tal procedimento se torna necessário antes da operação de Fontan, em vista da conhecida mortalidade de pacientes com circulação arterial das artérias coronárias dependentes do ventrículo direito.^{4,5} Ela alcançou, segundo Calder,⁵ cifra de 40% (47 de 116 pacientes) principalmente relacionados a interrupções e estenoses coronárias. Salienta-se que a presença de fístulas coronário-cavitárias, por si só, não é responsável pela mortalidade, exceto com lesões obstrutivas arteriais associadas e com fístulas de grande tamanho.

Na literatura, há poucos artigos correlacionando a operação de Fontan com fístulas coronário-cavitárias persistentes. Cheung⁶ encontrou isquemia miocárdica em 2 dos 4 casos com persistência de fístulas coronário-cavitárias após Fontan. Por outro lado, Guleserian⁷ verificou boa evolução dos 19 pacientes com fístulas coronário-cavitárias submetidos à operação de Fontan e em 7 casos, após Glenn. A sobrevida desses pacientes correspondeu a 81,3% em 5, 10 e 15 anos após Fontan, com sobrevida média de 12,1 anos. Salienta ainda esse autor que a mortalidade se restringiu aos pacientes com quadro isquêmico mais exuberante (6 dos 32–18,8%), mas em período precoce, de apenas 3 meses após o Blalock-Taussig. Nesse grupo, havia atresia aortocoronária em 3 desses pacientes.

No entanto, evolução mais desfavorável foi relatada por Elias,⁸ em vista da mortalidade de 9% (11/120 pacientes) em período evolutivo de 9,1 anos após Fontan; morte súbita ocorreu em 6 dos 11 pacientes, e destes, 4 tinham circulação coronária dependente do ventrículo direito. A causa da morte desses pacientes se relacionou com isquemia miocárdica.

Em suma, pode-se concluir que pacientes com fístulas coronário-cavitárias de repercussão devam ser reparados precocemente e os submetidos ao princípio Fontan, mesmo de menor repercussão, devem ser monitorados e investigados por testes de esforço em acompanhamento rigoroso.⁹

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Atik E.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

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. Atik E, Moreira VM. Atresia pulmonar com septo interventricular íntegro. In: Atik E, Moreira VM: *Imagens e Correlações em Cardiologia Pediátrica*. São Paulo: Editora Rocca Ltda. 2011, p:235-42.
2. Ahmed AA, Snodgrass BT, Kaine S. Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum and Right Ventricular Dependent Coronary Circulation Through the "Vessels of Wern". *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(4):298-302.
3. Cho Y, Fukuda T, Suzuki A. Case of Total Cavopulmonary Connection With Preceding Tricuspid Valve Closure in Pulmonary Atresia and Intact Ventricular Septum, Right Ventricular-Coronary Artery Fistulae, and Coronary Artery Stenoses. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1996;10(1):1929-34.
4. Anderson RH, Spicer D. Fistulous Communications With the Coronary Arteries in the Setting of Hypoplastic Ventricles *Cardiol Young*. 2010; 3:86-91.
5. Calder AL, Peebles CR. The Prevalence of Coronary Arterial Abnormalities in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum and Their Influence on Surgical Results *Cardiol Young*. 2007 Aug;17(4):387-96.
6. Cheung EW, Richmond ME, Turner ME, Bacha EA, Torres AJ. Pulmonary atresia/intact Ventricular Septum: Influence of Coronary atomy on Single-Ventricle Outcome. *Ann Thorac Surg*. 2014 Oct;98(4):1371-7.
7. Guleserian KJ, Armsby LB, Thiagarajan RR, del Nido PJ, Mayer JE Jr. Natural History of Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum and Right-Ventricle-Dependent Coronary Circulation Managed by the Single-Ventricle Approach. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6):2250-7.
8. Elias P, Poh CL, Plessis K, Zannino D, Rice R, Redford DJ, et al. Long-term Outcomes of Single-Ventricle Palliation for Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum: Fontan Survivors Remain at Risk of Late Myocardial Ischaemia and Death *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(6):1230-6.
9. Kutty S, Jacobs ML. Fontan Circulation of the Next Generation: Why It's Necessary, What it Might Look Like. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 7; 9(1): e013691.



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

Spiked Helmet Sign: Um Caso Atípico de Supradesnivelamento Transitório do Segmento ST no ECG

Spiked Helmet Sign: An Atypical Case of Transient ST-Segment Elevation on ECG

Acácio F. Cardoso,¹ Marco Alexander V. Akamine,¹ Rafael M. Pessoa,¹ Elizabeth T. Takitani,¹ José V. Kairiyama,¹ Manfredo K. Naritoni¹

Serviço de Cardiologia do Hospital Nipo-Brasileiro,¹ São Paulo, SP - Brasil

Apresentação do caso

Homem, 35 anos de idade, tabagista e usuário de drogas ilícitas (maconha, cocaína e solventes inalantes), em tratamento com antipsicótico e antidepressivo (haloperidol e escitalopram), há dois dias com vários episódios de vômitos e diarreia, evoluiu com confusão mental no domicílio e foi admitido na sala de emergência com rebaixamento do nível de consciência e respiração irregular. Logo em seguida, apresentou quadro de parada cardiorrespiratória (PCR) com registro de fibrilação ventricular (FV) no monitor cardíaco. Após seis minutos de manobras de ressuscitação cardiopulmonar, infusão de adrenalina e duas desfibrilações cardíacas, o pulso e o ritmo cardíaco foram recuperados. Realizou-se eletrocardiograma (ECG), que demonstrou elevação atípica e difusa do segmento ST (Figura 1A). Os exames laboratoriais iniciais demonstraram acidose metabólica grave com nível sérico elevado de lactato (lactato sérico = 26 mg/dl), além de hipernatremia (sódio sérico = 153 mg/dl), hipocalemia (potássio sérico = 3,2 mg/dl), leucocitose importante e discreto aumento da troponina sérica. O paciente foi intubado e colocado em ventilação mecânica. Realizou-se ressuscitação volêmica, além de correção da acidose metabólica, e antibióticos de largo espectro foram iniciados. Após uma hora do atendimento inicial, realizou-se novo ECG, que demonstrou uma redução de aproximadamente 50% no supradesnivelamento de ST (Figura 1B). Dado o caráter atípico das alterações do segmento ST no ECG, optou-se por não realizar coronariografia de urgência. Seis horas após o evento, as alterações iniciais do ECG regrediram completamente (Figura 1C). Realizou-se ecocardiograma, que demonstrou disfunção importante do ventrículo esquerdo às custas de hipocinesia difusa (fração de ejeção = 0,36). Fez-se novo ecocardiograma dois dias após, que revelou completa recuperação da função ventricular (fração de ejeção = 0,69). Realizou-se angiogramografia de coronárias durante a internação, que demonstrou ausência de lesões obstrutivas e descartou anomalias coronarianas. O paciente evoluiu bem e recebeu alta após oito dias de internação.

Palavras-chave

Supradesnivelamento-ST; Eletrocardiografia/métodos; Ecocardiografia/métodos; Morte Súbita Cardíaca; Doença Grave.

Correspondência: Acácio Fernandes Cardoso •

Hospital Nipo-Brasileiro - Rua Pistóia, 100. CEP 02189-000, Parque Novo Mundo, São Paulo, SP - Brasil

Email: acaciocardio@hotmail.com

Artigo recebido em 17/09/2020, revisado em 14/12/2020, aceito em 27/01/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201017>

Discussão

Neste intrigante relato de caso, um paciente jovem, usuário de drogas ilícitas, em uso regular de haloperidol e escitalopram, deu entrada no setor de emergência em uma condição clínica grave, em iminência de PCR. Após episódio de FV prontamente revertida, o ECG inicial demonstrou ritmo taquicárdico, com complexos QRS alargados, aparentemente precedidos de ondas P de baixa amplitude. A ativação inicial do QRS era rápida e acompanhada de supradesnivelamento de ST com morfologia convexa em múltiplas derivações eletrocardiográficas, seguidas da inversão e alternância da amplitude das ondas T, fenômeno conhecido por macroalternância das ondas T (Figura 1A).

O sinal do capacete pontiagudo, tradução para *spiked helmet sign* (SHS), foi descrito por Littmann et al.¹ em 2011 como uma elevação transitória do segmento ST em condições clínicas graves de origem não cardíaca, associada a níveis séricos normais ou pouco aumentados de troponina, além de evolução clínica desfavorável com alta taxa de mortalidade.¹ Na sua série, 6 de 8 pacientes morreram após o registro inicial do ECG dentro de 1 a 10 dias.¹ Inicialmente descrito como uma elevação do segmento ST restrita às derivações inferiores, novos casos têm sido relatados com envolvimento de múltiplas derivações eletrocardiográficas.² A morfologia no ECG assemelha-se ao *pickelhaube*, um capacete cravejado por uma haste pontiaguda, utilizado por militares do exército da Prússia e Alemanha durante os séculos XIX e XX.

As principais características do SHS no ECG são uma elevação ascendente da linha isoeletrica que precede o QRS, seguida por uma onda R estreita e uma elevação convexa do segmento ST² (Figura 2). Os mecanismos fisiopatológicos relacionados a esse padrão morfológico no ECG ainda não estão totalmente esclarecidos. Uma onda T-U gigante prévia que avança sobre o próximo QRS e/ou o prolongamento da repolarização ventricular sobreposto a frequências cardíacas elevadas são possíveis causas atribuídas por alguns autores.³ Os casos iniciais foram identificados em patologias torácicas e abdominais e associados a artefatos musculares e aumento agudo da pressão nessas cavidades. Posteriormente, outros relatos envolvendo hemorragia intracerebral, alterações metabólicas graves e choque séptico apontaram para uma intensa descarga adrenérgica como uma via final comum para o desencadeamento dessas alterações no ECG. Manifestações clínicas associadas a estados hiperadrenérgicos como após a ablação do gânglio estrelado⁴ e na cardiomiopatia de Taktsubo⁵ reforçam essa hipótese.

A macroalternância da onda T é uma manifestação rara no ECG, reflete uma importante dispersão da repolarização ventricular e geralmente precede o desencadeamento da FV.⁶ Mais comumente, esse padrão morfológico é visto em pacientes com síndrome do QT longo congênito ou adquirido

Carta Científica

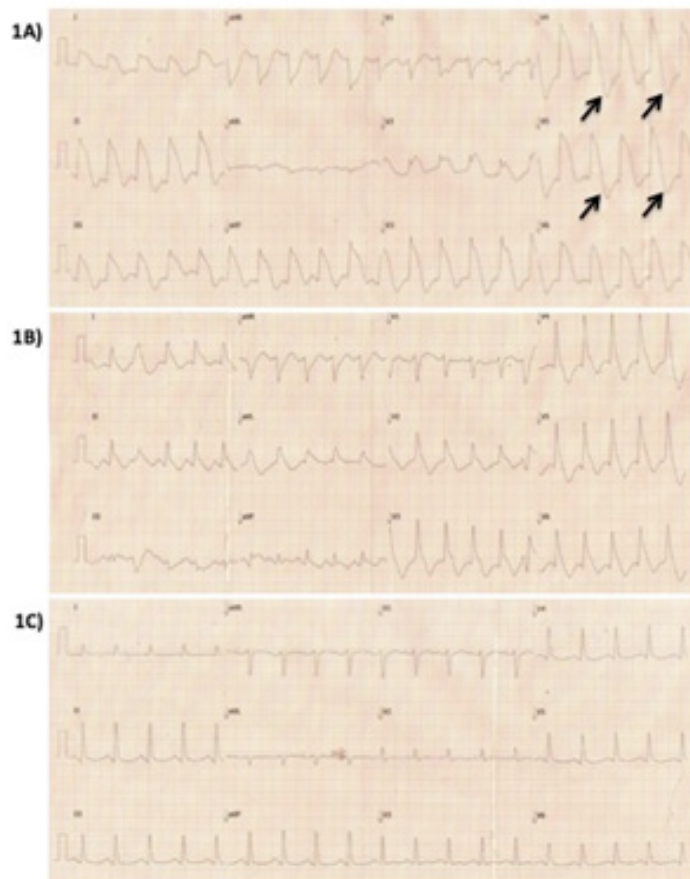


Figura 1 – Sequência de ECGs da admissão do paciente. 1A) ECG inicial com supradesnivelamento atípico de ST em múltiplas derivações seguidas de macroalternância das ondas T facilmente observadas em V4 e V5 (setas). 1B) Uma hora após o ECG inicial, um novo registro demonstrou uma redução de aproximadamente 50% do supradesnivelamento de ST. Os achados característicos do SHS tornam-se mais evidentes nas derivações V2 e V3. 1C) Seis horas após o ECG inicial, nota-se a resolução completa do supradesnivelamento de ST com a manutenção apenas de alterações discretas da repolarização ventricular.

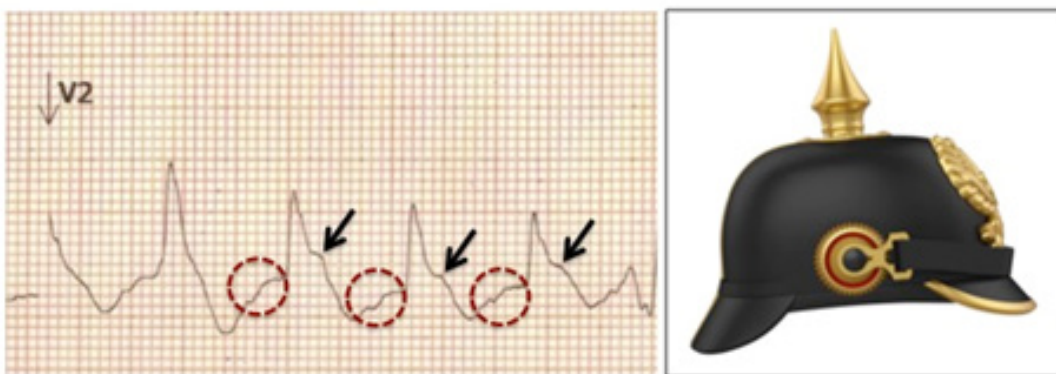


Figura 2 – Principais achados do SHS no ECG. Uma linha isoeétrica ascendente (círculos vermelhos) é seguida por supradesnivelamento convexo de ST (setas). As alterações se assemelham ao capacete pontiagudo utilizado pelos exércitos da Prússia e Alemanha nos séculos XIX e XX. Legenda: SHS – Spiked helmet sign.

de alto risco e anuncia o início de uma *Torsade de Pointes*. No nosso caso, a macroalternância da onda T foi observada após uma FV abortada e indica que em manifestações extremas do SHS a repolarização ventricular pode se apresentar de forma bastante prolongada e propiciar o desencadeamento de arritmias ventriculares potencialmente fatais. Particularmente em pacientes psiquiátricos, essas alterações podem ser exacerbadas pelo uso de antipsicóticos e antidepressivos, drogas que sabidamente podem prolongar o potencial de ação da célula cardíaca ao promover o bloqueio das correntes iônicas de potássio.⁷ Publicação prévia do SHS envolvendo o prolongamento do QT, alternância da onda T e *Torsade de Pointes* indicam que o SHS pode ser um possível mecanismo de morte súbita nesses pacientes.⁸ Dada a raridade do fenômeno, a relação entre o SHS e o risco de morte súbita ainda precisa ser estabelecida em futuras publicações.

Outras situações clínicas associadas à elevação do segmento ST como bloqueios de ramo, pericardites, embolia pulmonar maciça e principalmente as síndromes coronarianas agudas devem ser consideradas como os principais diagnósticos diferenciais do SHS.⁹ No nosso caso, o vasoespasmó coronariano associado ao abuso de cocaína e a desfibrilação cardíaca são outras duas situações que envolvem anormalidades da repolarização ventricular e devem ser consideradas nessa análise. No primeiro caso, a cocaína, além de precipitar episódios de vasoespasmó coronariano, pode atuar como potente inibidor das correntes dos canais iônicos responsáveis pelo potencial de ação da célula cardíaca. Ambas as condições podem favorecer o prolongamento da repolarização ventricular e o desencadeamento de arritmias ventriculares graves.¹⁰ Entretanto, o vasoespasmó coronariano geralmente é precedido de dor torácica, as alterações do segmento ST costumam ser restritas a algumas derivações, dura apenas poucos minutos e são seguidas por ondas T simétricas e amplas no ECG.¹¹ Já a elevação do segmento ST associada a desfibrilação elétrica é um fenômeno de curta duração, atinge a sua máxima amplitude logo após o choque e tem média de duração de aproximadamente 60 segundos, retornando ao padrão normal em torno de 5 minutos após o choque.¹² Embora não seja possível excluir totalmente a participação dessas duas condições nas alterações evidenciadas no ECG, essas observações tornam essas hipóteses menos prováveis.

Alterações metabólicas e eletrolíticas são comuns em pacientes graves e podem apresentar manifestações eletrocardiográficas semelhantes às observadas no SHS. A acidose metabólica associada à hipercalcemia grave frequentemente aumenta a duração do QRS e provoca supradesniveleamentos do segmento ST principalmente em precordiais direitas, sendo facilmente confundidos com infarto agudo do miocárdio de parede anterior.¹³

A hipocalcemia acentuada é outra condição metabólica que pode provocar supradesniveleamento de ST e, juntamente com a hipocalcemia, pode prolongar o intervalo QT de forma significativa.¹⁴ Já mudanças no ECG relacionadas aos níveis séricos de sódio são mais raras. Infradesniveleamento de ST e encurtamento do intervalo PR já foram descritos em casos extremos de hipernatremia.¹⁵ No nosso caso, acidose metabólica grave, hipernatremia e hipocalcemia leve foram as únicas anormalidades metabólicas identificadas nos exames laboratoriais.

Esses achados não são suficientes para explicar todas as alterações observadas na sequência dos ECGs, o que torna o SHS uma manifestação eletrocardiográfica única com prognóstico, na maioria das vezes, bastante adverso.

Conclusões

O SHS é uma rara manifestação no ECG de pacientes graves com patologias não cardíacas. O prolongamento da repolarização ventricular associada ao aparecimento de macroalternância das ondas T parece ser um mecanismo plausível de arritmias ventriculares malignas neste cenário e requer pronto reconhecimento e intervenção.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Cardoso AF; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Cardoso AF; Akamine MAV, Pessoa RM, Kairiyama JV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cardoso AF, Akamine MAV, Takitani ET, Naritoni MK.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

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. Littmann L, Monroe MH. The "spiked helmet" sign: a new electrocardiographic marker of critical illness and high risk of death. *Mayo Clin Proc* 2011;86(12):1245-6.
2. Darek C, Hoshier A, Adrian B. An ominous ECG signal in critical care. *Circulation* 2020;141:2106-9.
3. Laundon RK, Littmann L. Spiked helmet pattern ST elevation in subarachnoid hemorrhage. *J Electrocardiol* 2019;52:96-8.
4. Aliyev F, Abdulkarimov V, Gul EE, Samedov F, Isayev E, Ferecov E. Spiked helmet sign after percutaneous left stellate ganglion ablation in a patient with long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2017;50(6):944-6.
5. Samadov F, Gasimov E, Aliyev F, Isayev E. The "spiked helmet" sign – a potential relationship to Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Emerg Med* 2018;36(2) [345 e345-345 e347].
6. Sanjiv MN. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *JACC* 2006;17:269-81.

7. Girardin F, Sztajzel J. Cardiac adverse reactions associated with psychotropic drugs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):92-5.
8. A. Simon, Z Járai. Is the spiked helmet sign manifestation of long QT syndrome? *J Eletrocardiol* 2019;55:16-9.
9. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:2128-35.
10. Ofer H, SH Reskalla, RA Kloner. The cardiovascular effects of cocaine. *JACC* 2017;70(1):101-13.
11. Antonio BL, I Cygankiewicz, A Baranchuk . Prinzmetal Angina: ECG Changes and Clinical Considerations: A Consensus Paper. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19(5):442-53.
13. Shan P, Lin J, Xu W, Huang W. ST-segment elevation after direct current shock mimicking acute myocardial infarction: a case report and review of the literature, *Am J Emerg Med*.2014;32(11):1438.e1-3
13. Ruiz-Morales J, Canha C, Al-Saffar F, Ibrahim S. Anterior myocardial pseudoinfarction in a patient with diabetic ketoacidosis. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(3):238-240. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.03.007
14. Symanski JD, Kowalchuk GJ, Littmann L. Action Potential-Like ST Elevation in a Young Patient With No Heart Disease. *Am J Med*. 2020 Nov 9:S0002-9343(20)30950-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.10.014.
15. Kazanji N, Al Assad W, Gjeorgievski M, Thalla RK. Extreme hyponatremia (254 mmol/L) and electrocardiogram findings. *Int Urol Nephrol*. 2015 May;47(5):871-2. doi: 10.1007/s11255-015-0969-1.



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

Hematoma Intramural da Artéria Pulmonar Associado a Dissecção Aórtica Aguda

Pulmonary Arterial Intramural Hematoma Due to Acute Aortic Dissection

Lucas de Pádua Gomes de Farias,¹^{ID} Ana Cristina Favaretto,¹ Luciana de Pádua Silva Baptista,¹ Gustavo Borges da Silva Teles¹

UnitedHealth Group Brazil,¹ São Paulo, SP - Brasil

Paciente do sexo masculino, 54 anos, tabagista, é admitido na unidade de emergência com dor torácica aguda e dispneia. Procedeu-se a investigação por meio da angiotomografia computadorizada de tórax que evidenciou extensa dissecção da aorta torácica com início no segmento ascendente (tipo A de Stanford) associada a hematoma intramural do tronco da artéria pulmonar e dos seus ramos principais, mais evidente à direita, que determina redução luminal pulmonar local, além de um pequeno hematoma mediastinal para-aórtico e subaórtico. Não havia sinais de tromboembolismo pulmonar e a avaliação do parênquima não evidenciou sinais de hemorragia pulmonar (Figuras 1 e 2).

A dissecção aórtica aguda é uma condição de alto risco de vida e o hematoma mediastinal que diseca a bainha das

artérias pulmonares é considerado uma rara complicação¹⁻³ que pode simular tromboembolismo pulmonar e vasculites.⁴ Isso geralmente ocorre porque, ao nível logo acima da válvula aórtica, a aorta ascendente e o tronco da artéria pulmonar compartilham uma adventícia comum, que se torna o pericárdio visceral caudalmente.^{1,4,5} Na maioria dos casos, há a ruptura da cama média adjacente à artéria pulmonar direita, e o sangue flui da aorta ascendente para o espaço intersticial que limita as artérias pulmonares (hematoma intramural) (Figura 3), podendo se estender aos septos interlobulares ou mesmo aos alvéolos por meio do interstício peribroncovascular.^{1,2,4} Alguns casos isolados de hematoma da artéria pulmonar podem estar relacionados à patência do ducto arterioso, hipertensão pulmonar e desordens do tecido conjuntivo.⁶⁻⁹

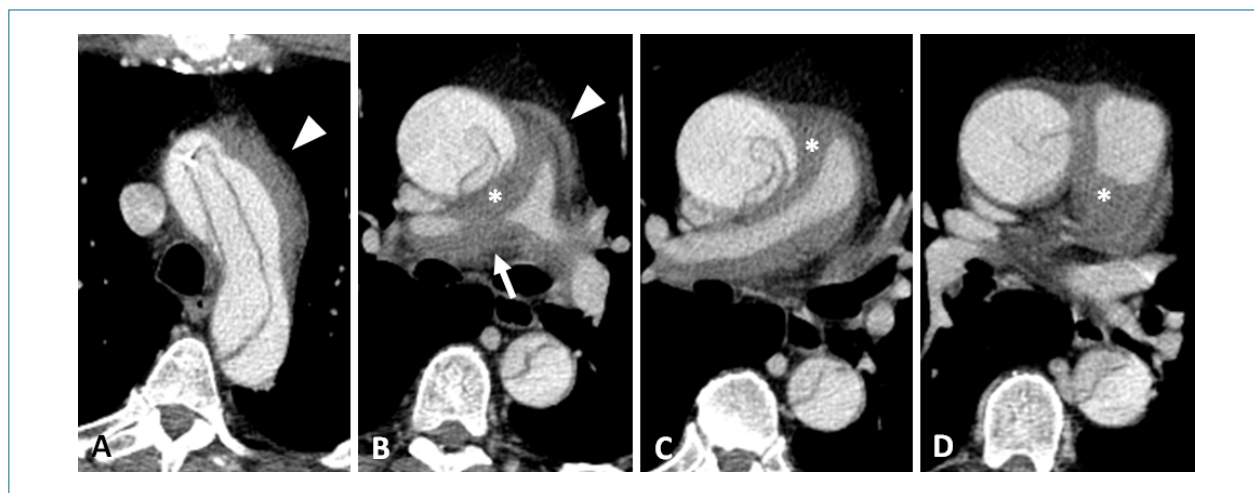


Figura 1 – Angiotomografia computadorizada de tórax, em aparelho com 16 fileiras de detectores (A a D – reconstrução multiplanar axial), evidencia dissecção aórtica aguda (tipo A de Stanford) associada a hematoma secundário (asterisco), envolvendo o tronco da artéria pulmonar e seus ramos principais, mais evidente à direita, determinando redução luminal da sua porção proximal (seta branca). Note também o hematoma mediastinal nas regiões para-aórtica e subaórtica (cabeça de seta branca).

Palavras-chave

Dor no Peito; Hematoma; Artéria Pulmonar; Angiografia por Tomografia Computadorizada/métodos; Artéria Pulmonar; Aneurisma Dissecante.

Correspondência: Lucas de Pádua Gomes de Farias •

R. Conselheiro Brotero, 1486 - Higienópolis. CEP 01232-010, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: lucasdpadua@hotmail.com

Artigo recebido em 14/07/2020, revisado em 21/10/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200775>

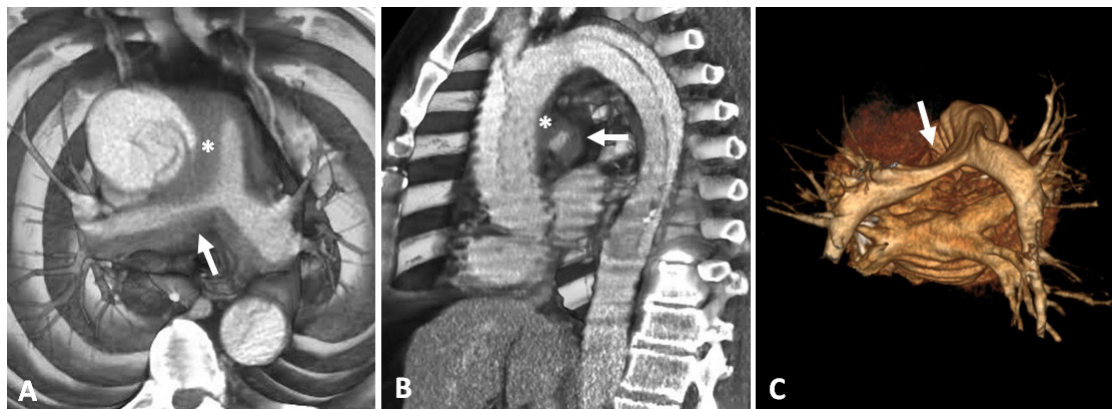


Figura 2 – Reconstruções tridimensionais de angiotomografia computadorizada de tórax, em aparelho com 16 fileiras de detectores, evidenciam dissecção aórtica aguda (tipo A de Stanford) associada a hematoma secundário (asterisco) envolvendo o tronco da artéria pulmonar e seus ramos principais, mais evidente à direita, determinando redução luminal da sua porção proximal (seta branca).

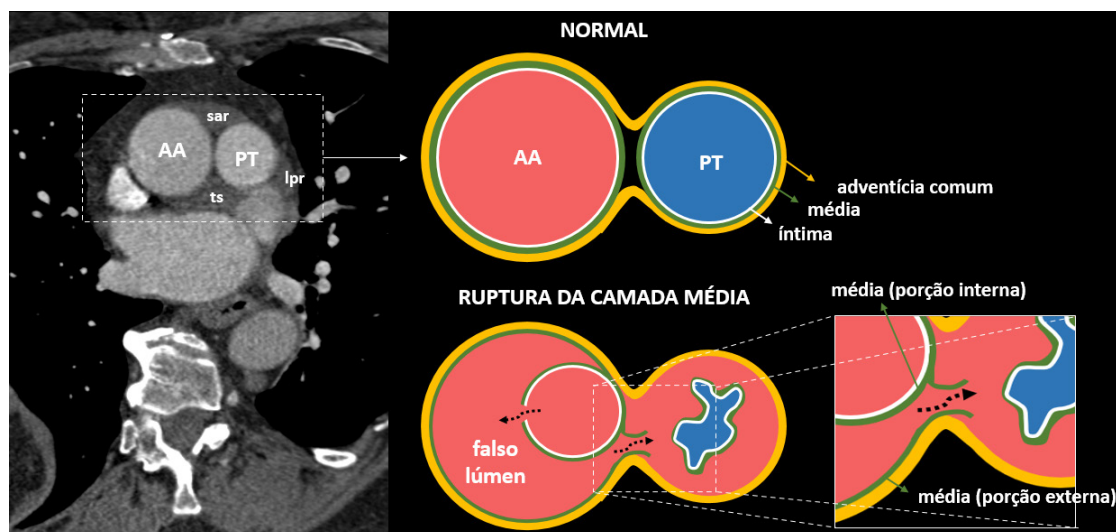


Figura 3 – Desenho esquemático evidencia a ruptura da porção mais externa da camada média no falso lúmen da dissecção aórtica, adjacente à artéria pulmonar, resultando extravasamento de sangue na adventícia comum entre a aorta e a artéria pulmonar que pode estreitar o lúmen arterial pulmonar. AA: aorta ascendente; lpr: recesso pulmonar esquerdo do seio transversal; PT: tronco pulmonar; sar: recesso aórtico superior; ts: seio transversal. Adaptado de Roberts.⁵

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Farias LPG, Favaretto AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Baptista LPS; Teles GBS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

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. Sueyoshi E, Matsuo Y, Sakamoto I, Uetani M. CT and clinical features of hemorrhage extending along the pulmonary artery due to ruptured aortic dissection. *Eur Radiol.* 2009;19(5):1166-74.
2. Castañer E, Andreu M, Gallardo X, Mata JM, Cabezu MA, Pallardo Y, et al. CT in Nontraumatic Acute Thoracic Aortic Disease: Typical and Atypical Features and Complications. *RadioGraphics.* 2003; 23(Suppl1):S93-110.
3. Buja LM, Ali N, Fletcher RD, Roberts WC. Stenosis of the right pulmonary artery: a complication of acute dissecting aneurysm of the ascending aorta. *Am Heart J.* 1972; 83:89e92
4. Nasrallah A, Goussous Y, El-Said G, Garcia E, Hall RJ. Pulmonary artery compression due to acute dissecting aortic aneurysm: clinical and angiographic diagnosis. *Chest.* 1975;67(2):228-30.
5. Roberts WC. Aortic dissection: Anatomy, consequences, and causes. *Am Heart J.* 1981; 101:195-214.
6. Kang EJ, Lee KN, Kim I, Lee J. Spontaneously developed pulmonary arterial intramural hematoma that mimicked thromboembolism. *Korean J Radiol.* 2012;13:496e499.
7. Steurer J, Jenni R, Medici TC, Kolrath TH. Dissecting aneurysm of the pulmonary artery with pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:1219-21.
8. Rosenson RS, Sutton MS. Dissecting aneurysm of the pulmonary trunk in mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1986; 58(11):1140-1.
9. Mohammad K, Sahlol M, Egiebor O, Sadikot RT. Idiopathic pulmonary artery dissection: a case report. *J Med Case Rep.* 2009; 3(1):7426.



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

Professores que Foram Exemplos Acadêmicos

Teachers who were Academic Examples

Charles Mady¹ 

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina - Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta,¹ São Paulo, SP – Brasil

Vivemos, ultimamente, em uma sociedade extremamente competitiva e individualista – características que tornam erros e defeitos mais aparentes. A pandemia na saúde, além das endemias de corrupção na política e no tecido social, levou-nos a uma tempestade perfeita. Seus estragos são de difícil solução, pois vários fatores são crônicos, enraizados, quase atávicos, presentes em todos os segmentos da sociedade. A solução chama-se educação. Como diz Paulo Freire, educado e respeitado, mas criticado por deseducados, a educação modifica os indivíduos, fazendo-os evoluir. Estes modificam a sociedade. É, portanto, projeto a longo prazo.¹⁻³

Como já comentei em vários artigos na imprensa, temos recursos humanos de elevado nível moral e intelectual. Mas, com o atual sistema político, maligno, constituído por corporativismos e fisiologismos sólidos, que mandam, comandam e desmandam, bloqueia-se a evolução. Esse sistema criminoso retira de cena boa parte dos bem-intencionados. Alguns conseguem vencer, superando os obstáculos, e fazem história, e deixam marcas positivas, tornando-nos mais educados e preparados para levar adiante os seus ensinamentos. Reconhece-se a qualidade pelos herdeiros, levando adiante a boa escola. O Instituto do Coração (InCor) é exemplo a ser seguido, tendo sido recentemente qualificado como um dos melhores hospitais públicos do mundo. É orgulho para nosso país.

Na Medicina, que é a minha seara, encontrei o que há de melhor e de pior referente ao ser humano. Quando a busca desenfreada por prestígio e dinheiro ocupa a mente de pessoas moralmente fracas, os maus exemplos se apresentam. Essa doença está aumentando em minha profissão, seguindo os passos de outros setores da sociedade. A palavra caráter está aos poucos sendo erodida. No entanto, com otimismo, vamos lembrar aqueles que seguiram a cartilha de Paulo Freire, formando e educando no bom caminho, levando nossa Medicina ao reconhecimento internacional. Tive exemplos memoráveis que marcaram minha formação, dando lições de humildade e de sabedoria. Não perseguiam holofotes, pois a profissão era um fim, e não um meio. Tomo a liberdade de citar alguns, com os quais tive relação direta.

Palavras-chave

Educação Médica; Docentes; Sociedades Médicas; Hospitais Públicos; Faculdades de Medicina.

Correspondência: Charles Mady •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina - Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 01246-903, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: charles.mady@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201161>

No início de meu curso, em 1965, na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), fui aluno de Odorico Machado de Sousa, sempre presente, que conseguia transformar o difícil curso de anatomia em algo prazeroso. Permanecia – ele e sua equipe – diariamente conosco, pronto a responder a qualquer dúvida. Era exigente, e nos ensinou a enxergar sua matéria de forma construtiva, valorizando-a e relacionando-a às outras disciplinas. Transformou a rejeição em aprendizado. Portanto, nos educou. Em meu quarto ano, conheci Luiz Décourt e Euryclides de Jesus Zerbini, acadêmicos na definição exata da palavra. Fizeram escola internacional, com incontáveis discípulos, que se tornaram líderes em seus locais de origem, e em nossa universidade. Faziam questão de, pessoalmente, ensinar, mantendo socraticamente proximidade com os alunos. A finalidade primordial era a faculdade. Construíram, com suas equipes por eles educadas, o InCor, elevando ainda mais o conceito da USP. Deixaram uma herança reverenciada até hoje. Foram reais Professores, com P maiúsculo. Seus alunos têm orgulho de terem sido seus discípulos.

Décourt foi sucedido por Fulvio Pileggi, que dedicou todo o seu prestígio e força política para engrandecer ainda mais o InCor. Portador de um caráter exigente, solicitava pessoalmente doações à sociedade, pois a verba pública era insuficiente para realizar seu projeto. Estimulava a assistência, o ensino e a pesquisa, sabendo que esses eram os determinantes de qualidade acadêmica. Cobrava pessoalmente resultados, com presença constante no InCor. Deixava a porta sempre aberta. Sua rigidez escondia um coração incapaz de guardar mágoas. Macruz e Tranches, também discípulos de Décourt, foram seus colaboradores, acadêmicos do mais elevado nível, e que também muito nos ensinaram. Hoje, seus herdeiros estão à altura dos mestres.⁴

Em viagens por este país, tive a oportunidade de conhecer centros universitários que me impressionaram pelo enorme potencial cultural. O falecido Prof. Pareto, da Universidade Federal Fluminense (UFF), foi exemplo de humildade e sabedoria, tendo muito me marcado. Fez escola, ensinando a ver, ouvir e entender humanamente o paciente, antes de exames e telas. Formou herdeiros brilhantes, que o sucederam. Reconhece-se o mestre por seus produtos.

Quanto há mais, pouco conhecidos, e muitas vezes pouco valorizados, espalhados por aí? Temos que aprender a reconhecer valores e méritos. Esses poucos exemplos servem para mostrar que podemos ter um futuro melhor com vontade política, partindo de dirigentes educados e determinados. Os mestres em todas as matérias estão aí, na difícil tarefa de educar. Aliviem os obstáculos. Deixe-os mostrar seus valores. Temos que aprender a reconhecê-los e cultuá-los. Como costume dizer, quem não cultua os Mestres jamais será um Mestre.

Referências

1. Mady C. Medical education in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(4):e70-1, e58-9.
2. Mady C. A saúde de nossas universidades.(estadão.com.br) (internet) [Citado em 2021 apr 10] Disponível em :<https://opnio.estadao.com.br/noticias/espaco-aberto-a-saude-de-nossas-universidades,70003109850>
3. Mady C. As sociedades médicas e as universidades publicas. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(3):317-8.
4. Mady C. Luiz V Décourt, ícone do humanismo científico. *Clinics.* 2007;62(4):375-6.



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

Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021

Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline – 2021

Realização: Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Corrêa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Autores da Diretriz: Fabiana G. Marcondes-Braga,¹ Lídia Ana Zytynski Moura,² Victor Sarli Issa,³ Jefferson Luis Vieira,⁴ Luis Eduardo Rohde,^{5,6,7} Marcus Vinícius Simões,⁸ Miguel Morita Fernandes-Silva,^{9,10} Salvador Rassi,¹¹ Silvia Marinho Martins Alves,^{12,13} Denilson Campos de Albuquerque,¹⁴ Dirceu Rodrigues de Almeida,¹⁵ Edimar Alcides Bocchi,¹⁶ Felix José Alvarez Ramires,^{1,17} Fernando Bacal,¹ João Manoel Rossi Neto,¹⁸ Luiz Claudio Danzmann,^{19,20} Marcelo Westerlund Montera,²¹ Mucio Tavares de Oliveira Junior,¹ Nadine Clausell,⁵ Odilson Marcos Silvestre,²² Reinaldo Bulgarelli Bestetti,²³ Sabrina Bernadez-Pereira,¹⁶ Aguinaldo F. Freitas Jr,¹¹ Andréia Biolo,⁵ Antonio Carlos Pereira Barretto,¹ Antônio José Lagoeiro Jorge,²⁴ Bruno Biselli,¹ Carlos Eduardo Lucena Montenegro,^{12,13} Edval Gomes dos Santos Júnior,^{25,26} Estêvão Lanna Figueiredo,^{27,28} Fábio Fernandes,¹ Fabio Serra Silveira,^{29,30} Fernando Antibas Atik,³¹ Flávio de Souza Brito,³² Germano Emílio Conceição Souza,^{33,34} Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro,³⁵ Humberto Villacorta,²⁴ João David de Souza Neto,⁴ Livia Adams Goldraich,⁵ Luís Beck-da-Silva,^{5,7} Manoel Fernandes Canesin,³⁶ Marcelo Imbroinise Bittencourt,^{14,37} Marcely Gimenes Bonatto,³⁸ Maria da Consolação Vieira Moreira,³⁹ Mônica Samuel Avila,¹ Otavio Rizzi Coelho Filho,⁴⁰ Pedro Velloso Schwartzmann,^{41,42} Ricardo Mourilhe-Rocha,¹⁴ Sandrigo Mangini,¹ Silvia Moreira Ayub Ferreira,¹ José Albuquerque de Figueiredo Neto,⁴³ Evandro Tinoco Mesquita^{24,44}

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil
Pontifícia Universidade Católica de Curitiba,² Curitiba, PR – Brasil
Universidade da Antuérpia,³ – Bélgica
Hospital do Coração de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,⁴ Fortaleza, CE – Brasil
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁵ Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital Moinhos de Vento,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁷ Porto Alegre, RS – Brasil
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,⁸ São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal do Paraná (UFPR),⁹ Curitiba, PR – Brasil
Quanta Diagnóstico por Imagem,¹⁰ Curitiba, PR – Brasil
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFGO),¹¹ Goiânia, GO – Brasil
Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE),¹² Recife, PE – Brasil
Universidade de Pernambuco (UPE),¹³ Recife, PE – Brasil
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),¹⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹⁵ São Paulo, SP – Brasil
Hospital de Coração (HCor),¹⁶ São Paulo, SP – Brasil
Hospital Israelita Albert Einstein,¹⁷ São Paulo, SP – Brasil
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹⁸ São Paulo, SP – Brasil
Universidade Luterana do Brasil,¹⁹ Canoas, RS – Brasil
Hospital São Lucas da PUC-RS,²⁰ Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital Pró-Cardíaco,²¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade Federal do Acre,²² Rio Branco, AC – Brasil
Departamento de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP),²³ Ribeirão Preto, SP – Brasil
Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF),²⁴ Niterói, RJ – Brasil
Universidade Estadual de Feira de Santana,²⁵ Feira de Santana, BA – Brasil
Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana,²⁶ Feira de Santana, BA – Brasil

Instituto Orizonti,²⁷ Belo Horizonte, MG – Brasil
Hospital Vera Cruz,²⁸ Belo Horizonte, MG – Brasil
Fundação Beneficência Hospital de Cirurgia (FBHC-Ebserh),²⁹ Aracaju, SE – Brasil
Centro de Pesquisa Clínica do Coração,³⁰ Aracaju, SE – Brasil
Universidade de Brasília (UnB),³¹ Brasília, DF – Brasil
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP),³² São Paulo, SP – Brasil
Hospital Alemão Oswaldo Cruz,³³ São Paulo, SP – Brasil
Hospital Regional de São José dos Campos,³⁴ São Paulo, SP – Brasil
Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC),³⁵ Campinas, SP – Brasil
Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina,³⁶ Londrina, PR – Brasil
Hospital Universitário Pedro Ernesto,³⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba,³⁸ Curitiba, PR – Brasil
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),³⁹ Belo Horizonte, MG – Brasil
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),⁴⁰ Campinas, SP – Brasil
Hospital Unimed Ribeirão Preto,⁴¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil
Centro Avançado de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico (CAPED),⁴² Ribeirão Preto, SP – Brasil
Universidade Federal do Maranhão (UFMA),⁴³ São Luís, MA – Brasil
Centro de Ensino e Treinamento Edson de Godoy Bueno / UHG,⁴⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Comitê Editor da Diretriz: Fabiana Marcondes-Braga, Lídia Ana Zytynski Moura, Victor Sarli Issa, José Albuquerque Figueiredo Neto, Evandro Tinoco Mesquita

Comitê Revisor da Diretriz: Fabiana Marcondes-Braga, Lídia Ana Zytynski Moura, Victor Sarli Issa, Jefferson Luis Vieira, Luis Eduardo Rohde, Marcus Vinícius Simões, Miguel Morita Fernandes-Silva, Salvador Rassi, Silvia Marinho Martins Alves, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Evandro Tinoco Mesquita

Coordenadores de Grupos de Discussão: Denilson Campos de Albuquerque, Dirceu Rodrigues de Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Felix José Alvarez Ramires, Fernando Bacal, João Manoel Rossi Neto, Luiz Claudio Danzmann, Luis Eduardo Rohde, Marcelo Westerlund Montera, Marcus Vinicius Simões, Miguel Morita Fernandes-Silva, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Nadine Clausell, Odilson Marcos Silvestre, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Sabrina Bernadez-Pereira, Salvador Rassi, Silvia Marinho Martins

Demais Colaboradores: Aguinaldo F. Freitas Jr, Andréia Biolo, Antonio Carlos Pereira Barretto, Antônio José Lagoeiro Jorge, Bruno Biselli, Carlos Eduardo Lucena Montenegro, Edval Gomes dos Santos Júnior, Estêvão Lanna Figueiredo, Fábio Fernandes, Fabio Serra Silveira, Fernando Antibas Atik, Flávio de Souza Brito, Germano Emílio Conceição Souza, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Humberto Villacorta, João David de Souza Neto, Livia Adams Goldraich, Luís Beck-da-Silva Neto, Manoel Fernandes Canesin, Marcelo Bittencourt, Marcelly Bonatto, Maria da Consolação Vieira Moreira, Mônica Samuel Avila, Otavio Rizzi Coelho Filho, Pedro Velloso Schwartzmann, Ricardo Mourilhe-Rocha, Sandrigo Mangini, Silvia Moreira Ayub Ferreira

Esta diretriz deve ser citada como: Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(6):1174-1212

Nota: Estas atualizações se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Sumário

Introdução	1177
1. Inovações em Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFep), Levemente Reduzida (ICFEIr) e Melhorada (ICFEm)	1177
1.1. Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFep).....	1177
1.2. Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFep).....	1180
1.3. Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida (ICFEIr).....	1180
1.4. Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Melhorada (ICFEm).....	1181
2. Inovações em Amiloidose Cardíaca	1181
2.1. Quando Suspeitar de Amiloidose.....	1181
2.2. Diagnóstico de Amiloidose Cardíaca.....	1182
2.3. Métodos Diagnósticos.....	1183
2.3.1. Eletrocardiograma.....	1183
2.3.2. Ecocardiograma.....	1183
2.3.3. Cintilografia Cardíaca com Radiotraçadores Ósseos.....	1183
2.3.4. Ressonância Magnética Cardíaca.....	1183
2.4. Tratamento de Amiloidose Cardíaca por Transtirretina (AC-ATTR).....	1183
3. Inovações em Telemonitoramento na Insuficiência Cardíaca	1184
4. Inovações em Cardiointervenção	1184
4.1. Abordagem Percutânea da Insuficiência Mitral Secundária.....	1184
4.2. Ablação de Fibrilação Atrial.....	1185
5. COVID-19 e a Insuficiência Cardíaca	1185
6. Inovações em Insuficiência Cardíaca Avançada	1186
6.1. Definição de Insuficiência Cardíaca Avançada.....	1186
6.2. Papel do Especialista em Insuficiência Cardíaca Avançada.....	1188
6.3. Abordagem do Paciente com Insuficiência Cardíaca Avançada.....	1188
6.4. Inovações sobre o Manejo da Congestão em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada.....	1189
6.5. Classificação Atual de Choque Cardiogênico.....	1190
6.6. Aplicabilidade do Cateter de Artéria Pulmonar na Insuficiência Cardíaca Avançada.....	1192
6.7. Inovações com Relação aos Dispositivos de Assistência Circulatória de Curta Duração na Insuficiência Cardíaca Avançada.....	1192
6.8. Inovações com Relação aos Cuidados Paliativos na Insuficiência Cardíaca Avançada.....	1193
7. Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER)	1194
7.1. Estratégias Farmacológicas Previamente Consolidadas para Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER).....	1194
7.2. Sacubitril-Valsartana.....	1195
7.3. Inibidores de SGLT2.....	1196
7.4. Tratamento de Comorbidades na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.....	1197
7.4.1. Diabetes Tipo 2.....	1197
7.4.2. Disfunção Renal.....	1198
7.4.3. Deficiência de Ferro.....	1198
7.5. Algoritmo de Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.....	1199
8. Inovações em Outros Temas Relacionados à Insuficiência Cardíaca	1200
8.1. Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.....	1200
8.2. Imunizações na Insuficiência Cardíaca.....	1201
8.3. Indicação de Avaliação Genética nas Cardiomiopatias e na Insuficiência Cardíaca.....	1201
9. Perspectivas na Insuficiência Cardíaca – Novas Moléculas	1202
9.1. Estimuladores da Guanilato Ciclase.....	1202
9.2. Ativador Seletivo da Miosina Cardíaca.....	1202
Referências	1203

Introdução

A última Diretriz de Insuficiência Cardíaca do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC/SBC) foi finalizada em março de 2018. A partir de então, houve um importante número de intervenções terapêuticas e abordagens diagnósticas que surgiram ou se consolidaram na prática clínica internacional e na pesquisa clínica. Ao lado disso, a pandemia da COVID-19 trouxe-nos conhecimento sobre o modelo fisiopatológico da agressão miocárdica e muitas dúvidas acerca da continuidade e da segurança dos medicamentos nos pacientes com IC crônica que apresentaram quadro agudo dessa complexa e nova entidade clínica.

Nos últimos 6 meses, trabalhamos de forma rápida e colaborativa utilizando pela primeira vez em 20 anos do DEIC as plataformas digitais para discutir, deliberar e redigir esse importante documento, optando por realizar uma revisão focada em vez de uma ampla atualização da Diretriz ainda muito recente.

Inspiramo-nos no modelo de atualização da Diretriz Canadense de Insuficiência Cardíaca de 2020,¹ porém tivemos a nosso favor a oportunidade de observar os impactos na prática clínica e da consolidação daquelas novidades, além de ter publicado novos resultados de ensaios clínicos dos últimos 12 meses. Para apresentar esses avanços, realizamos um pioneiro encontro científico em 19 de setembro de 2020, o *I Heart Failure Summit Brazil 2020* (digital), com cerca de 900 participantes, muitos destes associados do DEIC.

A liderança da Diretoria Científica foi fundamental para a organização de diferentes grupos de trabalhos e elaboração de uma forma prática e segura de discussão e votação. Garantindo o distanciamento social e empregando a tecnologia digital, o encontro permitiu amplos debates sobre os diferentes pontos de vista alicerçados nas melhores evidências científicas.

No presente documento, o DEIC/SBC apresenta uma revisão e uma atualização detalhadas de sua Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica. Os trabalhos tiveram início no mês de julho de 2020, com a definição do Comitê Editor, que estabeleceu prioridades, dividiu os 52 participantes em grupos de trabalho e definiu o cronograma das atividades. Estes grupos, compostos por cinco a sete participantes cada, deram início a intensas discussões virtuais que culminaram com a redação de tabelas preliminares, sendo posteriormente amplamente divulgadas e revisadas pelo Comitê Revisor composto por 11 membros. As discussões finais foram realizadas em plenária virtual em 4 de dezembro de 2020, com a participação de todos os colaboradores, nas quais as principais recomendações foram votadas. As decisões quanto às classes de recomendação foram definidas com a concordância de mais de 75% dos participantes.

As definições de Classes de Recomendação e Nível de Evidência respeitam as mesmas normas da última diretriz, conforme preconiza o SBC/CONDir para elaboração de diretrizes e são assim descritas:

Classes de Recomendação

Classe I	Condições para as quais há evidências conclusivas ou, em sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz
Classe II	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento
Classe IIA	Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova
Classe IIB	Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor
Classe III	Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial

Níveis de Evidência

Nível A	Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados
Nível B	Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais)
Nível C	Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

As recomendações terapêuticas propostas no presente documento embasam-se nas evidências científicas mais atuais, considerando não apenas os aspectos de eficácia clínica demonstrados em grandes ensaios clínicos. Buscamos sumarizar as principais recomendações em fluxogramas e algoritmos de fácil entendimento e grande aplicabilidade clínica, propondo abordagens para o diagnóstico e o tratamento da insuficiência cardíaca.

Nosso compromisso com a comunidade científica, ligado à pesquisa e à assistência aos pacientes com insuficiência cardíaca, gestores públicos e privados e também formuladores de políticas públicas, certamente contará com um documento que buscou apresentar as intervenções científicas de forma didática e, assim, facilitar sua implantação nas diferentes esferas de atendimento do paciente com insuficiência cardíaca.

Dr. Evandro Tinoco Mesquita

1. Inovações em Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFep), Levemente Reduzida (ICFElr) e Melhorada (ICFEm)

1.1. Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFep)

No paciente com dispneia ou fadiga inexplicada, a avaliação da probabilidade pré-teste para insuficiência cardíaca (IC) deve ser efetuada com dados clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográfico e laboratorial. A seguir, na figura 1.1, os dois sistemas de escores desenvolvidos para confirmação deste diagnóstico: tanto a pontuação H₂FPEF (esquerda) quanto a HFA-PEFF (direita) podem ser utilizadas (Tabelas

Atualização

1.1 e 1.2). Nesses modelos, os pacientes considerados de alta e baixa probabilidade são considerados como tendo ou não insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), respectivamente. Nos pacientes com probabilidade intermediária, a avaliação da função diastólica durante estresse,

que pode ser realizado por meio de teste hemodinâmico invasivo ou ecocardiografia de estresse diastólico, é capaz de auxiliar no diagnóstico de ICFEP. Nos pacientes com baixa probabilidade para a ICFEP, recomenda-se a investigação de outras causas de dispneia e fadiga² (Figura 1.1 e Tabela 1.3).

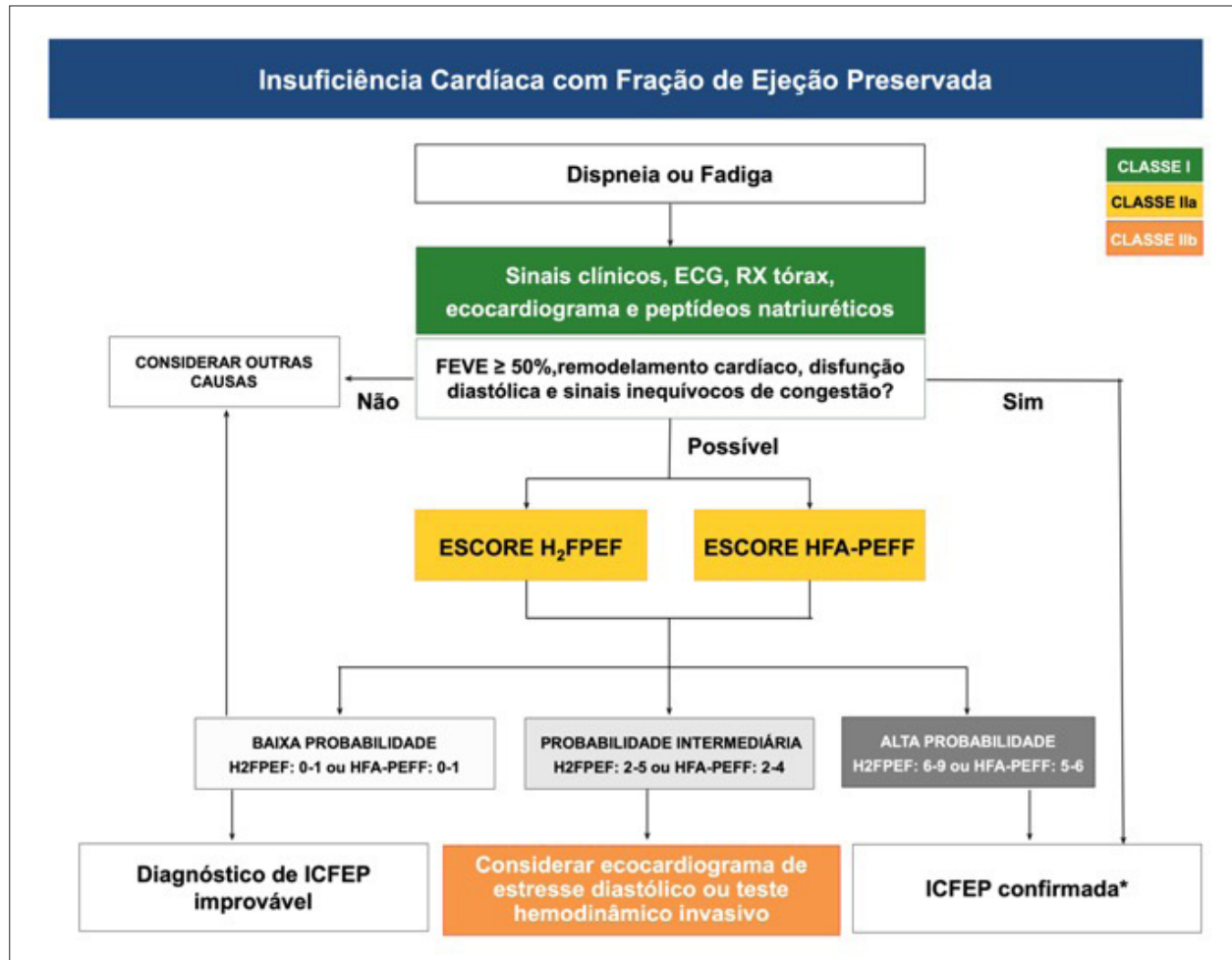


Figura 1.1 – Fluxograma diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP)

Adaptado de: Borlaug BA.² Nat Rev Cardiol. 2020; 17:559-573. ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção preservada; IC: insuficiência cardíaca.

Tabela 1.1 – Escore H₂FPEF para o diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP)

	Variável Clínica	Características	Pontos
H ₂	Obesidade (<i>Heavy</i>)	IMC > 30 Kg/m ²	2
	Hipertensão	2 ou mais anti-hipertensivos	1
F	Fibrilação atrial	Paroxística ou persistente	3
P	Hipertensão Pulmonar	PSAP > 35 mmHg (ecocardiograma)	1
E	Idade avançada (<i>Elderly</i>)	Idade > 60 anos	1
F	Pressões de enchimento (<i>Filling pressures</i>)	E/e' > 9	1

Adaptado de Reddy YNV et al.⁵ Circulation. 2018; 138:861-870. IMC: índice de massa corpórea; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Tabela 1.2 – Escore HFA PEFF para diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP)

CRITÉRIOS	MAIOR (2 Pontos)	MENOR (1 ponto)
FUNCIONAL	e' septal < 7 ou e' lateral < 10 ou E/e' > 15 ou Velocidade RT > 2,8 m/s (PSAP > 35 mmHg)	E/e' 9-14 ou GLS < 16%
MORFOLÓGICO	VAEI > 34 mL/m ² ou Massa VE . 149/122 g/m ² (H/M) e ERP > 0,42	VAEI 29 - 34 mL/m ² ou Massa VE > 115/95 g/m ² (H/M) ou ERP > 0,42 ou Septo ou PP ≥ 12 mm
BIOMARCADOR (Ritmo sinusal)	NT-proBNP > 220 pg/mL ou BNP > 80 pg/mL	NT-proBNP 125 - 220 pg/mL ou BNP 35 - 80 pg/mL
BIOMARCADOR (Fibrilação atrial)	NT-proBNP > 660 pg/mL ou BNP > 240 pg/mL	NT-proBNP 365 - 660 pg/mL ou BNP 105 - 240 pg/mL

Adaptado de Pieske B et al.⁷ Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020; 22:391-412.

Velocidade RT: velocidade do fluxo de regurgitação da valva tricúspide; GLS: strain global longitudinal; VAEI: índice de volume atrial esquerdo; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-tipo B; VE: ventricular esquerda; H: homens / M:mulheres; ERP: espessura relativa da parede; PP: parede posterior.

Tabela 1.3 – Recomendações para o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP)

Recomendações	Classe	NE	Comentários	Tabela 2018	Ref.
Peptídeos natriuréticos para rastreamento de ICFEP.	I	B	NOVA: Devem ser consideradas a ampla variação do nível sérico dos peptídeos natriuréticos nessa população e as condições que modificam sua acurácia, como a fibrilação atrial e a obesidade.	Nova	3, 4
Ecocardiograma completo para confirmação do diagnóstico.	I	B	NOVA: Exame com apresentação de índices de Doppler para estimativa de pressões diastólica e pulmonar, bem como índices de volume e massa cardíaca indexados à superfície corporal.	Nova	4, 5
Escore diagnósticos H ₂ F ₂ FPF ou HFA PEFF para melhorar a acurácia diagnóstica para ICFEP em pacientes com suspeita clínica.	Ila	B	NOVA: Escores com validação em coortes retrospectivas.	Nova	6-8
Avaliação durante estresse da função diastólica por ecocardiografia ou avaliação hemodinâmica invasiva em caso de dúvida diagnóstica após a aplicação dos escores H ₂ F ₂ FPF ou HFA PEFF.	IIb	B	NOVA: Escores com validação em coortes retrospectivas.	Nova	9,10

A estratégia inicial para o diagnóstico de ICFEP é a determinação da probabilidade pré-teste para IC, através do uso de achados clínicos associados a exames complementares como: eletrocardiograma, radiografia do tórax, ecocardiograma e peptídeos natriuréticos, se disponíveis. Para a interpretação do resultado dos peptídeos natriuréticos, é importante considerar que há grande variação dos níveis séricos nessa população e que, na vigência de fibrilação atrial (FA), devemos considerar pontos de corte mais elevados.^{3,4} Na presença de plausibilidade para IC, é razoável a aplicação dos escores H₂F₂FPF^{5,6} (com dados clínicos e ecocardiográficos) e HFA PEFF⁷ (com dados ecocardiográficos completos e de peptídeos natriuréticos), os quais já foram validados em populações externas.^{6,8} para determinar a probabilidade alta, intermediária e baixa. Em pacientes com baixa probabilidade de ICFEP, sugere-se a busca objetiva para outras etiologias para dispneia. Nos indivíduos com probabilidade intermediária, estudos recentes demonstram que a observação dos dados diastólicos sob estresse físico pode revelar pacientes com resposta anormal, constituindo assim uma estratégia diagnóstica que pode ser não invasiva (observação diastólica por ecocardiograma)⁹ ou invasiva (cateterização da artéria pulmonar).¹⁰ Para a realização dos escores supracitados, faz-se necessária a realização do ecocardiograma completo, ou seja, exame com a extração dos diâmetros, índices de volume do átrio esquerdo e Doppler de fluxo, Doppler tecidual (e' septal e ou lateral) e, se possível, com dados da deformação miocárdica (strain e strain rate).⁵

FA: fibrilação atrial; IC: insuficiência cardíaca; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Atualização

1.2. Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp)

Até o momento, ainda não há intervenção específica que reduza eventos cardiovasculares de pacientes com ICFEp. Os ensaios clínicos que avaliaram o uso de inibidores da enzima de conversão de angiotensina II (iECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), inibidores da neprilisina e antagonistas dos receptores de angiotensina II (INRA) e espironolactona foram neutros quanto à redução do risco de eventos comparado ao placebo para pacientes com ICFEp.¹¹⁻¹⁴ A análise de subgrupo, de acordo com a fração de ejeção, mostrou de maneira consistente a ausência de benefício nos subgrupos com fração de ejeção mais elevada (acima de 50%). Achado semelhante foi encontrado para betabloqueadores

em metanálise de ensaios clínicos randomizados.¹³ Por isso, as recomendações da diretriz de 2018 para o tratamento farmacológico da ICFEp continuam mantidas, incluindo o uso de diuréticos para aliviar congestão e o tratamento de comorbidades como a isquemia miocárdica, a fibrilação atrial e a hipertensão, para diminuir sintomas e potencialmente reduzir a progressão da ICFEp.¹⁵ Por isso, é fundamental que se investiguem condições potencialmente reversíveis e associadas à ICFEp “secundária”, como as cardiomiopatias infiltrativas e restritivas, além de considerar causas alternativas de intolerância ao esforço.

1.3. Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida (ICFEIr) (Tabela 1.4)

Tabela 1.4 – Recomendações para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEIr)

Recomendações	Classe	NE	Comentários	Tabela 2018	Ref.
Bisoprolol, carvedilol ou succinato de metoprolol para pacientes com ICFEIr em ritmo sinusal para reduzir morbidade e mortalidade.	Ila	A		Nova	13
iECA ou BRA para reduzir morbidade e mortalidade.	Ila	B	NOVA: Os dados atualmente disponíveis indicam que a resposta de pacientes com ICFEIr ao tratamento da IC é semelhante à de pacientes com ICFeR.	Nova	11
Espironolactona para reduzir morbidade e mortalidade	Ila	B		Nova	12
Sacubitril-valsartana em substituição ao iECA (ou BRA), para pacientes sintomáticos já em uso de terapêutica otimizada com terapia tripla para reduzir hospitalização.	Ila	B		Nova	14

Em que pese a inexistência de estudos que tenham avaliado intervenções terapêuticas dirigidas especificamente a pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEIr), as análises secundárias de ensaios clínicos em pacientes com ICFeR e ICFEp indicam que pacientes com ICFEIr (fração de ejeção ventricular esquerda, FEVE 41-49%) podem se beneficiar das intervenções correntemente indicadas a pacientes com ICFeR (FEVE ≤ 40%). Em metanálise de 11 estudos controlados e randomizados observou-se que os betabloqueadores se associaram a menor mortalidade em pacientes com ICFeI e ritmo sinusal.¹³ Em subanálise do estudo *Topcat*, foi identificado o efeito benéfico da espironolactona na mortalidade cardiovascular de pacientes com FEVE entre 44-50%;¹² em subanálise do CHARM houve benefício com candesartan no desfecho combinado de mortalidade cardiovascular e hospitalizações nos pacientes com FEVE de 40% a 49%.¹¹ A análise combinada dos estudos *PARAGON-HF* e *PARADIGM-HF* sugeriu que sacubitril-valsartana está associada à redução de hospitalizações em níveis intermediários de FEVE, sendo este efeito mais intenso entre os pacientes do sexo feminino com valores mais elevados de FEVE.¹⁴

Esta diretriz utiliza as denominações e definições de acordo com a nova classificação universal de IC. ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEIr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II.

1.4. Tratamento da Insuficiência Cardíaca com fração de Ejeção Melhorada (ICFEm) (Tabela 1.5)

Tabela 1.5 – Recomendações para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada (ICFEm)

Recomendações	Classe	NE	Comentários	Tabela 2018	Ref.
Manutenção da terapêutica modificadora de prognóstico utilizada no tratamento da ICFer por cardiomiopatia dilatada melhorada.	I	B	NOVA: Indicação respaldada por estudo randomizado multicêntrico com amostra limitada e com desfechos substitutos.	Nova	16

O avanço no tratamento da IC com fração de ejeção reduzida (ICFer) tem determinado a melhora na FEVE e a redução no tamanho do ventrículo esquerdo em cerca de 40% dos pacientes, dependendo da etiologia.¹⁷ Recentemente, foi publicada a nova definição e classificação universal de IC, que recomenda o termo IC com fração de ejeção melhorada (ICFEm) para pacientes com FEVE prévia < 40% e tiveram um aumento de 10 pontos percentuais atingindo taxas acima de 40%. Esta classificação universal recomenda que seja utilizado o termo “melhorada” ao invés de “recuperada”.¹⁸ Halliday BP et al.¹⁶ testaram a segurança de retirar a medicação para IC em um grupo pequeno de pacientes com cardiomiopatia dilatada recuperada em um ensaio clínico piloto, sem cegamento, mas conduzido de modo randomizado e multicêntrico. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico prévio de cardiomiopatia dilatada com FEVE menor ou igual a 40%; ausência de sintomas de insuficiência cardíaca; tratamento com diurético de alça e medicações modificadoras de prognóstico; FEVE atual maior ou igual que 50%; volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado à superfície corporal normal e NT-proBNP menor que 250 pg/mL. Os pacientes foram randomizados para a retirada das medicações por 6 meses e o desfecho primário foi considerado uma combinação de redução da FEVE, dilatação do VE e retorno dos sintomas de IC. Após 6 meses de seguimento, 44% dos pacientes que tiveram sua medicação retirada apresentaram algum dos critérios para desfecho primário, comparados a nenhum participante do grupo de tratamento mantido, registrando-se uma taxa de eventos estimada em 45,7% (IC 95% 28,5–67,2; $p = 0,0001$). Este estudo, apesar de pequeno e com desenho aquém do ideal, é a melhor evidência até o momento sobre essa população, sugerindo que a manutenção dos fármacos nesse contexto seja a melhor estratégia, pelo menos até a publicação de estudo mais robusto.

Esta diretriz utiliza as denominações e definições de acordo com a nova classificação universal de IC.¹⁸ FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; ICFer: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético atrial do tipo B.

2. Inovações em Amiloidose Cardíaca

Assistimos recentemente a grandes avanços no conhecimento da amiloidose cardíaca, o que acarretou na profunda transformação do seu significado clínico, epidemiológico e no surgimento de tratamentos específicos. Várias evidências sugerem que a amiloidose cardíaca não seja uma doença rara, mas uma condição amplamente subdiagnosticada, considerada hoje uma causa relativamente comum e tratável de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep), particularmente a amiloidose cardíaca ligada à transtiretina (ATTR) na sua forma selvagem ou sistêmica senil (ATTRwt), cujo diagnóstico tem aumentado de forma expressiva.^{19–22}

Trata-se de uma doença multisistêmica causada pela deposição tecidual de proteínas fibrilares insolúveis que perdem a sua conformação, o que leva à disfunção orgânica, inclusive do coração. Mais de 30 tipos de proteínas amiloidogênicas são descritas,²³ sendo duas delas responsáveis por 95% dos casos de acometimento cardíaco: a amiloidose por cadeia leve (AL), esta relacionada com a produção monoclonal de imunoglobulinas devido à discrasia de plasmócitos; e amiloidose pela transtiretina (ATTR), a proteína transportadora de retinol e tiroxina produzida pelo fígado, que pode ter caráter secundário à sua mutação (ATTRm) ou ser selvagem (ATTRwt), causada por alterações pós-transcricionais e as proteínas de chaperonas, ligadas ao envelhecimento.

A AL apresenta incidência de 6 a 10 milhões de pessoas por ano e era considerada a principal causa de amiloidose cardíaca.²⁴ No entanto, com o desenvolvimento de técnicas não invasivas de diagnóstico e o surgimento de tratamentos efetivos, o diagnóstico da ATTR, especialmente da ATTRwt, tem aumentado significativamente.¹⁹ Estudos demonstram ATTR em até 13% dos pacientes com ICFep e espessamento da parede ventricular esquerda maior que 12 mm,²⁰ sendo que até 25% das necropsias de muito idosos apresentam TTR no coração.²² A ATTRm apresenta um caráter autossômico dominante, com mais de 130 mutações descritas, que causam variações nos fenótipos de acometimento neurológico e cardíaco.

2.1. Quando Suspeitar de Amiloidose

Tendo em vista que a ATTR, particularmente a ATTRwt, é uma condição mais prevalente do que se antecipava, é importante suspeitar dessa condição na presença de pistas clínicas para posterior investigação diagnóstica (Tabela 2.1). Por se tratar de uma forma de cardiomiopatia restritiva infiltrativa, o padrão típico é espessamento da parede ventricular, da disfunção diastólica e dos distúrbios de condução. Em certos contextos clínicos, é necessário o diagnóstico diferencial com cardiomiopatia hipertrófica, ICFep,²⁵ bloqueios atrioventriculares avançados e arritmias atriais sem causa aparente. A concomitância de ATTRwt e estenose aórtica calcifica pode causar hipertrofia ventricular acentuada e se apresentar como estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente.

Atualização

Além disso, certas manifestações multisistêmicas podem levantar suspeita de ATTR: síndrome de túnel do carpo bilateral, ruptura do tendão do bíceps, hipotensão ortostática, estenose do canal vertebral, alterações digestivas e intolerância a medicações anti-hipertensivas.²⁶ A história familiar é muito importante nas formas hereditárias da amiloidose, que apresentam prognóstico pior do que nos pacientes acometidos com a forma selvagem da doença.

2.2. Diagnóstico de Amiloidose Cardíaca (Tabela 2.1)

Diante da suspeita da doença, o primeiro passo é investigar a presença de cadeias leves de imunoglobulinas para o diagnóstico da AL, uma vez que essa forma da amiloidose cardíaca exige tratamento específico com quimioterápicos e o prognóstico piora muito com o retardo no início do tratamento. A confirmação da AL depende da detecção da proteína amiloide em tecidos envolvidos (biópsia), mas a forma ATTR pode ser confirmada não invasivamente, mediante emprego de cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos. No Brasil, é usado o Tc-99m-pirofosfato.

Tabela 2.1 – Pistas clínicas para o diagnóstico de amiloidose

História e Exame Físico
ICFep, particularmente em homens idosos (maiores de 65 anos)
Intolerância ao iECA/BRA/INRA e ou betabloqueadores
Síndrome do túnel do carpo bilateral
Estenose do canal vertebral
Ruptura do tendão do bíceps
Polineuropatia periférica não explicada e/ou disfunção autonômica (hipotensão postural; diarreia alternada com constipação; disfunção erétil)
Equimose periorbitária
Macroglossia
Pistas Originadas dos Exames de Imagem
Espessamento concêntrico das paredes do VE com amplitude do QRS reduzida ou não aumentada proporcionalmente ao grau de aumento da espessura das paredes do VE
Fenótipo infiltrativo ao ecocardiograma (SIV>12mm), hiperrefringência miocárdica, hipertrofia biventricular, derrame pericárdico, espessamento valvar, espessamento de septo interatrial
Redução do <i>strain</i> longitudinal que poupa a região apical (<i>apical sparing</i>)
Enchimento ventricular esquerdo de padrão restritivo, com espessamento das paredes do ventrículo direito
Realce tardio de contraste na ressonância magnética cardíaca de padrão subendocárdico ou transmural, difuso ou aumento do volume extracelular
Pistas Combinadas
Insuficiência cardíaca exibindo cavidade ventricular esquerda não dilatada e com espessamento das paredes (septo interventricular maior que 12 mm), especialmente em pacientes sem hipertensão arterial sistêmica pregressa.
Apresentação clínica de cardiomiopatia hipertrófica iniciada tardiamente (acima de 60 anos)
Estenose aórtica com espessamento das paredes do ventrículo direito, particularmente nos casos paradoxais com baixo fluxo/baixo gradiente
<i>ICFep: insuficiência cardíaca de fração com ejeção preservada; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; INRA: inibidores da neprilissina e antagonistas dos receptores de angiotensina II.</i>

2.3. Métodos Diagnósticos

2.3.1. Eletrocardiograma

A baixa voltagem no complexo QRS é achado comum na AL, sendo menos prevalente na ATTR (aproximadamente 30% dos casos), sendo mais comum a discrepância entre a magnitude da hipertrofia ao ecocardiograma e a amplitude dos complexos QRS. Fibrilação atrial e o padrão de “pseudoinfarto” também podem ser encontrados.

2.3.2. Ecocardiograma

É um dos principais exames para levantar a suspeita. Entre os achados sugestivos se destacam o espessamento da parede ventricular esquerda maior que 12 mm, especialmente na ausência de hipertensão arterial, aumento bi-atrial e desproporcional ao tamanho dos ventrículos, espessamento das valvas atrioventriculares e do septo interatrial, e o aumento da ecogenicidade do miocárdio com aparência granular. O índice de deformação sistólica longitudinal do miocárdio ou *strain* sistólico longitudinal pode mostrar a preservação da contratilidade do ápice do ventrículo esquerdo com relação aos demais segmentos (*apical sparing* ou imagem de “cereja de bolo”).²⁷

2.3.3. Cintilografia Cardíaca com Radiotraçadores Ósseos

Cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos, como Tc99m-pirofosfato usado no Brasil, pode ser utilizada para

o diagnóstico diferencial entre a amiloidose AL e ATTR, esta última mostrando captação miocárdica anômala com intensidade maior ou equivalente à óssea. No entanto, a captação cardíaca pode ocorrer, ainda que mais discreta, em até 30% dos casos de AL. A captação cardíaca intensa (grau 2 ou 3), em conjunto com ausência de cadeias leves nos exames bioquímicos, tem especificidade de 100% para ATTR, podendo dispensar a biópsia cardíaca para o diagnóstico da doença.¹⁹

2.3.4. Ressonância Magnética Cardíaca

A Ressonância Magnética Cardíaca possui alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico, sendo útil também para diferenciar a amiloidose cardíaca de outras miocardiopatias. A deposição amiloide no miocárdio causa aumento no volume de distribuição do contraste paramagnético nas regiões do miocárdio em que os cardiomiócitos são substituídos ou deslocados por fibrose ou inflamação, cursando com padrão de realce tardio (RT) mais comumente subendocárdico difuso e circunferencial do ventrículo esquerdo, ainda que realces tardios transmural e difuso também possam ser encontrados.²⁷

2.4. Tratamento de Amiloidose Cardíaca por Transtirretina (AC-ATTR) (Tabela 2.2)

Frente à importância clínica e epidemiológica, além de novas terapias emergentes para esta doença, um Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca será publicado em breve, abordando de forma mais ampla os diferentes aspectos da doença.

Tabela 2.2 – Recomendações para o tratamento específico da amiloidose cardíaca por transtirretina (AC-ATTR)

Recomendação	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Tafamidis 80 mg/dia, para o tratamento de pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina para redução da mortalidade e de hospitalizações cardiovasculares.	I	B	NOVA: Estudo clínico randomizado multicêntrico respalda esta recomendação.	Nova	28

Várias etapas do processo de formação das fibrilas amiloides constituem alvos terapêuticos na amiloidose por transtirretina (ATTR). A primeira terapia modificadora da doença que demonstrou evidência de benefício em pacientes com cardiomiopatia amiloide é um estabilizador dos tetrâmeros da TTR, o tafamidis. Esse fármaco foi testado em um estudo clínico multicêntrico e randomizado contra o placebo, envolvendo 441 pacientes com AC e no qual 264 deles receberam o medicamento em doses de 20 mg ou 80 mg ao dia (*estudo ATTR-ACT [Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy]*).²⁸ Os principais resultados mostraram que o uso de tafamidis se associou à redução de 30% no desfecho primário de mortalidade por qualquer causa (RR = 0,70 [IC 95%: 0,51-0,96]), além de reduzir as internações por causa cardiovascular em 32% (RR = 0,68 [IC95%: 0,56 -0,81]) e a piora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Esses resultados embasaram, no Brasil, a aprovação pela Anvisa do uso do fármaco para o tratamento da amiloidose cardíaca por TTR na dose de 80 mg/dia.²⁸

ATTR: amiloidose por transtirretina; RR: risco relativo.

3. Inovações em Telemonitoramento na Insuficiência Cardíaca (Tabela 3.1)

Tabela 3.1 – Recomendações de telemonitoramento, *wearables*, inteligência artificial e *machine learning* na insuficiência cardíaca

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Uso de monitoramento e suporte à distância (telemonitoramento) para manejo de pacientes com insuficiência cardíaca crônica.	Ila	A	NOVA: Existem metanálises mostrando diminuição na mortalidade e na internação por IC.	Nova	29-32
<i>Wearables</i> como ferramentas auxiliares no manejo diagnóstico, terapêutico e de reabilitação em pacientes com insuficiência cardíaca crônica ou aguda.	Ila	B	NOVA: Vários estudos observacionais mostram o benefício do uso de <i>wearables</i> em paciente com IC.	Nova	33, 34
Uso da Inteligência artificial no diagnóstico, avaliação de prognóstico, ou seleção de pacientes com maior benefício para diversas terapias.	IIb	B	NOVA: Estudos observacionais apontam para o benefício do uso de <i>Machine Learning</i> e Inteligência Artificial no diagnóstico e prognóstico da IC.	Nova	35

As metanálises envolvendo estudos observacionais e randomizados de monitoramento e suporte à distância invasivo ou não invasivo têm mostrado impacto positivo no prognóstico de pacientes com IC.²⁹⁻³² A redução na mortalidade geral pode variar de 19 a 31% com o telemonitoramento em pacientes com IC, enquanto a redução na frequência de internação hospitalar por IC varia de 27 a 39%, principalmente em pacientes em classe funcional (CF) III/IV, segundo a New York Heart Association (NYHA). A inteligência artificial apresenta aplicações em estudo para IC, seja como diagnóstico, avaliação de prognóstico, telemonitoramento ou ainda para selecionar pacientes com maior benefício para diversas terapias.^{33,34} Isso pode ser feito, por exemplo, na distinção de fenótipos, alocando pacientes em diferentes perfis de assinatura de doença; na melhor acurácia para o diagnóstico de IC aguda com relação ao médico; e no eventual direcionamento para terapias novas ou já estabelecidas, como análise adicional do ECG basal para identificar paciente melhor respondedor à terapia de ressincronização cardíaca.³⁵

CF: classe funcional; IC: insuficiência cardíaca.

4. Inovações em Cardiointervenção

4.1. Abordagem Percutânea da Insuficiência Mitral Secundária (Tabela 4.1)

Tabela 4.1 – Recomendações para intervenção percutânea na insuficiência mitral grave secundária

Recomendação	Classe	NE	Comentários	Tabela 2018	Ref.
Clipagem percutânea da valva mitral					
Isquêmica ou dilatada					
Sintomas refratários (classe funcional $\geq$ II) ao tratamento clínico convencional e após avaliação do <i>Heart Team</i> .	Ila	B	NOVA: Estudo randomizado com desfecho de morte respalda esta recomendação.	Item 11.3 (página 467)	36

Recomendamos que a terapia guiada por diretrizes esteja otimizada, incluindo terapia de ressincronização cardíaca e revascularização, quando apropriado, antes da consideração do tratamento percutâneo da insuficiência mitral (IM) para pacientes com ICFe e IM grave. O estudo *COAPT (Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure)* que avaliou se o uso do dispositivo *edge-to-edge* poderia beneficiar pacientes com IM secundária moderadamente grave ou grave (EROA maior ou igual a 30 mm² e/ou volume regurgitante maior que 45 mL) com FEVE de 20% a 50%, diâmetro sistólico final do VE menor que 7 cm e sintomas persistentes, apesar da terapia baseada em evidências maximizada, com participação de equipe multidisciplinar experiente na avaliação e tratamento da IC e IM.³⁶ A atualização da Diretriz de Valvopatia de 2020 não fez esta diferenciação na seleção dos pacientes. Visando manter a linearidade das diretrizes, optamos por também não incluir esta diferenciação em nossa recomendação.³⁷

ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda. NYHA: New York Heart Association.

4.2. Ablação de Fibrilação Atrial (Tabela 4.2)

Tabela 4.2 – Recomendações para ablação de fibrilação atrial na insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção reduzida (ICFEr)

Recomendação	Classe	NE	Comentários	Tabela 2018	Ref.
Ablação de FA para restaurar o ritmo sinusal em pacientes sintomáticos, intolerantes ou refratários a fármacos antiarrítmicos para redução de mortalidade e hospitalizações por IC.	Ila	B	Recomendação de 2018 mantida.	Item 10.1 (página 465)	Vide 2018
Ablação de FA como alternativa ao tratamento clínico com fármacos antiarrítmicos para sintomas refratários ou pacientes intolerantes.	I	A	NOVA: Estudos randomizados demonstram maior taxa de sucesso de manutenção do ritmo sinusal com ablação da FA, além da ausência dos efeitos colaterais causados pelos fármacos antiarrítmicos.	Item 10.1 (página 465)	38-43
Ablação de FA para promover remodelamento reverso em pacientes com taquicardiomiopatia induzida pela FA, se refratários ao tratamento medicamentoso ou na preferência do paciente pela ablação, independentemente dos sintomas.	I	B	NOVA: Estudo randomizado demonstrou a capacidade da ablação da FA em promover remodelamento reverso em pacientes com IC por provável taquimiocardiopatia.	Item 10.1 (página 465)	39,44

A ablação de fibrilação atrial (FA) em pacientes com IC tem um benefício maior do que o uso de fármacos antiarrítmicos pela maior taxa de manutenção de ritmo sinusal, melhora de capacidade funcional e qualidade de vida, CF, distância no teste de caminhada de 6 minutos, VO₂ máximo e redução de biomarcadores (BNP). Ela pode ser considerada uma terapia alternativa para controle de sintomas em pacientes com FA e que são intolerantes ou refratários ao tratamento com antiarrítmicos ou mesmo como terapia inicial.³⁸⁻⁴³ Remodelamento reverso foi observado em diversos estudos com ablação de FA, gerando incremento de FEVE.^{38-42,44} Quando a etiologia da IC é desconhecida e considera-se taquicardiomiopatia induzida pela FA como etiologia possível, o incremento esperado de FEVE com a ablação é ainda mais significativo.^{39,44} Estudos também demonstraram redução de 45% de hospitalização por IC, 47-56% mortalidade por qualquer causa e de 38% de morte ou hospitalização por IC.^{41,42,44} Entretanto, a taxa de sucesso varia em torno de 60 a 80% no primeiro ano e a doença cardíaca estrutural é um fator de risco para recorrência.⁴⁵ O isolamento das veias pulmonares pode ser feito por radiofrequência ou crioblação e essas técnicas podem ser combinadas com ablação de outros substratos.

CF: classe funcional; FA: fibrilação atrial; IC: insuficiência cardíaca. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda.

5. COVID-19 e a Insuficiência Cardíaca (Tabela 5.1)

Tabela 5.1 – Recomendações relacionadas com o manejo da COVID-19 em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Classe	NE	Comentários	Tabela 2018	Ref.
Testagem com RT-PCR para SARS-CoV-2 em indivíduos com IC crônica e manifestações respiratórias agudas.	I	C	NOVA: Editoriais e recomendações de sociedades (publicação on-line).	Nova	46,47
Manutenção de iECA, BRA ou INRA em indivíduos com IC crônica que desenvolvam COVID-19, na ausência de hipotensão ou sinais de comprometimento hemodinâmico.	I	C	NOVA: Estudos observacionais controlados com número grande de pacientes, mas com percentual menor de pacientes com IC.	Nova	48-50
Acompanhamento ambulatorial de pacientes com IC por meio de visitas virtuais e telemonitoramento durante o período de pandemia por COVID-19.	I	C	NOVA: Recomendações de <i>experts</i> e sociedades.	Nova	51,52

Considerando que sintomas de COVID-19 podem mimetizar descompensação de IC, a testagem para SARS-CoV-2 com RT-PCR é recomendável tanto no cenário de pacientes atendidos em sala de emergência como em casos ambulatoriais.^{46,47} Não há evidências que contraindiquem a manutenção de iECA, BRA ou INRA em pacientes com IC que apresentem quadro de COVID-19. Durante o período infeccioso, a manutenção ou não destas medicações deve ser guiada pelo quadro clínico e/ou hemodinâmico, individualmente.⁴⁸⁻⁵⁰ Ferramentas virtuais e/ou remotas (telefonemas, telemonitoramento, consultas on-line, videochamadas, entre outras) podem ser utilizadas para manter o cuidado de pacientes com IC durante a pandemia por COVID-19. Estas medidas, que reduzem a circulação de pessoas e a exposição dos pacientes ao vírus, têm-se mostrado eficientes no cuidado e tendem a consolidar-se no período pós-pandêmico. No caso de pacientes em período de maior instabilidade clínica (pós-alta de episódio de descompensação ou IC de início recente) e de candidatos a terapias avançadas para IC (transplante ou dispositivos de assistência ventricular), é recomendável manter ao menos uma visita presencial em intervalos variáveis e intercalados com visitas virtuais, especialmente considerando que durante a pandemia há uma tendência à redução do número de transplantes realizados, prorrogando o tempo de espera em fila.^{51,52}

IC: insuficiência cardíaca; iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; INRA: inibidores de neprilisina e antagonistas dos receptores de angiotensina II.

6. Inovações em Insuficiência Cardíaca Avançada

6.1. Definição de Insuficiência Cardíaca Avançada

A história natural da IC caracteriza-se pela piora progressiva da função cardíaca e dos sintomas de IC. Apesar dos avanços no tratamento farmacológico e do impacto prognóstico dos dispositivos implantáveis como terapia de ressincronização cardíaca, pacientes com insuficiência cardíaca podem progredir para uma condição clínica denominada IC avançada, em que o tratamento tradicional não é efetivo e as terapias avançadas, tais como transplante cardíaco, suporte com dispositivo de assistência circulatória mecânica (DACM) ou cuidados paliativos são necessárias.

Embora o termo IC avançada já venha sendo usado desde 2007, atualizações recentes foram descritas visando incluir situações clínicas que também podem requerer terapias avançadas e que não foram contempladas na primeira classificação, como pacientes com ICfEp com quadro restritivo grave e não limitando apenas aos pacientes com IC com fração de ejeção gravemente reduzida.^{1-3,4} Neste cenário, a disfunção

ventricular direita grave isolada e as doenças valvares graves inoperáveis, bem como anormalidades congênitas também podem ser consideradas causas de disfunção cardíaca grave (Tabela 6.1).⁵³⁻⁶⁸

Estes critérios variam de acordo com as diferentes sociedades de cardiologia, porém a presença de sintomas graves persistentes; a capacidade reduzida ao exercício; e episódios recorrentes de congestão pulmonar ou sistêmica que necessitem hospitalizações estão presentes em todas elas como descrito na Tabela 6.2.

É importante ressaltar que o reconhecimento precoce de um paciente com IC avançada é fator determinante para o seu prognóstico, uma vez que isto permitirá o encaminhamento para um centro especializado que disponha das terapias avançadas necessárias para a condução do caso.

Uma técnica mnemônica particularmente útil e que pode ajudar a identificar pacientes que precisam de encaminhamento a um especialista em IC é o *I-NEED-HELP*, que integra a história clínica, as hospitalizações e a intolerância medicamentosa, além de sintomas e a disfunção de órgão-alvo. (Tabela 6.3)

Tabela 6.1 – Critérios para a definição de insuficiência cardíaca avançada

Critérios para a definição de IC avançada
1. Sintomas de IC persistentes e graves (NYHA III ou IV).
2. Disfunção ventricular grave definida por: • FEVE $\leq$ 30% ou • IC direita isolada ou • Alterações valvares graves não operáveis ou • Anormalidades congênitas
Valores de BNP ou NT-proBNP persistentemente elevados e dados mostrando disfunção diastólica grave ou anormalidades estruturais do VE, de acordo com critérios de definição de ICfEp ou ICfElr.
3. Episódios de congestão pulmonar ou sistêmica que requerem altas doses de diurético endovenoso (ou combinação de diuréticos) ou episódios de baixo débito que requerem uso de inotrópicos ou fármacos vasoativos ou arritmias malignas que causem mais que uma visita não planejada à emergência ou hospitalização nos últimos 12 meses.
4. Capacidade para o exercício gravemente reduzida, com inabilidade para o exercício ou baixa capacidade no teste de caminhada de 6 minutos (TC6min < 300m) ou VO_2 pico ($<12-14$ mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹), estimado de origem cardíaca.

Adaptado de Metra M et al.⁶⁵ Eur J Heart Fail. 2007; 9(6-7): 684-94; Metra M et al.⁶⁶ Cardiac Fail Rev. 2019; Crespo-Leiro MG et al.⁶⁷ Eur J Heart Fail. 2018; 20(11): 505-35; Trusby LK et al.,⁶⁸ JACC Heart Fail. 2020; 8(7): 523-36.

IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NTproBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICfElr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; TC6m: teste de caminhada de 6 minutos; VE: ventrículo esquerdo; VO_2 : consumo de oxigênio.

Tabela 6.2 – Critérios propostos por diferentes sociedades de cardiologia para identificação de pacientes com IC avançada

Critério	SBC	ACC/AHA	ESC	HFSA
Sintomas graves e persistentes apesar de terapia otimizada	✓	✓	✓	✓
Limitação funcional importante (classe funcional NYHA III ou IV)	✓	✓	✓	✓
Dispneia persistente com atividades da vida diária		✓		
Hospitalizações recorrentes	✓	✓	✓	✓
Visitas frequentes não planejadas à emergência	✓		✓	✓
Intolerância a otimização terapêutica máxima	✓	✓		✓
Lesão em órgão-alvo	✓	✓		✓
Hiponatremia persistente	✓	✓		✓
Congestão pulmonar ou sistêmica refratária a diureticoterapia	✓	✓		✓
Choques de cardiodesfibrilador implantável frequentes	✓	✓		✓
Caquexia cardíaca	✓	✓		✓
Pressão arterial sistólica frequentemente ≤ 90 mmHg		✓		
Valores de BNP ou NT-proBNP persistentemente elevados	✓		✓	
Disfunção grave de VE com fração de ejeção reduzida (FEVE $< 30\%$)	✓		✓	✓
Disfunção grave de VE com padrão ecocardiográfico pseudonormal ou restritivo	✓		✓	
Pressões de enchimento elevadas (PCP > 16 mmHg +/- PVC > 12 mmHg)			✓	
Baixa capacidade no TC6m (< 300 m) ou VO_2 pico $< 12-14$ mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	✓		✓	✓
Dependência de inotrópicos intravenosos	✓			✓
Disfunção progressiva de VD e HP secundária	✓			✓

Adaptado de Metra M et al.⁶⁵ Eur J Heart Fail. 2007; 9(6-7): 684-94; Metra M et al.⁶⁶ Cardiac Fail Rev 2019; Crespo-Leiro MG et al.⁶⁷ Eur J Heart Fail. 2018; 20(11): 505-35; Trusby LK et al.⁶⁸ JACC Heart Fail. 2020; 8(7): 523-36.
ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association CDI: cardiodesfibrilador implantável; IC: insuficiência cardíaca; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; ESC: European Society of Cardiology; HFSA: Heart Failure Society of America; HP: hipertensão pulmonar; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; PCP: pressão capilar pulmonar; PVC: pressão venosa central; TC6m: teste de caminhada de 6 minutos; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VO_2 : consumo de oxigênio.

Tabela 6.3 – Sinais de alerta no paciente com IC avançada

I	Inotrópico dependente/intolerância à terapia otimizada
N	NYHA III/IV persistente
E	Ejeção (fração) menor que 20%
E	Edema persistente, refratário a doses progressivas de diuréticos
D	Desfibrilador (choque apropriado recorrente)
H	Hospitalizações e visitas à emergência recorrentes nos últimos 12 meses
E	Elevação persistente de peptídeos natriuréticos
L	Lesão em órgão-alvo
P	Pressão arterial sistólica persistentemente menor que 90 mmHg

Atualização

6.2. Papel do Especialista em Insuficiência Cardíaca Avançada

Com a delimitação cada vez mais clara de um perfil específico de pacientes enquadrados na definição mais contemporânea de IC avançada, cresce também a necessidade de definir a importância do papel do especialista em IC avançada nos centros especializados. Este profissional deverá ser familiarizado (e treinado) para atender potenciais candidatos ao transplante cardíaco (e posterior seguimento) e pacientes em choque cardiogênico (CC). Ele assume a liderança na coordenação

dos trabalhos envolvendo o time de choque e, portanto, está familiarizado com as diversas (e crescentes) opções de uso de assistência circulatória. Por fim, este profissional deve ser capaz de compreender o momento e as implicações de discutir cuidados paliativos e diretivas antecipadas de vontade para pacientes não elegíveis para transplante cardíaco, bem como o uso de dispositivos de longa permanência.

6.3. Abordagem do Paciente com Insuficiência Cardíaca Avançada (Figura 6.1)

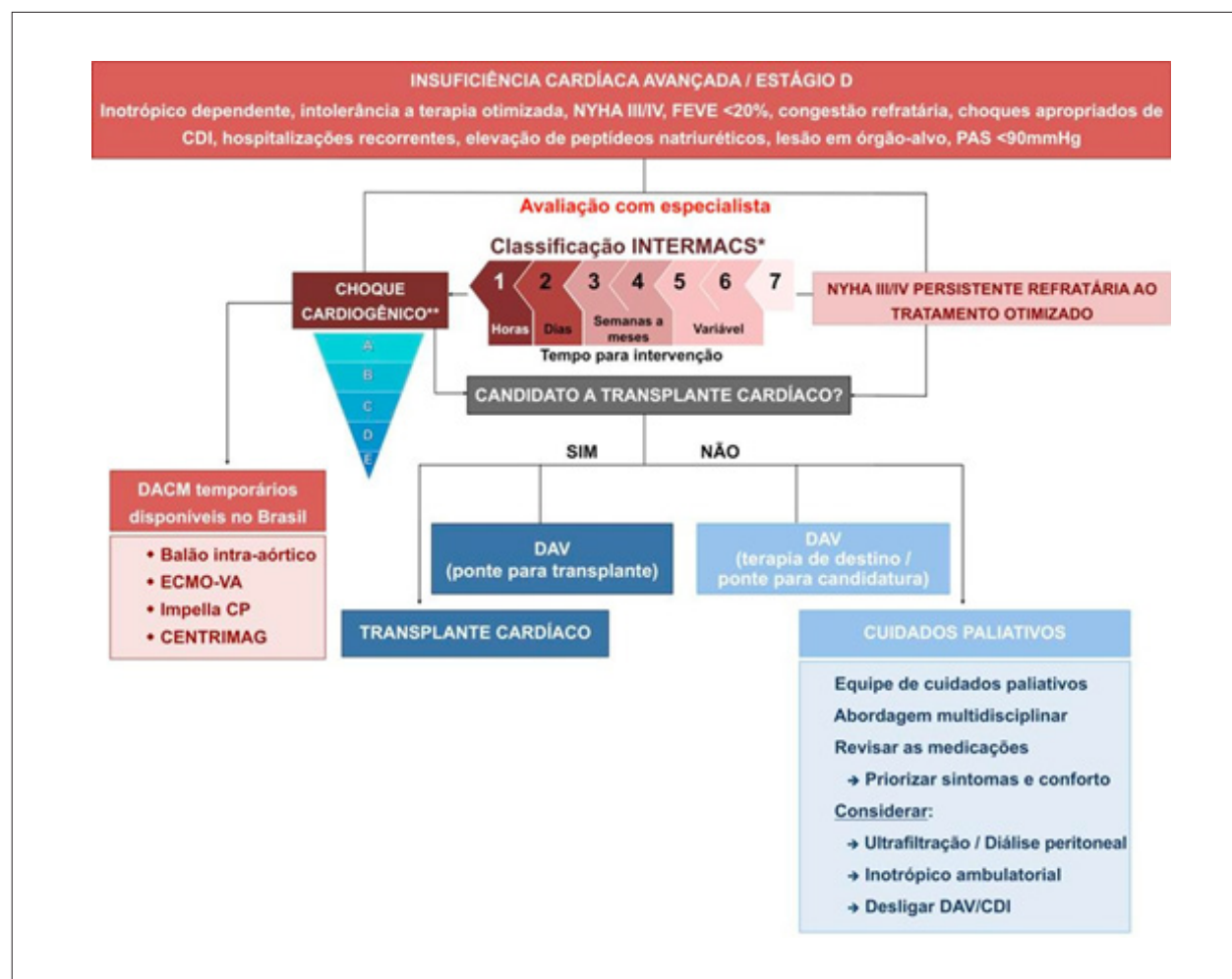


Figura 6.1 – Algoritmo de tratamento do paciente com insuficiência cardíaca avançada.

*Classificação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca avançada da Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Intermacs), vide Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.¹⁵ Arq Bras Cardiol. 2018; Quadro 4.6 (página 505).

**Classificação de choque cardiogênico proposta pela Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). Estágio A: sob risco de choque; Estágio B: início do choque; Estágio C: choque clássico; Estágio D: choque em deterioração; Estágio E: choque extremo. Adaptado de Baran DA et al.⁵⁸ Catheter Cardiovasc Interv. 2019; 94(1): 29-37.

CDI: cardiodesfibrilador implantável; CF: classe funcional; DACM: dispositivos de assistência circulatória mecânica; DAV: dispositivo de assistência ventricular implantável; ECMO-VA: circuito de oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association.

6.4. Inovações sobre o Manejo da Congestão em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada (Tabela 6.4)

Tabela 6.4 – Monitorização ambulatorial da congestão na insuficiência cardíaca

Orientações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Monitorização invasiva remota da congestão, através de dispositivo implantável na artéria pulmonar para reduzir hospitalizações e mortalidade em pacientes com ICFe ambulatoriais.	Ila	B	NOVA: A orientação atual reflete dados de estudos randomizados pequenos e estudos de vida real, com impacto em redução de hospitalizações e mortalidade.	Nova	30,53-57

Embora poucas inovações tenham sido observadas nos últimos anos com relação ao manejo da congestão na IC avançada, algumas evidências surgiram com relação à monitorização da congestão, o que impactou no prognóstico de pacientes com IC. Neste campo, existem dados recentes sobre a monitorização não invasiva através de telemonitoramento, mostrando impacto em redução de dias perdidos com admissão hospitalar e morte por todas as causas.³⁰ Também foram encontrados dados sobre monitorização invasiva através de dispositivo implantável na artéria pulmonar, CardioMEMs, que permite a transmissão de medidas de pressão arterial pulmonar (PAP) para uma central e, por conseguinte, ao médico do paciente. *O impacto desta monitorização invasiva foi testado no estudo CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients trial)*, que envolveu pacientes ambulatoriais com IC (NYHA III) e mostrou redução de 28% nas hospitalizações por IC. Nos pacientes que receberam ao menos duas medicações da terapia padrão para IC, a monitorização invasiva associou-se a 57% de redução de mortalidade.⁵³ Esta estratégia mostrou-se eficaz e segura em estudos de “vida real”,⁵⁴ além de custo-efetiva.⁵⁵ Estes dados foram confirmados recentemente em estudo conduzido por centros na Europa⁵⁶ e em estudo prospectivo multicêntrico aberto que envolveu 1.200 pacientes em CF III, que demonstrou redução significativa de hospitalização por IC com baixas taxas de complicações relacionadas com o implante do sensor no seguimento de um ano.⁵⁷ Trata-se de uma estratégia promissora com potencial a ser acrescentada à prática clínica.

CF: classe funcional; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; PAP: pressão de artéria pulmonar.

Atualização

6.5. Classificação Atual de Choque Cardiogênico

Em 2019, a *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI)* propôs uma nova classificação para o CC, visando facilitar a identificação das diferentes fases de deterioração clínica e a necessidade de intensificação do tratamento.^{58,59} As cinco fases dessa classificação incorporam achados de hipoperfusão tecidual e os sinais de disfunção orgânica que permitem uma definição hemodinâmica simples e maior discriminação entre os perfis INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) (Figura 6.2, Tabela 6.5).

O estágio A inclui pacientes sob risco de choque cardiogênico, enquanto os estágios B a E descrevem

fases progressivas do choque cardiogênico convencional. A diferença entre os estágios B e C é a presença de hipoperfusão, que está presente nos estágios C e superiores. O estágio D indica que as medidas de manejo inicial do choque cardiogênico não foram suficientes para restaurar a estabilidade hemodinâmica ou a perfusão tecidual após pelo menos 30 minutos de observação, enquanto o estágio E caracteriza casos extremos, no qual os pacientes se apresentam hemodinamicamente instáveis e frequentemente em colapso circulatório. Pacientes em estágios SCAI D e E apresentam maior mortalidade e podem se beneficiar da transferência precoce para centros especializados, capazes de oferecer modalidades avançadas de suporte circulatório.⁵⁹

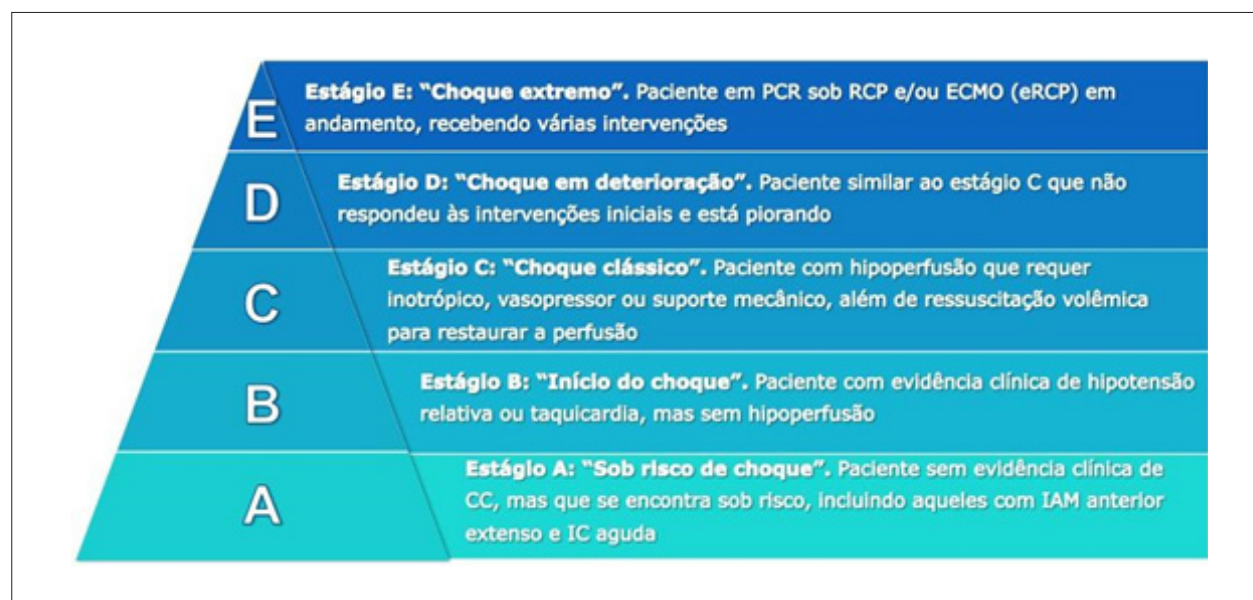


Figura 6.2 – Classificação da Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) para o choque cardiogênico.

Adaptado de: Baran DA et al.⁵⁸ SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; 94(1): 29-37.

CC: choque cardiogênico; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; PCR: parada cardiorrespiratória; RCP: ressuscitação cardiorrespiratória.

Tabela 6.5 – Descritores das fases do choque cardiogênico: exame físico, biomarcadores e achados hemodinâmicos

Estágio do CC	Achados clínicos	Biomarcadores	Hemodinâmica
A (sob risco)	PVJ normal Ausculta pulmonar limpa Perfil quente e seco Pulsos periféricos cheios Estado mental preservado	Bioquímica normal Função renal normal Lactato normal	PAS $\geq$ 100 mmHg (ou normal para o paciente) Se CAP: • CI $\geq$ 2,5L/min/m ² • PVC < 10mmHg • SvO ₂ $\geq$ 65%
B (início)	PVJ elevada Estertores pulmonares Perfil quente e seco Pulsos periféricos cheios Estado mental preservado	Lactato normal Disfunção renal mínima BNP elevado	PAS < 90 OU PAM < 60 OU queda > 30 mmHg do basal FC $\geq$ 100 bpm Se CAP: CI $\geq$ 2,2 L/min/m ² SvO ₂ $\geq$ 65%
C (clássico)	Pode incluir qualquer um dos seguintes: Mal-estar geral Em pânico Palidez e lividez Sobrecarga de volume Estertores pulmonares difusos Classificação de Killip 3 ou 4 BiPap ou ventilação mecânica Extremidades frias e pegajosas Alteração aguda do estado mental Débito urinário < 30 mL/h	Pode incluir qualquer um dos seguintes: Lactato $\geq$ 2 mmol/L Creatinina dobrando ou queda > 50% na TFG Provas hepáticas alteradas BNP elevado	Pode incluir qualquer um dos seguintes: PAS < 90 OU PAM < 60 OU queda > 30 mmHg do basal. Vasopressores e/ou dispositivos para manter a PA CAP: • CI < 2,2L/min/m ² • PCP > 15 mmHg • PVC/PCP $\geq$ 0,8 • PAPI < 1,85 • CPO $\leq$ 0,6W
D (deterioração)	Pode incluir qualquer um dos achados do estágio C	Pode incluir qualquer um dos achados do estágio C, em deterioração	Pode incluir qualquer um dos achados do estágio C e: Múltiplos vasopressores e/ou dispositivos de assistência circulatória mecânica para manter perfusão
E (extremo)	Pulsos pouco palpáveis Colapso circulatório Sob ventilação mecânica Desfibrilador em uso	PCR (modificador – A*) pH $\leq$ 7,2 Lactato $\geq$ 5 mmol/L	PAS inaudível / PCR TVSP ou TV/FV refratária Hipotensão apesar do suporte máximo

*O modificador (A) é aplicado para descrever pacientes que tiveram uma parada cardíaca independentemente da duração.

Adaptado de Baran DA et al.⁵⁸ SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. Catheter Cardiovasc Interv. 2019; 94(1):29-37.

BiPap: ventilação por dois níveis de pressão positiva; BNP: peptídeo natriurético do tipo-B; CAP: cateter de artéria pulmonar; CC: choque cardiogênico; IC: índice cardíaco; CPO: poder cardíaco, do inglês cardiac power output; FC: frequência cardíaca; FV: fibrilação ventricular; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAPI: índice de pulsatilidade da artéria pulmonar; PAS: pressão arterial sistólica; PCP: pressão de capilar pulmonar; PVC: pressão venosa central; PVJ: pulso venoso jugular; SvO₂: saturação venosa mista de oxigênio; TFG: taxa de filtração glomerular; TV: taquicardia ventricular; TVSP: taquicardia ventricular sem pulso.

Atualização

6.6. Aplicabilidade do Cateter de Artéria Pulmonar na Insuficiência Cardíaca Avançada (Tabela 6.6)

Tabela 6.6 – Recomendações de uso de cateter de artéria pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca avançada

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Em pacientes com IC avançada, candidatos a transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico.	I	B	Recomendação de 2018 mantida.	Item 2.2.6. (página 495)	Vide 2018
Para auxiliar no tratamento e suporte hemodinâmico de pacientes com IC refratária ao tratamento padrão ou em pacientes com choque cardiogênico.	Ila	B	MODIFICADO: Novas evidências respaldam a mudança de classe de recomendação.	Item 2.2.6. (página 495)	60-61

O uso do cateter de artéria pulmonar (CAP) na monitorização hemodinâmica de pacientes hospitalizados com IC refratária permanece controverso.^{62,63} Em 2005, o estudo *ESCAPE* (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) não mostrou benefício do uso rotineiro do CAP no manejo de pacientes com IC descompensada sem CC.⁶⁴ Entretanto, avanços recentes no campo dos dispositivos de assistência circulatória mecânica (DACM) têm favorecido a criação de algoritmos para o manejo do CC guiado por parâmetros do CAP. O reconhecimento precoce, a identificação do subtipo de choque e a compreensão do impacto esperado de cada tipo de dispositivo sobre parâmetros hemodinâmicos como débito cardíaco, pressão capilar pulmonar (PCP), pressão venosa central (PVC) e pressão arterial média (PAM) permite a escolha do DACM mais adequado para cada estágio do CC (Figura 6.1). Além disso, as informações obtidas através do CAP auxiliam na caracterização fenotípica do CC em choque predominantemente esquerdo (CPO < 0,6 W, PAPi > 1, PVC < 15 mmHg e PCP > 15 mmHg), direito (CPO < 0,6 W, PAPi < 1, PVC > 15 mmHg e PCP < 15 mmHg) ou biventricular (CPO < 0,6 W, PAPi < 1, PVC > 15 mmHg e PCP > 15 mmHg).^{60,65-68} Recentemente, em um dos primeiros estudos do *Cardiogenic Shock Working Group* (CSWG), Garan et al.⁶¹ avaliaram a associação entre o manejo do CC guiado por parâmetros do CAP e a mortalidade hospitalar em 1.414 pacientes com CC, a maioria com indicação de DACM e em estágio D da classificação SCAI. O manejo do CC guiado por parâmetros do CAP obtidos antes do implante de DACM foi associado a redução significativa de mortalidade, principalmente nos estágios mais avançados de CC (estágios D ou E da classificação SCAI).⁶¹ É importante enfatizar que o CAP é uma ferramenta diagnóstica, não terapêutica, e sua efetividade dependerá de decisões clínicas tomadas pelo time de profissionais envolvidos com o manejo do CC.

CAP: cateter de artéria pulmonar; CC: choque cardiogênico; CPO: poder cardíaco, do inglês cardiac power output; DACM: dispositivos de assistência circulatória mecânica; IC: insuficiência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAP: índice de pulsatilidade da artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar; PVC: pressão venosa central.

6.7. Inovações com Relação aos Dispositivos de Assistência Circulatória de Curta Duração na Insuficiência Cardíaca Avançada (Tabela 6.7)

Tabela 6.7 – Recomendações para decompressão do ventrículo esquerdo em pacientes com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Considerar estratégias para decompressão do ventrículo esquerdo em pacientes com suporte de assistência circulatória mecânica por ECMO venoarterial periférica e evidência de distensão ventricular associada à hipocontratibilidade acentuada e à congestão pulmonar.	Ila	C	NOVA: A recomendação atual reflete dados de estudos observacionais e metanálises.	Nova	69-73

O uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) venoarterial periférica é caracterizado pelo aumento na pós-carga do VE causado pelo fluxo sanguíneo da cânula de retorno arterial, que pode agravar a hipocontratibilidade cardíaca gerando distensão ventricular e congestão pulmonar. Em muitos casos, a redução no fluxo da ECMO combinada à terapia inotrópica pode ser suficiente para descomprimir o VE.⁷⁴ No entanto, em casos refratários, outros métodos de decompressão podem ser usados, incluindo septostomia atrial; implante cirúrgico de cateter transapical; decompressão percutânea da artéria pulmonar pela veia jugular; e dispositivo de assistência circulatória mecânica (DACM) como balão intra-aórtico (BIA), Impella®, ou CentriMag®. Em estudos observacionais, a decompressão do VE se associou à redução de mortalidade, à maior recuperação miocárdica e ao menor tempo de desmame da ECMO em pacientes com CC tratados com ECMO venoarterial periférica.⁶⁹⁻⁷² Cada técnica de decompressão apresenta riscos inerentes que devem ser considerados individualmente de acordo com a etiologia da doença de base, as limitações do sítio de acesso, a presença de coagulopatias, a disponibilidade dos DACMs e a experiência de cada centro.⁷⁵ Apesar das limitações conhecidas, o BIA permanece o dispositivo mais utilizado, com uma metanálise recente sugerindo menor risco de complicações como acidente vascular cerebral, isquemia periférica e hemólise, da decompressão por BIA em comparação com outros métodos, às custas do aumento de sangramento.⁷³ No entanto, nenhum ensaio clínico randomizado foi realizado até o momento para estabelecer o método ideal de decompressão do VE, e estudos prospectivos são necessários. Também não há consenso se a decompressão do VE deva ser realizada preventivamente ou como medida de resgate. Algumas indicações reconhecidas para decompressão do VE são: pressão capilar pulmonar (PCP) elevada, VE distendido e hipocontrátil ou com evidência ecocardiográfica de estase sanguínea, diminuição da abertura valva aórtica durante o ciclo cardíaco, hipoxemia, edema pulmonar progressivo e arritmia ventricular refratária.

CC: choque cardiogênico; DACM: dispositivo de assistência circulatória mecânica; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; PCP: pressão capilar pulmonar; VE: ventrículo esquerdo.

6.8. Inovações com Relação aos Cuidados Paliativos na Insuficiência Cardíaca Avançada (Tabela 6.8)

Tabela 6.8 – Uso de inotrópicos intravenosos em regime ambulatorial para pacientes com insuficiência cardíaca avançada, não elegíveis para transplante cardíaco ou dispositivos de assistência circulatória mecânica

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Terapia inotrópica ambulatorial intravenosa contínua como tratamento paliativo para o controle de sintomas em pacientes com IC avançada, que não são elegíveis para dispositivos de assistência circulatória mecânica ou transplante cardíaco.	IIb	C	NOVA: A recomendação atual reflete dados de estudos com limitações de desenho e execução.	Nova	76-78
Uso intermitente de inotrópico ou inodilatador para melhora dos sintomas em pacientes com IC avançada ou para palição em pacientes sem outras opções de terapias avançadas.	IIb	B	NOVA: Novas evidências de ECR e metanálise de moderada qualidade respaldam a recomendação.	Nova	79

A qualidade da evidência avaliando riscos e benefícios da terapia paliativa com inotrópico intravenoso em regime ambulatorial para pacientes com IC avançada é limitada e composta principalmente por estudos observacionais e sem um grupo controle. Metanálises de pequenos estudos randomizados controlados e estudos observacionais heterogêneos sugerem um potencial benefício clínico da terapia inotrópica ambulatorial contínua ou intermitente em pacientes com IC avançada, que não são elegíveis para DACM ou transplante cardíaco.⁷⁶⁻⁷⁸ Dentre os benefícios, destacam-se o alívio sintomático e a redução nas taxas de readmissão hospitalar. Entretanto, a necessidade de um cateter central para infusão contínua de inotrópicos está associada a maiores cuidados especiais e ao risco de infecções. O ensaio piloto *LION-HEART (Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure)* randomizou 69 pacientes com IC avançada para receber placebo ou levosimendana intermitente, na dose de 0,2 µg/kg/min por 6 horas, a cada 2 semanas e em 12 semanas demonstrou benefício do inotrópico com relação à redução de concentrações plasmáticas de NT-proBNP, escores de qualidade de vida e readmissões hospitalares, sem diferença nas taxas de eventos adversos entre os grupos.⁷⁹ Até o momento, não há estudos de custo-efetividade avaliando o impacto da infusão ambulatorial de inotrópicos como terapia paliativa para pacientes com IC avançada.

ECR: estudo controlado randomizado; IC: insuficiência cardíaca; NT: ProBNP-fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.

7. Tratamento da Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr)

7.1. Estratégias Farmacológicas Previamente Consolidadas para Tratamento da Insuficiência Cardíaca com fração de Ejeção Reduzida (ICFEr) (Tabela 7.1)

Tabela 7.1 – Recomendações para tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) previamente consolidadas em 2018

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Bisoprolol, carvedilol e succinato de metoprolol para disfunção de VE sintomática para reduzir morbidade e mortalidade.	I	A	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.2 (página 457)	Vide 2018
iECA para disfunção de VE sintomática para reduzir morbidade e mortalidade.	I	A	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.1 (página 456)	Vide 2018
BRA para disfunção de VE sintomática (nos intolerantes a iECA por tosse/angioedema) para reduzir morbidade e mortalidade.	I	A	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.1 (página 456)	Vide 2018
Antagonista dos receptores mineralocorticoides para disfunção de VE sintomática, associada ao tratamento padrão com iECA/BRA/INRA e BB, para reduzir morbidade e mortalidade.	I	A	MODIFICADO: O uso de antagonista dos receptores mineralocorticoides justifica-se em pacientes em uso iECA/BRA ou INRA.	Item 7.3 (página 457)	80-84
Sacubitril-valsartana, em substituição ao iECA (ou BRA), para disfunção de VE sintomática, já em uso de terapêutica otimizada e com terapia tripla para reduzir morbidade e mortalidade.	I	B	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.4 (página 458)	Vide 2018
Associação de hidralazina e nitrato para disfunção sistólica sintomática em classe funcional II-IV (NYHA) com contraindicação à iECA/BRA (insuficiência renal e/ou hipercalcemia) independentemente de raça ou para pacientes negros autodeclarados com disfunção sistólica sintomática em NYHA III-IV, apesar de terapêutica otimizada.	I	B	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.7 (página 459)	Vide 2018
Ivabradina para disfunção de VE sintomática, em paciente com terapêutica otimizada, em ritmo sinusal e com FC maior que 70 bpm para redução de hospitalização, morte cardiovascular e morte por IC.	IIA	B	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.5 (página 458)	Vide 2018
Digoxina para disfunção de VE sintomática, apesar de terapêutica otimizada com terapia tripla, para reduzir sintomas e hospitalizações.	IIA	B	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.6 (página 458)	Vide 2018
Diurético de alça para controle de congestão.	I	C	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.7 (página 459)	Vide 2018
Diurético tiazídico, associado ao diurético de alça para congestão persistente.	I	C	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.7 (página 459)	Vide 2018

Nas últimas décadas, os avanços no tratamento farmacológico e no uso de dispositivos implantáveis trouxeram mudanças no prognóstico de pacientes com ICFEr.⁸⁰⁻⁹¹ No entanto, ainda existe risco residual e alta morbimortalidade mesmo após tratamento clínico otimizado já ter sido instituído. Tratamento clínico otimizado adicional. Nesta nova era, medicações que agem em diferentes mecanismos fisiopatológicos da IC surgem para complementar a ação exercida sobre o sistema neuro-humoral. É importante ressaltar que os benefícios observados com as novas medicações ocorreram em adição à terapia padrão otimizada, o que reforça a necessidade de manutenção da terapia tripla, que inclui betabloqueadores, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e antagonistas mineralocorticoides. Uma vez instituída a terapia tripla e adicionadas as novas terapias que demonstraram benefício em redução de mortalidade cardiovascular, morte geral e hospitalização por IC, podemos também associar medicações que tiveram impacto em morbidade. A escolha destas terapias adicionais deve levar em consideração o perfil de cada paciente.

iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; INRA: inibidores da neprilísina e antagonista do receptor de angiotensina II; VE: ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IC: insuficiência cardíaca; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

7.2. Sacubitril-Valsartana (Tabela 7.2)

Tabela 7.2 – Recomendações para o uso de sacubitril-valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR)

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Sacubitril-valsartana, em substituição ao iECA/BRA para disfunção de VE sintomática, já em uso de terapêutica otimizada com terapia tripla para reduzir morbidade e mortalidade.	I	B	Recomendação de 2018 mantida.	Item 7.4 (página 458)	Vide 2018
Sacubitril-valsartana, como início de tratamento na IC crônica sintomática, pode ser considerado no lugar de iECA ou BRA.	Ila	C	NOVA: Análise de subgrupos de estudos randomizado e não randomizado mostram a segurança de uso em pacientes virgens de uso de iECA/BRA.	Nova	84,92,93
Sacubitril-valsartana, em lugar de iECA/BRA, pode ser considerado em pacientes hospitalizados com IC descompensada.	Ila	B	NOVA: Estudo randomizado usando desfecho substituto (redução de biomarcadores) respalda esta nova recomendação.	Nova	84,92,94

O estudo *PARADIGM-HF* (*Prospective Comparison of ARNi with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) investigou, em pacientes com ICFeR, os efeitos sobre morbidade e mortalidade da atenuação da ação deletéria da Angiotensina II associada à potencialização do efeito protetor dos peptídeos natriuréticos endógenos pela inibição da neprilisina (enzima que degrada o BNP), utilizando uma nova classe de fármacos, os inibidores da neprilisina e dos receptores da Angiotensina II (INRA), cuja molécula atualmente disponível é o sacubitril-valsartana, em comparação com enalapril.⁸³ Foram investigados 8.442 pacientes com ICFeR sintomática ambulatorial com terapia clínica otimizada e que persistiam com FEVE ≤ 40%, níveis elevados de peptídeos natriuréticos plasmáticos e clearance de creatinina estimado ≥ 30 mL/min/1,73 m². Nesta população, sacubitril-valsartana foi superior ao enalapril, associado à redução de 21% das internações por piora da IC, de 20% na mortalidade cardiovascular, de 20% na morte súbita e 16% na mortalidade geral. Com base nos resultados do *PARADIGM-HF*, recomenda-se a troca de iECA/BRA para o sacubitril-valsartana nos pacientes com ICFeR que persistem sintomáticos, mesmo após o emprego de doses otimizadas dos bloqueadores neuro-hormonais. Mais recentemente, o estudo *PIONEER-HF* (*Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure*) comparou sacubitril-valsartana (n = 440) com enalapril (n = 441) em pacientes internados por IC descompensada, tendo como desfecho primário o tempo médio de mudança proporcional na concentração de NT-proBNP desde o início até a 4ª e a 8ª semanas.⁸⁴ Os resultados mostraram uma redução significativa de NT-proBNP em maior grau com sacubitril-valsartana do que com enalapril, sendo esta redução observada já na primeira semana de tratamento e independentemente da história prévia de IC ou do uso prévio de iECA ou BRA.⁹⁴ Os efeitos colaterais, hipercalcemia, disfunção renal e hipotensão foram semelhantes em ambos os grupos. Em uma análise aberta, após o término das 8 semanas (*Pioneer-HF extended*) em que todos os pacientes receberam o sacubitril-valsartana por adicionais 4 semanas, observou-se uma queda adicional significativa do NT-proBNP no grupo enalapril que passou a usar sacubitril-valsartana.⁹² Outro estudo prospectivo, observacional, o estudo *TRANSITION* (*Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge*),⁹³ iniciou sacubitril-valsartana em 1.002 pacientes durante a hospitalização por IC descompensada ou logo após a alta hospitalar e mostrou ser seguro e com boa tolerância, com metade dos pacientes atingindo a dose-alvo em 10 semanas, com poucos eventos adversos.⁹³ A partir dos resultados desses estudos, que sugerem ser seguro o uso de sacubitril-valsartana em pacientes internados por IC aguda descompensada após estabilização clínica, e a partir da extrapolação dos benefícios demonstrados no estudo *PARADIGM-HF*, o sacubitril-valsartana pode ser considerado, em lugar de iECA/BRA, para tratamento de pacientes hospitalizados com IC descompensada. Os resultados desses estudos recentes também indicam a segurança e tolerabilidade do início de tratamento com sacubitril-valsartana, ao invés de iECAs/BRAs, em pacientes com ICFeR nova, que compuseram 34% da casuística do estudo *Pioneer-HF* e 29% dos pacientes no estudo *TRANSITION*.^{84,92,93} Em conjunto, estes dados sugerem que o início de sacubitril/valsartana para pacientes sem tratamento prévio com iECA/BRA e durante episódios de descompensação de IC seja aceitável e seguro. Dados a respeito deste tipo de intervenção em longo prazo e com desfechos, como mortalidade, ainda não estão disponíveis.

iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; INRA: inibidores da neprilisina e antagonista do receptor de angiotensina II; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; VE: ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

7.3. Inibidores de SGLT2 (Tabela 7.3)

Tabela 7.3 – Recomendações para o uso de Inibidores de SGLT2 no tratamento de pacientes com Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER)

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Inibidores de SGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) em pacientes com ICFe sintomáticos diabéticos ou não já com dose máxima otimizada tolerada de betabloqueador, antagonista da aldosterona, iECA/BRA ou INRA para reduzir desfechos cardiovasculares e progressão da disfunção renal.	I	A	NOVA: Os iSGLT2 são úteis para redução de morte cardiovascular, e hospitalização por insuficiência cardíaca.	Nova	95-98

No *DAPA-HF* (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*), 4.744 pacientes com ICFe foram randomizados para receber dapagliflozina ou placebo além da terapia-padrão, sendo 41,8% com DM2.⁹⁵ O desfecho primário de morte cardiovascular ou agravamento da IC foi significativamente menor no grupo dapagliflozina (26% de redução). Quando analisados separadamente, houve redução significativa tanto na morte cardiovascular (18% de redução) quanto na piora da IC (30% de redução), independentemente de DM2. Tais resultados revelam uma nova terapia para IC, já aprovada para essa finalidade.

O *EMPEROR-Reduced* (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction*) avaliou a empagliflozina *versus* placebo, além da terapia padrão, em 3.730 pacientes com ICFe, sendo 50,2% com DM2.⁹⁶ Os pacientes apresentavam IC mais grave do que aqueles no *Dapa-HF*, com média de FEVE de 27% contra 31%, sendo que mais de 70% dos pacientes tinham FEVE menor que 30%, além de maior nível mediano de NT-proBNP (1.907 *versus* 1.437 pg/mL). Houve redução de 25% no desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC) em favor da empagliflozina. Quando analisados separadamente, não houve redução de morte cardiovascular, resultado diferente daquele observado no *Dapa-HF*. Novamente, o benefício foi visto independentemente da presença de DM2. Esses dados confirmam os resultados do *DAPA-HF* e reforçam a justificativa para o uso de inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (iSGLT2) em pacientes com ICFe para redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida, redução do risco de hospitalização e morte cardiovascular.

A metanálise utilizando os resultados do *DAPA-HF* e do *EMPEROR-Reduced*, envolvendo 8.474 pacientes, mostrou redução de 13% na morte por todas as causas (HR combinado 0,87, IC de 95% 0,77-0,98; $p = 0,018$) e redução de 14% nas mortes por doenças cardiovasculares (0,86, IC de 95% 0,76 - 0,98; $p = 0,027$).⁽⁹⁴⁾ O uso dos iSGLT2 foi acompanhado por uma redução relativa de 26% no risco combinado de morte cardiovascular ou primeira hospitalização por IC (0,74, 0,68–0,82; $p < 0,0001$), e por uma redução de 25% no composto de hospitalizações recorrentes por IC ou morte cardiovascular (0,75, 0,68–0,84; $p < 0,0001$). O risco do desfecho renal composto também foi reduzido (0,62, 0,43–0,90; $p = 0,013$). A subanálise do *DAPA-HF* avaliou a eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com ICFe, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) basal, bem como os efeitos da dapagliflozina na TFG após a randomização. O efeito da dapagliflozina nos desfechos primários (morte CV ou piora da IC) e secundários não foi alterado pela TFG (<60 e ≥ 60 mL/min/1,73m²). Desfecho composto renal pré-especificado (redução sustentada $>50\%$ da TFG, doença renal terminal ou morte renal) também foi analisado, juntamente com a piora da TFG ao longo do estudo. Embora dapagliflozina não tenha reduzido o desfecho renal composto (RR = 0,71, IC 95% 0,44-1,16, $p = 0,17$), a taxa de piora da TFG foi menor com a dapagliflozina (-1,09) *versus* placebo (-2,87), $p < 0,001$, em pacientes com ou sem DM2 (p de interação = 0,92).⁹⁵ No estudo *EMPEROR-Reduced*, a taxa anual de redução da TFG foi menor com a empagliflozina do que com o placebo (-0,55 *versus* -2,28 mL/min/1,73 m² por ano, $p < 0,001$) e os pacientes tratados com empagliflozina tiveram menor risco de desfechos renais sérios, independentemente da presença ou ausência de DM2.⁹⁶ Os dados da subanálise do *DAPA-HF* e do *EMPEROR-Reduced* sugerem que o uso dos inibidores de SGLT2 é seguro em pacientes com ICFe e pacientes com alteração da TFG, independentemente da presença de DM2.

BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; DM2: diabetes tipo 2; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; IC: insuficiência cardíaca; ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina II; INRA: inibidores da neprililina e antagonista do receptor de angiotensina II; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2; TFG: taxa de filtração glomerular.

7.4. Tratamento de Comorbidades na Insuficiência Cardíaca com fração de Ejeção Reduzida

7.4.1. Diabetes Tipo 2 (Tabela 7.4)

Tabela 7.4 – Recomendações para o uso de inibidores de SGLT2 na prevenção de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos tipo 2

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Inibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina) para prevenção de hospitalização por IC em pacientes com diabetes tipo 2 e que apresentam fatores de risco cardiovasculares para aterosclerose ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida.	I	A	NOVA: Os iSGLT2 são úteis para reduzir a hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes DM2.	Item 5.2 (página 451)	99-101
Inibidores de SGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) como medicação antidiabética inicial associada ou não a metformina em pacientes com ICFeR.	I	A	NOVA: Os iSGLT2 são úteis para tratamento do diabetes e na redução de evento cardiovascular e renal.	Nova	102

Os benefícios dos iSGLT2 em pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) foram descritos pela primeira vez no estudo *EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes)*, publicado em 2015, que avaliou a empagliflozina em pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida e recebendo tratamento usual.⁹⁹ Entre os que receberam o fármaco, houve redução significativa dos principais eventos cardiovasculares adversos (MACE = morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal) (HR: 0,86 [IC 95%: 0,74-0,99]), e uma surpreendente redução na hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC) (HR: 0,65 [IC 95%: 0,50-0,85]). O *CANVAS (Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes)*, publicado em 2017, avaliou a canagliflozina em pacientes com DM2 com alto risco para eventos cardiovasculares e recebendo tratamento usual. Houve redução no 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.¹⁰⁰ O estudo *DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes)* 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, infarto do miocárdio ou AVC). Observou-se a redução no desfecho combinado de mortalidade cardiovascular e HIC de 17%, e de 27% (HR: 0,73 [IC 95%: 0,61-0,88]) para HIC.¹⁰¹ Recentemente, o estudo *VERTIS VC (Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes)* 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, infarto do miocárdio ou AVC). Foi observado, no entanto, redução de 30% na HIC.¹⁰⁰ Tomados em conjunto, os dados disponíveis demonstram a eficácia dos iSGLT2 na redução da incidência de hospitalização por IC em grupos de pacientes com DM2.¹⁰²

AVC: acidente vascular cerebral ; DM2: diabetes tipo 2; HIC: hospitalização por insuficiência cardíaca; IM: infarto do miocárdio; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2.

Atualização

7.4.2. Disfunção Renal (Tabela 7.5)

Tabela 7.5 – Recomendações para o uso de inibidores de SGLT2 na prevenção de piora da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER)

Recomendação	Classe	NE	Comentários	Tabela 2018	Ref.
Inibidores de SGLT2 (dapagliflozin ou empagliflozin) em pacientes com ICFeR para a prevenção da redução da função renal em pacientes com e sem diabetes, com TGF ≥ 20 mL/min/1,73 m ² .	Ila	A	NOVA: Os iSGLT2 são úteis para reduzir a piora progressiva da função renal na ICFeR.	Nova	95, 96, 98, 104

No estudo *EMPEROR-Reduced* a taxa anual de redução da TFG foi menor com a empagliflozina do que com o placebo (-0,55 versus -2,28 mL/min/1,73 m² por ano, $p < 0,001$) e os pacientes tratados com empagliflozina tiveram menor risco de desfechos renais sérios, independentemente da presença ou ausência de DM2.⁹⁶ Subanálise do *DAPA-HF* avaliou a eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com ICFeR, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) basal, bem como os efeitos da dapagliflozina na TFG após a randomização.⁹⁸ No estudo *DAPA-HF*, a dapagliflozina não reduziu o desfecho renal composto (RR = 0,71, IC 95% 0,44-1,16, $p = 0,17$).⁹⁵ Entretanto, em uma subanálise, a taxa de piora da TFG foi menor com a dapagliflozina (-1,09) versus placebo (-2,87), $p < 0,001$, em pacientes com ou sem DM2. O estudo *DAPA-CKD* (*Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*) randomizou 4.304 pacientes com doença renal crônica, com TFG de 25-75 mL/min/73 m² e relação albumina-creatinina urinária de 200-5.000. A dapagliflozina reduziu o desfecho primário (composto por redução sustentada da TFG em pelo menos 50%, doença renal terminal ou morte por causas renais ou CV) (9,2% com dapagliflozina x 14,5% com placebo; [RR = 0,61, IC = 9%, 0,51-0,72; $p < 0,001$]. Morte ocorreu em 101 (4,5%) do grupo dapagliflozina x 146 (6,8%) grupo placebo (RR = 0,69, IC = 95% 0,53-0,88, $p = 0,004$). A dapagliflozina reduziu a morte cardiovascular ou a hospitalização por insuficiência cardíaca (0,67, 0,40-1,13 versus 0,70, 0,52-0,94, respectivamente, p de interação = 0,88). Os resultados foram consistentes, em pacientes com ou sem DM2.¹⁰⁴ Os dados do *EMPEROR-Reduced*, *DAPA-CKD* e da subanálise do *DAPA-HF* sugerem que o uso dos inibidores de SGLT2 é seguro com ICFeR e com alteração da TFG, independentemente da presença de DM2. Também demonstram que os iSGLT2 podem reduzir a piora da função renal em pacientes com ICFeR.

DM2: diabetes tipo 2; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2; TFG: taxa de filtração glomerular.

7.4.3. Deficiência de Ferro (Tabela 7.6)

Tabela 7.6 – Recomendações para uso de ferro intravenoso em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR)

Recomendação	Classe	NE	Comentários	Tabela 2018	Ref.
Reposição intravenosa de carboximaltose férrica em pacientes com ICFeR e deficiência de ferro (nível ferritina sérica menor que 100 ng/mL ou entre 100-299 ng/mL com saturação de transferrina menor que 20%), mesmo na ausência de anemia para aumentar capacidade para o exercício, qualidade de vida e reduzir a hospitalização.	Ila	A	Recomendação de 2018 mantida.	Item 11.11 (página 470)	Vide 2018
Reposição intravenosa de carboximaltose férrica em pacientes com ICFeR, admitidos por IC descompensada com deficiência de ferro (ferritina sérica menor que 100 ng/mL ou entre 100-299 ng/mL, associada à saturação de transferrina menor que 20%) após a estabilização clínica para reduzir readmissão hospitalar.	Ila	B	NOVA: Estudo randomizado multicêntrico respalda esta recomendação	Nova	105

Em pacientes com IC crônica e deficiência de ferro, o uso de carboximaltose férrica intravenosa demonstrou melhora dos sintomas, da qualidade de vida e redução de hospitalizações em estudos randomizados e metanálises prévias.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Recentemente, o estudo *AFFIRM-AHF* (*Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure*), randomizado, placebo-controlado e multicêntrico avaliou o efeito da carboximaltose férrica intravenosa em 1.132 com ICFeR e deficiência de ferro (estáveis após episódio de descompensação da IC e com deficiência de ferro - ferritina < 100 ng/mL ou ferritina sérica entre 109-299 ng/mL associada a saturação de transferrina < 20%) e revelou ser seguro, reduzir hospitalização por IC (217 x 294 hospitalizações; RR = 0,74; 95% CI 0,58-0,94, $p = 0,013$), embora sem impacto direto em redução de morte cardiovascular.^{105,109}

IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

7.5. Algoritmo de Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (Figura 7.1)

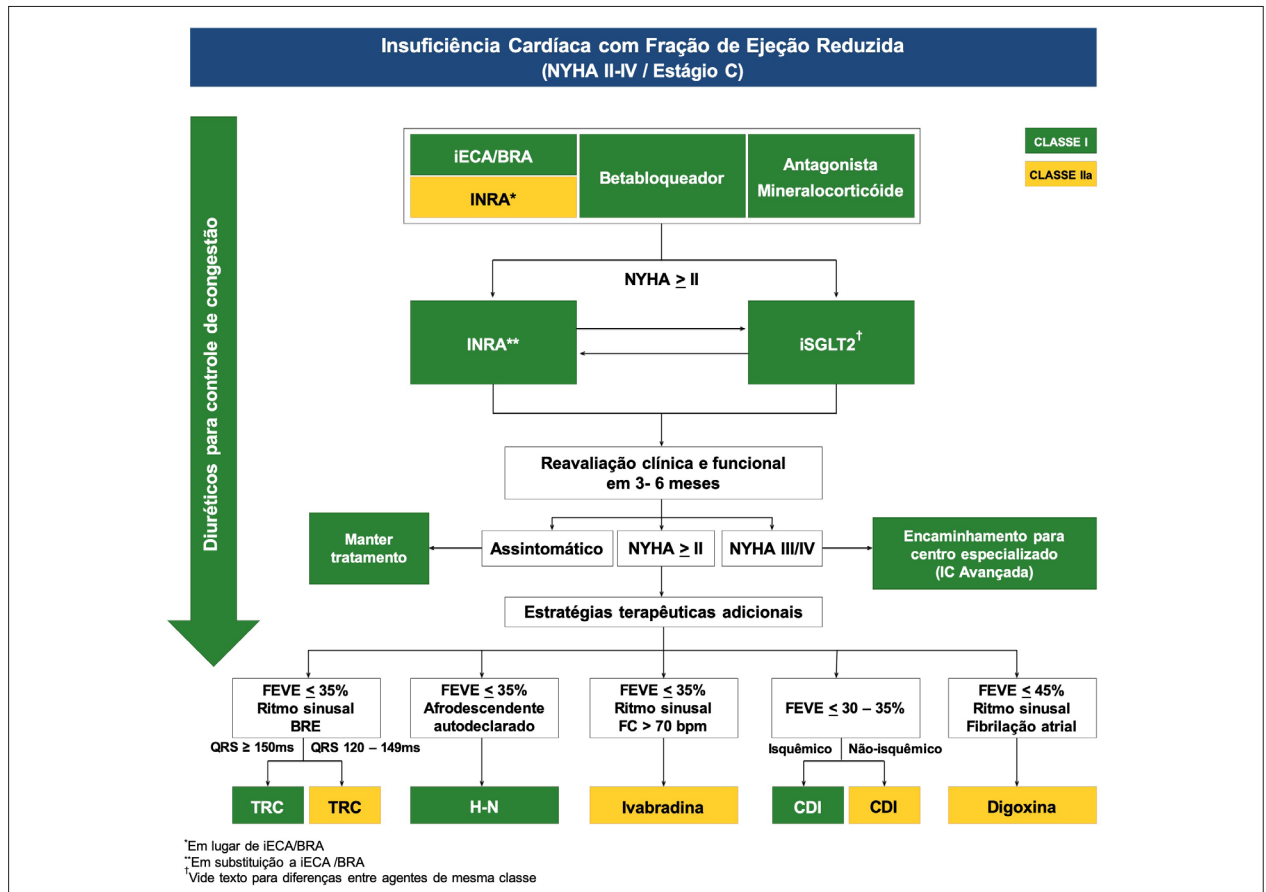


Figura 7.1 – Algoritmo de tratamento da insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida

BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; CDI: cardiodesfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; H-N: combinação de hidralazina e nitrato; IC: insuficiência cardíaca; iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

8. Inovações em Outros Temas Relacionados à Insuficiência Cardíaca

8.1. Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca com fração de Ejeção Reduzida (Tabela 8.1)

Tabela 8.1 – Recomendações do uso de biomarcadores em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER)

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Dosagem do BNP ou NT-proBNP quando há dúvida no diagnóstico da IC e como exame de triagem diagnóstica na atenção primária.	I	A	Recomendação de 2018 mantida.	Item 4.3 (página 451)	Vide 2018
Dosagem de BNP ou NT-proBNP para estratificação prognóstica em pacientes com IC.	I	A	Recomendação de 2018 mantida.	Item 4.3 (página 451)	Vide 2018
Medidas de BNP ou NT-proBNP como complemento ao exame físico para avaliar a resposta ao tratamento em pacientes com IC, em caso de dúvida quanto ao status clínico.	Ila	B	MODIFICADO: Dois estudos recentes, um randomizado e um observacional respaldam essa indicação.	Item 4.3 (página 451)	84, 110
Medidas seriadas de BNP ou NT-proBNP para guiar tratamento, com alvo do biomarcador a ser atingido.	Ilb	B	MODIFICADO: Metanálise recente, que inclui dados do estudo <i>GUIDE-IT</i> , respaldam a indicação.	Item 4.3 (página 451)	111, 112

Peptídeos natriuréticos podem ser usados para avaliar a resposta a um determinado tratamento. No que diz respeito a esta estratégia, o tratamento é guiado clinicamente e o biomarcador é dosado antes e depois, sem um alvo específico. Novos estudos surgiram, confirmando o que já havia sido mostrado em subanálise do estudo *PARADIGM-HF*, no qual pacientes que reduziram NT-proBNP abaixo de 1.000 pg/mL, após a introdução de enalapril ou sacubitril-valsartana, apresentaram menos eventos de morte ou hospitalização por IC.¹¹³ No estudo *PIONEER-HF*, em pacientes hospitalizados por IC, acompanhados após a alta hospitalar, após 4 semanas se observou uma maior queda de NT-proBNP com sacubitril-valsartana do que com enalapril (46,7% versus 25,3%), e observou-se um menor número de eventos com sacubitril-valsartana.⁸⁴ No estudo *PROVE-HF* (*Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*), em que pacientes com IC crônica utilizaram sacubitril-valsartana, houve queda significativa de NT-proBNP aos 14 dias de uso da medicação. A queda de NT-proBNP se associou a remodelagem reversa nos 12 meses de seguimento e mostrou menor taxa de eventos.¹¹⁰ A utilização de peptídeos para guiar o tratamento (com alvo de peptídeo natriurético a ser atingido), diferentemente da situação anterior, é controversa. Apesar dessa estratégia não ter sido superior em comparação ao manuseio convencional no estudo *GUIDE-IT* (*Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*), existem outros levantamentos prévios que a demonstram.¹¹² O estudo *PROTECT*¹¹⁴ mostrou redução nos eventos cardiovasculares ao se guiar por biomarcadores. Os estudos *TIME-CHF* (*BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy*)¹¹⁵ e *Battlescarred*¹¹⁶ mostraram redução de mortalidade com essa estratégia em pacientes abaixo de 75 anos de idade. Além disso, uma metanálise recente, feita com 4.554 pacientes e incorporando os pacientes do estudo *GUIDE-IT*, mostrou redução de hospitalizações e mortalidade por todas as causas com o tratamento guiado pelos peptídeos natriuréticos.¹¹¹

IC: insuficiência cardíaca; NT: proBNP-fração N-terminal do peptídeo natriurético atrial do tipo B.

8.2. Imunizações na Insuficiência Cardíaca (Tabela 8.2)

Tabela 8.2 – Recomendações sobre imunização em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr)

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Vacina contra influenza, para prevenção de fatores agravantes na IC e para redução de mortalidade na IC.	I	B	MODIFICADA: Novos estudos retrospectivos mostram benefício em mortalidade.	Item 6.7 (página 454)	117-120
Vacina contra pneumococos para prevenção de fatores agravantes na IC.	I	C	Recomendação de 2018 mantida.	Item 6.7 (página 454)	Vide 2018

Mais recentemente, não existiam dados sobre o impacto da *influenza* sobre os desfechos em pacientes com IC. No entanto, estudos populacionais recentes demonstraram a relação entre sazonalidade e maior número de hospitalizações por IC, evidenciado em quatro períodos consecutivos.¹¹⁷ Em uma subanálise do estudo *PARADIGM-HF*, 21% dos participantes receberam vacinação contra *influenza*, o que acarretou numa redução de morte total de 19% após o ajuste de propensão.¹¹⁸ Um estudo de corte dinamarquês feito com 134.048 pacientes com IC, que receberam > 1 vacinação entre 2005 e 2013, resultou em redução de 18% na mortalidade por todas as causas; e mais do que 3 vacinações associou-se a redução de 28% no risco de morte total e 29% de morte cardiovascular.¹¹⁹ Um estudo com banco de dados de 6.435 pacientes com IC, sendo 695 vacinados antes ou durante o inverno de 2017/2018, mostrou redução de 22% na morte total e de 17% na morte cardiovascular ou internação por IC. O benefício da vacinação sobre a morte total foi maior em pacientes com mais de 70 anos, com redução de mais de 25%.¹²⁰ Não há estudos sobre o impacto da vacinação para pneumococos. Diversos estudos prospectivos estão em fase de inclusão de pacientes.

IC: insuficiência cardíaca.

8.3. Indicação de Avaliação Genética nas Cardiomiopatias e na Insuficiência Cardíaca (Tabela 8.3)

Tabela 8.3 – Recomendações sobre avaliação genética em pacientes com cardiomiopatias e IC

Recomendações	Classe	NE	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Aconselhamento genético para pacientes e familiares com miocardiopatias hereditárias e mutação já identificada.	I	C	NOVA: Avanços nas técnicas de avaliação molecular genética permitem o reconhecimento precoce de miocardiopatias hereditárias, favorecendo a subclassificação de síndromes clínicas e seu tratamento individualizado.	Nova	121-125
Rastreamento de familiares em 1º grau de pacientes com miocardiopatias hereditárias.	I	C		Nova	121-125
Sequenciamento do gene da transtirretina em pacientes com diagnóstico de amiloidose cardíaca por deposição de transtirretina.	I	C		Nova	121-125
Avaliação molecular genética direcionada para avaliação etiológica e prognóstica de pacientes com fenótipo de miocardiopatia hereditária.	IIa	C		Nova	121-125
Avaliação molecular genética de rotina para pacientes com IC.	III	C		Nova	121-125

A incorporação do sequenciamento de última geração têm aumentado a sensibilidade dos testes genéticos, possibilitando o diagnóstico precoce com perspectiva de intervenção.¹²¹ Consequentemente, a avaliação molecular passa a fazer parte da rotina de avaliação de pacientes com miocardiopatias hereditárias, tais como: miocardiopatias hipertróficas, arritmogênica dilatada e/ou restritiva e miocárdio não compactado, em função do seu potencial de fornecer aconselhamento mais individualizado e preciso aos pacientes e familiares com estas doenças.¹²² Um exemplo claro desta necessidade é a diferenciação entre a miocardiopatia amiloidótica por transtirretina (ATTR) do “tipo selvagem” e a familiar: nas formas familiares, é imperativo o rastreamento em cascata de membros da família. É importante ressaltar que, atualmente, terapias utilizadas na ATTR apresentam particular benefício quando iniciadas em fase precoce da doença, conforme descrito no item 2, Tabela 2.4.¹²³ Avanços na avaliação prognóstica, envolvendo genes com alto potencial arritmogênico também já foram descritos nas miocardiopatias dilatadas e arritmogênicas.^{124,125} Portanto, fica clara a necessidade de buscar formas mais eficientes da utilização da genética, especialmente no aconselhamento familiar, o que traz resultados seguros e sustentáveis na gestão do cuidado destes pacientes e de suas famílias.

IC: insuficiência cardíaca.

9. Perspectivas na insuficiência cardíaca – Novas Moléculas

9.1. Estimuladores da Guanilato Ciclase (Tabela 9.1)

Tabela 9.1 – Estimuladores da guanilato ciclase no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER)

Observações	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Vericiguat em pacientes com FEVE menor que 45%, NYHA II – IV para reduzir morbidade, especialmente em pacientes com hospitalizações frequentes a despeito da terapia clínica otimizada.	POTENCIAL: A observação aqui descrita reflete dados de estudos recentes com esta nova classe de fármacos, porém ainda não aprovada pela Anvisa para uso no Brasil.	Nova	126, 127

Vericiguat age suprindo o déficit relativo de produção de GMP cíclico que ocorre em pacientes com IC¹²⁶ e foi avaliado em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego em pacientes com ICFeR, o estudo *VICTORIA (Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction)*. Este estudo alocou 5.050 pacientes com ICFeR, com FEVE menor que 45%, em classe II-IV da NYHA, para receber Vericiguat 10 mg/dia, via oral, ou placebo, em adição a todo tratamento clínico. O desfecho primário foi morte cardiovascular ou primeira hospitalização por IC. Em um período de 11 meses, o desfecho primário ocorreu em 35,5% dos pacientes com vericiguat e em 38,5% dos pacientes tratados com placebo, sendo que 24 pacientes foram necessários para tratar (NNT) e salvar uma vida no período de 11 meses. O benefício do desfecho composto deveu-se prioritariamente à redução de hospitalizações, não havendo benefício estatisticamente significativo em morte cardiovascular ou mortalidade total.¹²⁷ Esta medicação tem potencial de integrar o grupo de medicações com efeito sobre sintomas e re-hospitalizações em pacientes com ICFeR, sendo uma opção adicional em pacientes com hospitalizações frequentes a despeito de terapia otimizada e função renal ruim, já que o estudo considerava inclusão de pacientes com TFG maior que 15% ou com intolerância a outros fármacos. Devemos salientar que esta classe de fármacos é contraindicada em concomitância com nitratos.

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA: New York Heart Association; TFG: taxa de filtração glomerular.

9.2. Ativador Seletivo da Miosina Cardíaca (Tabela 9.2)

Tabela 9.2 – Omecamtiv mecarbil no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR)

Observações	Comentário	Tabela 2018	Ref.
Omecamtiv mecarbil em pacientes com ICFeR aguda ou crônica.	POTENCIAL: A observação aqui descrita reflete dados de estudos recentes com esta nova classe de fármacos, porém ainda não aprovada pela Anvisa para uso no Brasil.	Nova	128-131

Omecamtiv mecarbil é um ativador seletivo da miosina cardíaca e sua ação resulta na ativação e aumento da taxa de hidrólise de ATP, melhorando a contração ventricular em casos de ICFeR. Seu mecanismo de ação é diferente dos tratamentos atuais que bloqueiam a elevada estimulação neuro-hormonal. Os estudos mecanísticos, como o *ATOMIC-AHF (Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure)*¹²⁸ e o *COSMIC-HF (Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure)*,¹²⁹ mostraram que o fármaco melhora a contratilidade, melhorando a fração de ejeção, o volume ejetado e o débito cardíaco, além de outros parâmetros que indicam melhora da função cardíaca. Os estudos mostraram que promove redução dos níveis de NT-proBNP. Identificou-se também elevação dos níveis de troponina, sem alterações clínicas nos estudos realizados. O estudo *ATOMIC-AHF*, entretanto, em pacientes com IC aguda, não documentou redução da dispneia nos pacientes tratados. No ensaio clínico randomizado *GALACTIC-HF*, publicado recentemente, pacientes com ICFeR que receberam omecamtiv mecarbil apresentaram menor risco de desfecho composto por evento de IC (definido como hospitalização ou visitas não planejadas por piora da IC) ou morte cardiovascular do que aqueles que receberam placebo.^{130,131} No entanto, quando avaliados individualmente, não houve diferença nos desfechos secundários de morte por todas as causas, morte cardiovascular, primeira hospitalização por IC ou mudança no escore de qualidade de vida *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

IC: insuficiência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Referências

- O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36(2):159-69.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559-73.
- Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):2010-7.
- Lam CS, Rienstra M, Tay WT, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail.* 2017;5(2):92-8.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60.
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):391-412.
- Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):413-21.
- Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, Verheyen N, Meintzer A, Radhakrishnan AK, et al. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):146-53.
- Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation.* 2017;135(9):825-38.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-9.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37(5):455-62.
- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35.
- Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation.* 2020;141(5):352-61.
- Diretriz Brasileira da Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2018;111(3):436-539.
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10166):61-73.
- Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(13):1468-76.
- AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, the Cardiac Society of Australia and New Zealand, and the Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021 Feb 19. Epub ahead of print.
- Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2019;140(1):16-26.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-94.
- Cornwell CG, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkänen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med.* 1983;75(4):618-23.
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med.* 2008;40(3):232-9.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2018;25(4):215-9.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992;79(7):1817-22.
- Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CV, Andrade TR. Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):71-80.
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2017;135(14):1357-77.
- Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(6):1368-83.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-16.
- Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med.* 2017;65(5):899-911.
- Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1047-57.
- Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10017):453-61.
- Singhal A, Cowie MR. The Role of Wearables in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2020;17(4):125-32.
- Ahmad T, Wilson FP, Desai NR. The Trifecta of Precision Care in Heart Failure: Biology, Biomarkers, and Big Data. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(10):1091-4.

Atualização

34. Choi DJ, Park JJ, Ali T, Lee S. Artificial intelligence for the diagnosis of heart failure. *NPJ Digit Med.* 2020;3:54.
35. Feeny AK, Rickard J, Trulock KM, Patel D, Toro S, Moennich LA, et al. Machine Learning of 12-Lead QRS Waveforms to Identify Cardiac Resynchronization Therapy Patients with Differential Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(7):e008210.
36. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-18.
37. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AldO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias. 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720-75.
38. 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.
39. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):1949-61.
40. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1778-85.
41. Marrouche NF, Kheirikhahan M, Brachmann J. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(5):492.
42. 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.
43. 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 Aug 29;ahead 612 (online ahead print)
44. Willems S, Meyer C, de Bono J, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Cabins, castles, and constant hearts: rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3793-9c.
45. Baran DF, Di Biase E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1466-78.
46. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020).
47. Panjath GS, Krepp J. COVID-19 and Heart Failure: Harsh Reality of Pre-Existing Conditions. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2349-51.
48. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-48.
49. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020;26(5):370.
50. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-8.
51. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, Givertz MM, Lindenfeld J, Jessup M. Considerations for Heart Failure Care During the COVID-19 Pandemic. *JACC Heart Fail.* 2020;8(8):681-91.
52. Gorodeski EZ, Goyal P, Cox ZL, Thibodeau JT, Reay RE, Rasmusson K, et al. Virtual Visits for Care of Patients with Heart Failure in the Era of COVID-19: A Statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2020;26(6):448-56.
53. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, Bourge RC, Bauman JG, Ginn G, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1875-86.
54. Desai AS, Bhimaraj A, Bharmi R, Jermyn R, Bhatt K, Shavelle D, et al. Ambulatory Hemodynamic Monitoring Reduces Heart Failure Hospitalizations in “Real-World” Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(19):2357-65.
55. Schmier JK, Ong KL, Fonarow GC. Cost-Effectiveness of Remote Cardiac Monitoring With the CardioMEMS Heart Failure System. *Clin Cardiol.* 2017;40(7):430-6.
56. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1891-901.
57. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, et al. Lower Rates of Heart Failure and All-Cause Hospitalizations During Pulmonary Artery Pressure-Guided Therapy for Ambulatory Heart Failure: One-Year Outcomes From the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail.* 2020;13(8):e006863.
58. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(1):29-37.
59. Jentzer JC, van Diepen S, Barsness GW, Henry TD, Menon V, Rihal CS, et al. Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(17):2117-28.
60. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, et al. A Standardized and Comprehensive Approach to the Management of Cardiogenic Shock. *JACC Heart Fail.* 2020;8(11):879-91.
61. Garan AR, Kanwar M, Thayer KL, Whitehead E, Zweck E, Hernandez-Montfort J, et al. Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality. *JACC Heart Fail.* 2020;8(11):903-13.
62. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2005;294(13):1664-70.
63. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, et al. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):165-72.
64. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* 2005;294(13):1625-33.
65. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray M, Dinatolo E, Dasseni N, et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;;9(6-7):684-94.
66. Metra M, Dinatolo E, Dasseni N. The New Heart Failure Association Definition of Advanced Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2019;5(1):5-8.
67. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35.

68. Truby LK, Rogers JG. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):523-36.
69. Al-Fares AA, Randhawa VK, Englesakis M, McDonald MA, Nagpal AD, Estep JD, et al. Optimal Strategy and Timing of Left Ventricular Venting During Veno-Arterial Extracorporeal Life Support for Adults in Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(11):e006486.
70. Russo JJ, Aleksova N, Pitcher I, Couture E, Parlow S, Faraz M, et al. Left Ventricular Unloading During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(6):654-62.
71. Piechura LM, Coppolino A, Mody GN, Rinewalt DE, Keshk M, Ogawa M, et al. Left ventricle unloading strategies in ECMO: A single-center experience. *J Card Surg.* 2020;35(7):1514-24.
72. Cevasco M, Takayama H, Ando M, Garan AR, Naka Y, Takeda K. Left ventricular distension and venting strategies for patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* 2019;11(4):1676-83.
73. Pan P, Yan P, Liu D, Wang X, Zhou X, Long Y, et al. Outcomes of VA-ECMO with and without Left Centricular (LV) Decompression Using Intra-Aortic Balloon Pumping (IABP) versus Other LV Decompression Techniques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2020;26:e924009.
74. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, et al. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(6):698-716.
75. Stephens AF, Wanigasekara D, Pellegrino VA, Burrell AJC, Marasco SF, Kaye DM, et al. Comparison of Circulatory Unloading Techniques for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 2020 Oct 14; (online ahead print).
76. Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;202:138-43.
77. Silvetti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):595-604.
78. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, et al. Ambulatory Inotrope Infusions in Advanced Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2018;6(9):757-67.
79. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1128-36.
80. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6.
81. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
82. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
83. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
84. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-48.
85. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7.
86. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
87. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-9.
88. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
89. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57.
90. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
91. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-33.
92. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, et al. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):202-7.
93. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):998-1007.
94. Anger AP, Braunwald E, Morrow DA, DeVore AD, McCague K, Meng X, et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1034-48.
95. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
96. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.
97. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29.
98. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143(4):298-309.
99. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
100. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
101. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
102. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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;393(10166):31-9.
103. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35.

Atualização

104. Hunter HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
105. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904.
106. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68.
107. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3439-42.
108. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-33.
109. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, Dorobantu M, Drozd J, Fabien V, et al. Rationale and design of the AFFIRM-AHF trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing the effect of intravenous ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality in iron-deficient patients admitted for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1651-8.
110. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1-11.
111. McLellan J, Bankhead CR, Oke JL, Hobbs FDR, Taylor CJ, Perera R. Natriuretic peptide-guided treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2020;25(1):33-7.
112. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713-20.
113. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2425-36.
114. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1881-9.
115. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 2009;301(4):383-92.
116. Lainchbury JC, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55(1):53-60.
117. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, Udell JA, Rosamond W, Temte J, et al. Association of Influenza-like Illness Activity With Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4(4):363-9.
118. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, et al. Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):152-8.
119. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Køber L, Claggett B, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(5):575-86.
120. Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, Zwas DR, Keren A. Influenza vaccination and outcome in heart failure. *Am J Cardiol*. 2020;128:134-9.
121. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klindinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(4):e000067.
122. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2715-26.
123. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7-e22.
124. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e373-e407.
125. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8.
126. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, Anstrom KJ, Butler J, Voors AA, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(2):96-104.
127. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93.
128. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M, Filippatos CS, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(12):1444-55.
129. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF, Cleland JG, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10062):2895-903.
130. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail*. 2020;8(4):329-40.
131. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;384(2):105-16.

Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento desta atualização, 2020.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Aguinaldo F. Freitas Jr.	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Insuficiência cardíaca; Servier: Insuficiência cardíaca; Bayer: Anticoagulação.
Andréia Biolo	Nada a ser declarado
Antonio Carlos Pereira Barretto	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: sacubitril valsartana; Astrazeneca: dapagliflozina, succinato de metoprolol, candesartana; Servier: ivabradina.
Antônio José Lagoeiro Jorge	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto.
Bruno Biselli	Nada a ser declarado
Carlos Eduardo Lucena Montenegro	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Astrazeneca: palestras; Novartis: palestras; Servier: palestras; Merck: palestras. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer: Viagem para Congresso; AstraZeneca: Viagem para Simpósio; Novartis: Viagem para Simpósio.
Denilson Campos de Albuquerque	Declaração financeira B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - FAPERJ: Pesquisa Clínica; Boehringer: Participante de Pesquisa Clínica Multicêntrica Internacional.
Dirceu Rodrigues de Almeida	Nada a ser declarado
Edimar Alcides Bocchi	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: ISGLT2; Bayer: ISGLT2, Vericiguat; Boehringer: ISGLT2.
Edval Gomes dos Santos Júnior	Nada a ser declarado
Estêvão Lanna Figueiredo	Declaração financeira B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Dapagliflozina; Boehringer: Empagliflozina; Pfizer: Apixabana; Novartis.
Evandro Tinoco Mesquita	Outros relacionamentos Vínculo empregatício com a indústria farmacêutica, de órteses, próteses, Equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras, assim como se tem Relação vínculo empregatício com operadoras de planos de saúde ou em Auditorias médicas (incluindo meio período) durante o ano para o qual você está declarando: - UnitedHealth Group.

Atualização

Fabiana G. Marcondes-Braga	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Palestras; AstraZeneca: Palestras e Conselho Consultivo; Boehringer: Conselho Consultivo.
Fábio Fernandes	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer: Tafamidis; Alnylan: Patisiran.
Fabio Serra Silveira	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; AstraZeneca: Forxiga; Servier: Procoralan. B - financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Omecantiv mecarbil Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Ache: Hipertensão
Felix José Alvarez Ramires	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Sacubitril/Valsartana; Pfizer: Patisiran; Merck: Vericiquat; Amgen.
Fernando Antibas Atik	Nada a ser declarado
Fernando Bacal	Nada a ser declarado
Flávio de Souza Brito	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; Servier: Procoralan; Merck: Concor.
Germano Emílio Conceição Souza	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Insuficiência Cardíaca; Merck: Insuficiência Cardíaca. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Rivaroxabana; Outros relacionamentos Participação societária de qualquer natureza e qualquer valor economicamente apreciável de empresas na área de saúde, de ensino ou em empresas concorrentes ou fornecedoras da SBC: - Área da saúde: Prestação de serviços PJ médica, área assistencial - Ensino: Empresa de ensino técnico para aulas e cursos na área de saúde
Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro	Nada a ser declarado

Humberto Villacorta	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Insuficiência Cardíaca; Roche: Biomarcadores; Servier: Insuficiência Cardíaca. C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Roche: GDF-15.
Jefferson Luis Vieira	Nada a ser declarado
João David de Souza Neto	Nada a ser declarado
João Manoel Rossi Neto	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Aulas; AstraZeneca: Aulas.
José Albuquerque de Figueiredo Neto	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Insuficiência Cardíaca.
Lídia Ana Zytynski Moura	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; AstraZeneca: Forxiga. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Forxiga.
Livia Adams Goldraich	Nada a ser declarado
Luís Beck-da-Silva	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Insuficiência Cardíaca; AstraZeneca: Insuficiência Cardíaca. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Insuficiência Cardíaca
Luís Eduardo Rohde	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Dapagliflozina; Novartis: Sacubitril-Valsartana; Amgen: Omecamtiv Mecarbil; Merck; Bayer.

Atualização

Luiz Claudio Danzmann	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; AstraZeneca: Forxiga; Servier: Procoralan.
Manoel Fernandes Canesin	Nada a ser declarado
Marcelo Imbroinise Bittencourt	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Geneone - dasa: testes genéticos; Sanofi: Terapia de reposição enzimática; AstraZeneca: Forxiga.
Marcelo Westerlund Montera	Nada a ser declarado
Marcely Gimenes Bonatto	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Sacubitril/Valsartana; AstraZeneca: Forxiga.
Marcus Vinicius Simões	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: entresto; AstraZeneca: Dapagliflozina. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Omecamtiv/Mecarbil; Beringher Ingelheim: Empagliflozina.
Maria da Consolação Vieira Moreira	Nada a ser declarado
Miguel Morita Fernandes-Silva	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Insuficiência Cardíaca C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Omecamtiv/Insuficiência Cardíaca; Beringher Ingelheim: Empagliflozina.
Mônica Samuel Avila	Nada a ser declarado
Mucio Tavares de Oliveira Junior	Declaração financeira B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Torrent do Brasil: Droga em desenvolvimento; Sanofi Pasteur: Vacina para gripe.
Nadine Clausell	Nada a ser declarado
Odilson Marcos Silvestre	Nada a ser declarado

Otávio Rizzi Coelho Filho	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer: Amiloidose cardíaca; Alnylam: Amiloidose cardíaca; AstraZeneca: Insuficiência Cardíaca; Novartis. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer: Amiloidose cardíaca. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Insuficiência Cardíaca; Pfizer: Insuficiência Cardíaca.
Pedro Velloso Schwartzmann	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; Servier: Ivabradina; AstraZeneca: Dapagliflozina; Merck: Sero. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: investigacional; Eidos: AG10. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Rivaroxaban; AstraZeneca: Dapagliflozina.
Reinaldo Bulgarelli Bestetti	Nada a ser declarado
Ricardo Mourilhe-Rocha	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Dapagliflozina; Boehringer: Empagliflozina; Novartis: Sacubitril/Valsartana. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - PROADI/SUS: Telemedicina; Boehringer: Empagliflozina.
Sabrina Bernadez-Pereira	Nada a ser declarado
Salvador Rassi	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; Servier: Procoralan. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; Servier: Procoralan; Boehringer Ingelheim: Jardiance. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Entresto; Servier: Procoralan.

Atualização

Sandriogo Mangini	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Sacubitril/Valsartan; Pfizer: Doenças raras Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer: Doenças raras
Silvia Marinho Martins Alves	Nada a ser declarado
Silvia Moreira Ayub Ferreira	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott: Mitraclip; Novartis: Entresto. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott: Heartmate II e HeartMate 3.
Victor Sarli Issa	Nada a ser declarado



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

Posicionamento sobre Avaliação Pré-participação Cardiológica após a Covid-19: Orientações para Retorno à Prática de Exercícios Físicos e Esportes – 2020

Position Statement on Post-COVID-19 Cardiovascular Preparticipation Screening: Guidance for Returning to Physical Exercise and Sports – 2020

Realização: Grupo de Estudos de Cardiologia do Esporte (GECESP), Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e Esporte (SBMEE)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Coordenadora do Posicionamento: Cléa Simone Sabino de Souza Colombo

Autores do Posicionamento: Cléa Simone Sabino de Souza Colombo,^{1,2,33} Marcelo Bichels Leitão,^{3,9,22} Antônio Carlos Avanza Junior,^{4,5} Serafim Ferreira Borges,⁶⁻⁹ Anderson Donelli da Silveira,^{10,11} Fabrício Braga,¹²⁻¹⁴ Ana Cristina Camarozano,¹⁵ Daniel Arkader Kopiler,^{16,17} José Kawazoe Lazzoli,¹⁸⁻²² Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas,²³ Gabriel Blacher Grossman,^{24,25} Mauricio Milani,²⁶ Mauricio B. Nunes,²⁷ Luiz Eduardo Fonteles Ritt,^{28,29} Carlos Alberto Cyrillo Sella,^{30,31} Nabil Ghorayeb^{32,33}

Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic – Campinas,¹ SP – Brasil

Sportscardio Clínica Cardiológica – Valinhos,² SP – Brasil

CEFIT – Centro de Estudos de Fisiologia do Exercício e Treinamento,³ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Vila Velha,⁴ ES – Brasil

Clínica Centrocor,⁵ Vitória, ES – Brasil

Clube de Regatas do Flamengo,⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro,⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Imagecor Medicina Diagnóstica e do Exercício,⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Conselho Federal de Medicina, Câmara técnica de Medicina Desportiva,⁹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Laboratório de Performance Humana,¹² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Casa de Saúde São José,¹³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Confederação Brasileira de Triathlon,¹⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Paraná,¹⁵ Curitiba, PR – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia (INC),¹⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Confederação Pan-Americana de Medicina do Esporte¹⁷

Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense (UFF),¹⁸ Niterói, RJ – Brasil

Hospital Santa Teresa/ACSC,¹⁹ Petrópolis, RJ – Brasil

Confederação Pan-Americana de Medicina do Esporte (COPAMEDE)²⁰

Federação Internacional de Medicina do Esporte (FIMS)²¹

Comissão de Autorização para Uso Terapêutico (CAUT) da Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem (ABCD)²²

Minascor Centro Médico,²³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,²⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Clínica Cardionuclear,²⁵ Porto Alegre, RS – Brasil

Fitcordis Medicina do Exercício,²⁶ Brasília, DF – Brasil

Hospital Português,²⁷ Salvador, BA – Brasil

Hospital Córdio Pulmonar,²⁸ Salvador, BA – Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,²⁹ Salvador, BA – Brasil

Santa Casa de Santos,³⁰ Santos, SP – Brasil

Universidade Metropolitana de Santos,³¹ Santos, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,³² São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCor),³³ São Paulo, SP – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como: Colombo CSSS, Leitão MB, Avanza Jr. AC, Borges SF, Silveira AD, Braga F, et al. Posicionamento sobre Avaliação Pré-participação Cardiológica após a Covid-19: Orientações para Retorno à Prática de Exercícios Físicos e Esportes – 2020. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(6):1213-1226

Nota: Estes posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210368>

Posicionamento sobre Avaliação Pré-participação Cardiológica após a Covid-19: Orientações para Retorno à Prática de Exercícios Físicos e Esportes – 2020

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2020.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Ana Cristina Camarozano	Nada a ser declarado
Anderson Donelli da Silveira	Nada a ser declarado
Antônio Carlos Avanza Junior	Nada a ser declarado
Carlos Alberto Cyrillo Sellera	Nada a ser declarado
Cléa Simone Sabino de Souza Colombo	Nada a ser declarado
Daniel Arkader Kopiler	Nada a ser declarado
Fabício Braga	Nada a ser declarado
Gabriel Blacher Grossman	Nada a ser declarado
José Kawazoe Lazzoli	Nada a ser declarado
Luiz Eduardo Fonteles Ritt	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer: Amiloidose Outros relacionamentos Possui qualquer outro interesse (financeiro ou a qualquer outro título) que deva ser declarado tendo em vista o cargo ocupado na sbc, ainda que não expressamente elencado anteriormente: - Consultor em projeto de pesquisa junto ao Cimatec, da empresa MDI Medical
Marcelo Bichels Leitão	Nada a ser declarado
Mauricio B. Nunes	Nada a ser declarado
Mauricio Milani	Nada a ser declarado
Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas	Nada a ser declarado
Serafim Ferreira Borges	Nada a ser declarado
Nabil Ghorayeb	Nada a ser declarado

Sumário

1. Introdução	1215
2. Atividade Física e Pandemia	1215
3. COVID-19	1216
3.1. COVID-19 e o Coração	1216
4. Avaliação Pré-participação Esportiva (APP)	1216
4.1. Exames Complementares	1219
4.1.1. ECG	1219
4.1.2. Troponina T Ultrassensível	1219
4.1.3. Teste Ergométrico	1220
4.1.4. Teste Cardiopulmonar	1220
4.1.5. Holter 24h	1220
4.1.6. Ecodopplercardiograma	1220
4.1.7. Ressonância Magnética Cardíaca	1221
5. Recomendações para APP em Esportistas Recreativos	1221
5.1. Grupo com Quadro Clínico Leve ou Assintomáticos	1221
5.2. Grupo com Quadro Clínico Moderado	1221
5.3. Grupo com Quadro Clínico Grave	1221
6. Recomendações para APP em Esportistas Competitivos e Atletas	1222
6.1. Grupo com Quadro Clínico Leve ou Assintomático	1223
6.2. Grupo com Quadro Clínico Moderado	1223
6.3. Grupo com Quadro Clínico Grave	1223
7. Conclusão	1224
Referências	1225

1. Introdução

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto da doença (COVID-19) causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) representava uma “Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional” – o mais alto nível de alerta da organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Comparado com o SARS-CoV que causou um surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2003, o SARS-CoV-2 tem capacidade de transmissão mais alta. O rápido aumento de casos confirmados tornou a prevenção e o controle da COVID-19 extremamente importantes. O Ministério da Saúde recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 no Brasil no dia 26 de fevereiro de 2020 e, em 11 de março de 2020, a doença foi caracterizada pela OMS como uma pandemia, o que trouxe uma necessidade emergencial de se buscar conhecimento, visando soluções o mais rápido possível, tanto para o tratamento quanto para a sua prevenção.¹

A pandemia levou a medidas preventivas e restritivas em todo o mundo, e que foram diferentes nos países e continentes, dependendo da evolução da doença em cada região. Com o declínio das taxas de infecção, restrições menos rigorosas estão sendo implementadas para a prática de esportes e exercícios.

A COVID-19 tem sido associada a um número significativo de complicações cardiovasculares, atingindo cerca de 16% dos pacientes.² No entanto, ainda não existem dados a longo prazo, muito menos em indivíduos ativos e atletas competitivos. Com base no conhecimento estabelecido sobre as miocardites

virais em geral, é sabido que podem existir sequelas que afetam desde o desempenho físico desses indivíduos até a maior ocorrência de morte súbita (MS) durante o exercício, pois representam um substrato arritmogênico no miocárdio.³

O objetivo deste posicionamento consiste em alertar para o risco de comprometimento cardíaco e suas possíveis sequelas na COVID-19 e orientar sobre a necessidade de avaliação cardiológica após a doença antes do retorno à prática esportiva, propondo estratégias para a prevenção de MS através de uma avaliação pré-participação (APP) cardiológica direcionada.

2. Atividade Física e Pandemia

Frente à inexistência de tratamentos eficazes na eventualidade de uma infecção pelo SARS-CoV-2, a obtenção de medidas que reduzam o risco de contaminação é fundamental. Neste segmento, encontram-se as práticas amplamente difundidas de isolamento social, distanciamento, etiqueta respiratória, uso de máscaras e higienização frequente das mãos.

Contudo, busca-se identificar intervenções que melhorem a saúde da população, possibilitando uma diminuição do risco de infecção ou resposta clínica mais eficiente, de forma que o indivíduo apresente quadro clínico leve e com boa evolução, caso seja infectado pelo novo coronavírus. Modificações alimentares e suplementações com vitaminas estão entre as estratégias propostas. Entretanto, não há evidências consistentes em favor de qualquer uma dessas propostas profiláticas até o momento.⁴

Por ser uma doença nova, ainda não há dados disponíveis sobre como o exercício físico regular pode afetar a evolução da COVID-19.

Por outro lado, os benefícios da atividade física para a saúde estão bem estabelecidos. Indivíduos que fazem exercícios regulares, de modo geral, apresentam proteção contra viroses, com redução da incidência de infecções de vias aéreas superiores e melhor evolução clínica, com menos complicações.⁵ Essas evidências são documentadas em tipos distintos de infecções virais, inclusive em algumas causadas por rinovírus e alguns tipos de coronavírus.⁶ A prática regular de exercícios físicos em intensidade leve a moderada melhora a imunidade e pode colaborar como fator potencial para maior resistência a contrair a COVID-19 e a ter uma evolução mais favorável em uma eventual infecção.^{7,8}

Dentre os benefícios mais importantes do exercício regular está a redução do risco cardiovascular através de diversos mecanismos, como redução da pressão arterial, dos níveis de lipídios sanguíneos, da glicemia, de marcadores inflamatórios e hemostáticos.⁹ A presença de doenças cardiovasculares e metabólicas está associada à maior mortalidade em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Outro fator relevante é a obesidade, que tem sido descrita como fator de risco importante para a gravidade da evolução da COVID-19, principalmente nos mais jovens. Estudos demonstram que os pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m² evoluem mais frequentemente para ventilação mecânica invasiva, podendo ser um fator associado ao maior risco de óbito.¹⁰⁻¹³

Posicionamento

O período de quarentena, com a imposição do confinamento das pessoas, tem ocasionado aumento da compulsão alimentar e do sedentarismo, contribuindo para o aumento da obesidade e para o descontrole de doenças como hipertensão e diabetes melito.

Outro aspecto que tem sido documentado desde o início da pandemia da COVID-19 é o aumento na incidência de distúrbios psicológicos em decorrência do confinamento doméstico. Foram reportadas elevadas taxas de ansiedade e depressão em indivíduos mantidos em quarentena devido à pandemia, e tem se discutido um possível aumento de suicídios.^{14,15} Assim como para a obesidade, também há dados consistentes na literatura documentando os efeitos da atividade física regular na redução de depressão, ansiedade e outros distúrbios da saúde mental.¹⁶

Portanto, é necessário buscar continuamente a otimização no tratamento dessas doenças, e o exercício físico tem papel essencial nesse controle. Dessa maneira, recomenda-se adotar e manter um estilo de vida ativo com o objetivo de melhorar a saúde e bem-estar em diversos aspectos, incluindo redução de risco cardiovascular, metabólico e melhor equilíbrio mental.

Apesar das restrições impostas pelo risco de contaminação pelo coronavírus, primordialmente, devemos estimular os indivíduos a se manterem fisicamente ativos, seja em exercícios em casa ou ao ar livre, respeitando as normas de higiene e distanciamento locais.

3. COVID-19

Os indivíduos acometidos pela COVID-19 apresentam sintomatologia muito variável, sendo que a maioria desenvolve quadro clínico leve a moderado, geralmente com sintomas gripais como tosse seca, dor de garganta, cefaleia e febre, tendo sido descritos também diarreia, *rash* cutâneo, perda de olfato e paladar. Uma proporção pequena dos doentes evolui com quadro mais grave, podendo apresentar falta de ar, dor torácica e perda de movimentos, necessitando hospitalização e suporte intensivo.¹⁷

A progressão da doença ao longo do tempo é dividida em três fases patológicas: uma fase inicial de infecção, uma fase pulmonar e uma grave fase de hiperinflamação. A fase inicial da infecção é caracterizada por infiltração e replicação viral. A doença progride para a fase pulmonar, caracterizada por comprometimento respiratório e alteração em exames de imagem pulmonar. A resposta inflamatória exagerada, impulsionada pela imunidade do hospedeiro, define a fase de hiperinflamação. Marcadores inflamatórios estão elevados neste estágio, e danos nos órgãos secundários se tornam aparentes.^{18,19}

Embora as manifestações clínicas da COVID-19 sejam dominadas por sintomas respiratórios, alguns pacientes apresentam comprometimento cardiovascular grave.²⁰ Além disso, alguns pacientes com doenças cardiovasculares (DCV) subjacentes podem ter aumento do risco de morte.²¹ Portanto, entender os danos causados pelo SARS-CoV-2 no sistema cardiovascular e os mecanismos subjacentes são da maior importância para que o tratamento desses pacientes possa ser oportuno e efetivo, com redução da mortalidade e de complicações tardias.

3.1. COVID-19 e Coração

Com base em dados de países como a China, onde a pandemia se originou, e de outros países com grande número de casos de COVID-19, como os EUA e a Itália, bem como metanálise sobre a doença, a lesão cardíaca parece ser uma característica proeminente da doença, ocorrendo em 20% a 30% dos pacientes hospitalizados e contribuindo para até 40% das mortes.²² Foram descritas complicações cardiovasculares, como lesão miocárdica (20% dos casos), arritmias (16%), miocardite (10%), além de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e choque (até 5% dos casos).^{23,24} Em um estudo que avaliou 138 pacientes internados por COVID-19, 16,7% desenvolveram arritmia e 7,2% apresentaram lesão cardíaca aguda (anormalidades eletrocardiográficas ou ecocardiográficas), sendo que quase 12% dos pacientes sem DCV conhecida previamente apresentaram níveis elevados de troponina T ultrasensível (Tnt) ou parada cardíaca durante a hospitalização.^{25,26} Notavelmente, a Tnt foi superior ao percentil 99, limite de referência em 46% dos não sobreviventes, em oposição a 1% dos sobreviventes.²⁷ Seu aumento associou-se com outros biomarcadores inflamatórios (dímero D, ferritina, interleucina-6, lactato desidrogenase), aumentando a possibilidade de que isso reflita uma “tempestade de citocinas” ou linfocitose hemofagocítica secundária, mais do que lesão miocárdica isolada.²⁷ Não se sabe se esse fenômeno é a principal causa de miocardite fulminante, se a resposta é puramente relacionada com inflamação, autoimunidade ou combinação de ambos, como observado em outros tipos de miocardite viral.²⁸

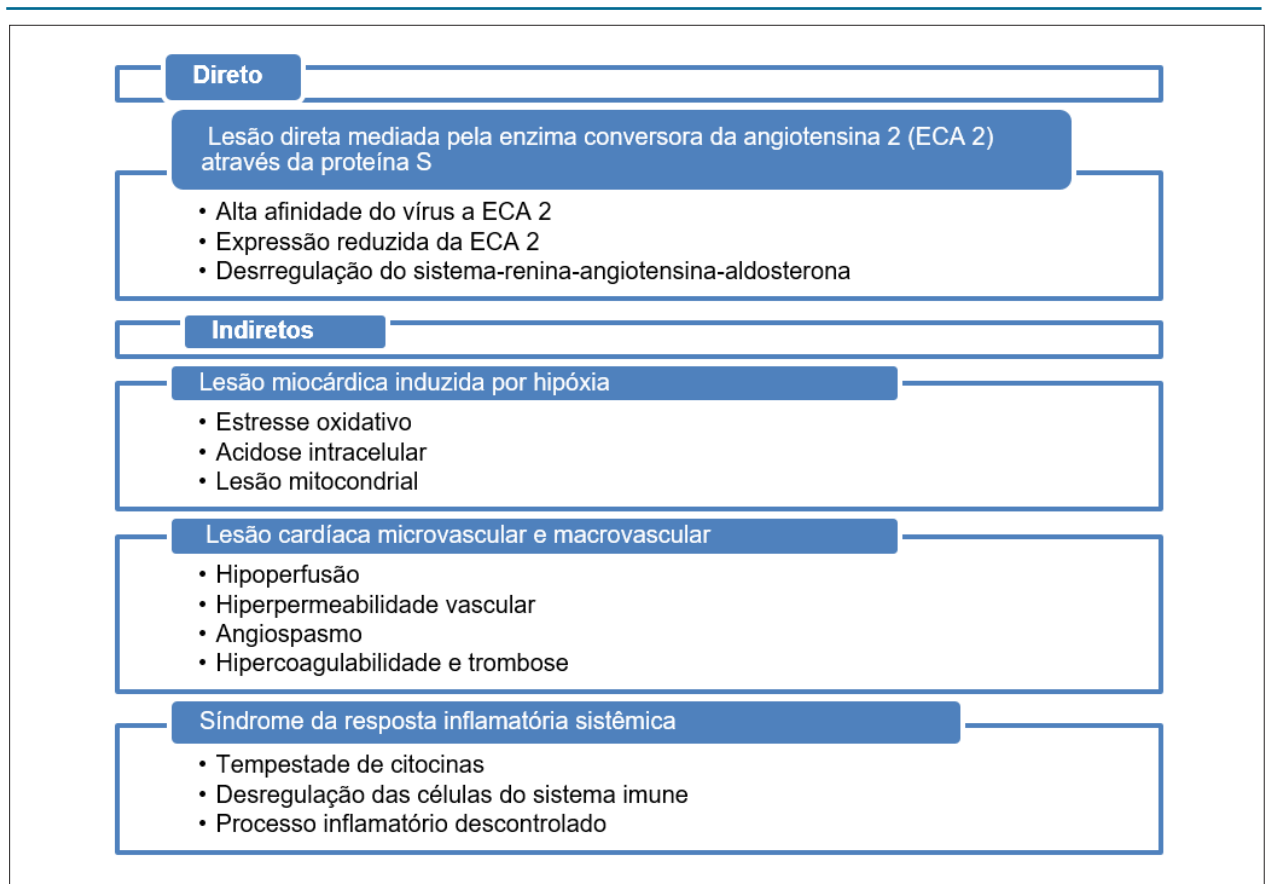
Por outro lado, há relatos de pacientes que apresentam sintomas cardíacos predominantes que sugerem um padrão diferente, como cardiomiopatia por estresse e síndrome coronariana aguda, em que a fisiopatologia não está clara, mas que pode estar relacionada a um estado pró-trombótico associado à doença, como em indivíduos que apresentaram embolia pulmonar e acidente vascular cerebral (AVC).^{15,24,29-31} A fisiopatologia exata nos quadros graves de COVID-19 ainda é obscura e acredita-se que a lesão cardíaca pode resultar por mecanismos diretos ou indiretos (Quadro 1).^{21,29,32}

O envolvimento do coração com outras apresentações, tais como choque cardiogênico e insuficiência cardíaca, provavelmente teria o mesmo mecanismo fisiopatológico implicado.

4. Avaliação Pré-participação Esportiva

A APP cardiológica é a principal ferramenta para a prevenção de MS no esporte. A Diretriz em Cardiologia do Esporte e Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade de Medicina do Exercício e Esporte recomenda que todo indivíduo passe por uma avaliação médica antes de iniciar a prática de exercícios.³³ Considerando-se que a maioria das pessoas parou ou reduziu seu treinamento físico durante a pandemia, é recomendável que, antes de retomá-lo, sejam submetidas à nova APP.

É de conhecimento geral que exercícios vigorosos podem levar à MS em indivíduos considerados suscetíveis, ou seja, que apresentam doença cardíaca subjacente geralmente não diagnosticada.³⁴ Habitualmente, a APP tem o objetivo de



Quadro 1 – Mecanismos propostos para lesão cardíaca na COVID-19.

identificar estes indivíduos, buscando as chamadas doenças cardiovasculares genéticas, relativamente incomuns, mas que representam as principais causas de MS no esporte, como cardiomiopatia hipertrófica, displasia arritmogênica ventricular, origem anômala de coronárias, aneurisma de aorta relacionado com síndrome de Marfan, síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, entre outras. Entre as doenças adquiridas que podem levar à MS, destacam-se a doença arterial coronariana obstrutiva e a miocardite, esta principalmente em jovens. No contexto atual, atenção especial deve ser dada à possibilidade de agressão ao miocárdio e pericárdio pelo SARS-CoV-2. Como a COVID-19 é uma nova doença e o conhecimento a seu respeito ainda é limitado, deve ser feita uma avaliação criteriosa com o objetivo de afastar a presença e/ou seqüela de miopericardite, mesmo nos indivíduos assintomáticos que testaram positivo.

Sendo assim, recomendamos que todos aqueles que tiveram COVID-19, assintomáticos ou não, passem por avaliação médica, preferencialmente cardiológica, incluindo pelo menos anamnese, exame físico e ECG de repouso de 12 derivações. Como o maior risco de MS está relacionado com maior intensidade do exercício, as recomendações de exames complementares na APP são diferentes conforme a prática esportiva. Neste documento, fizemos uma subdivisão do grupo chamado “esportista” em recreativos e competitivos, pois consideramos que há um número crescente de indivíduos

que competem de forma amadora e sem vínculo profissional, mas que estão expostos a alto volume e intensidade de treino, aproximando-se dos chamados “atletas”. A definição desses grupos e de alguns conceitos importantes para sua compreensão encontram-se nos Quadros 2 e 3.^{33,35}

Da mesma maneira, a indicação dos exames também pode variar de acordo com a gravidade do quadro clínico da doença. De acordo com a classificação atual proposta na literatura para os estágios da COVID-19, os doentes podem ser divididos em quadro clínico leve, moderado e grave, conforme o histórico apresentado (Figura 1).³⁶

Devido à escassez de informações sobre a COVID-19 em crianças e adolescentes, e por apresentarem características diferentes, este documento não abordará esse grupo, sendo as recomendações sugeridas voltadas para a população em idade adulta.

Como critério de testagem positiva para a COVID-19, consideramos a existência prévia de exame de RT-PCR (identificação do RNA do vírus) associado a sintomas suspeitos ou de sorologia (identificação de IgG) positivos para SARS-CoV-2.³⁷ Ainda não está bem estabelecido o significado da manutenção de exame de RT-PCR positivo em indivíduos assintomáticos após a resolução do quadro clínico. Dados recentes demonstraram que alguns indivíduos podem apresentar resquícios do RNA do SARS-CoV-2 até 12 semanas

Posicionamento

ATIVIDADE FÍSICA

- Ato que permita uma contração muscular, partindo do repouso e produzindo gasto energético

EXERCÍCIO FÍSICO

- Atividade planejada com ciclos de aumento de intensidade e volume, com vistas a ganho de performance

ESPORTE

- Prática de exercícios que envolve regras básicas, podendo ser de lazer ou com finalidade competitiva

Quadro 2 – Conceitos de movimento. Fonte: Pescatello L et al.³⁵

ESPORTISTA RECREATIVO

- Praticam exercícios e esportes de maneira regular, de leve a moderada intensidade, sem participar de eventos competitivos

ESPORTISTA COMPETITIVO

- Praticam exercícios e esportes de maneira regular, frequentemente em alta intensidade, competindo eventualmente, porém sem vínculo profissional com o esporte

ATLETA

- Participam de uma equipe organizada ou de um esporte individual que exige treinamento sistemático ou competição regular, com vínculo profissional por meio de clubes e/ou patrocinadores de qualquer natureza. A característica fundamental dos atletas é a tendência a estímulos e treinamento de altíssima intensidade, na busca de superação de seus próprios limites e de recordes, sob estresse físico e psíquico intenso.

Quadro 3 – Definição dos grupos de praticantes de atividades físicas e esportes. Modificado de: Ghorayeb N et al.³³

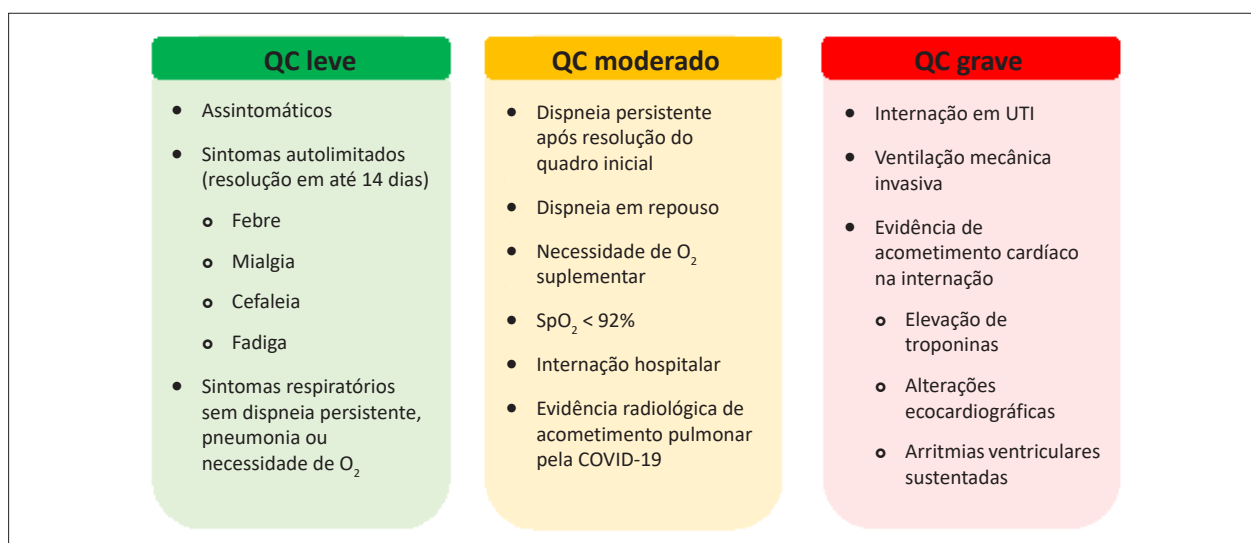


Figura 1 – Definição de indivíduos com quadro clínico (QC) leve, moderado e grave de COVID-19. Adaptado de: Siddiqi HK & Mehra MR.³⁶

após o quadro infeccioso, porém sem replicação viral, não apresentando potencial de infecção.³⁸ Sendo assim, não há indicação para se repetir o exame de RT-PCR após 3 a 4 dias da resolução dos sintomas, não sendo necessária a documentação de RT-PCR negativa para o término da quarentena, nem para o retorno à prática esportiva, sendo o critério de liberação baseado em dados clínicos.

Deve-se ressaltar que indivíduos em fase aguda da doença e/ou sintomáticos não podem reiniciar a prática de atividades físicas. Portanto, a APP deve ser realizada, no mínimo, após 14 dias do diagnóstico nos assintomáticos, ou 14 dias após a resolução do quadro clínico naqueles sintomáticos.

4.1. Exames Complementares

4.1.1. Eletrocardiograma de 12 Derivações

O ECG de 12 derivações em repouso é recomendado na APP de esportistas e atletas em nossa Diretriz Brasileira de Cardiologia do Esporte, com o objetivo de identificar possíveis alterações que se correlacionem às doenças incipientes previamente citadas como causas mais comuns de MS.³⁹ Particularmente nos indivíduos após a COVID-19, devemos estar atentos às alterações que podem estar relacionadas com pericardite ou miocardite. As mais comuns são:

- Alterações do segmento ST (geralmente depressão do segmento ST);
- Inversão da onda T;
- Distúrbios da condução, principalmente bloqueio completo do ramo esquerdo e bloqueio atrioventricular avançado;
- Arritmias supraventriculares e ventriculares complexas.⁴⁰

Um estudo italiano em pacientes hospitalizados por COVID-19 associada à pneumonia demonstrou que 26% deles apresentaram novas alterações eletrocardiográficas até

51 dias (média de 20 a 30 dias) após o início dos sintomas, quando comparadas com o ECG de admissão. Os achados mais frequentes foram síndrome braditaquicardia (2%), fibrilação atrial (6%) e alterações ST persistentes (14%), sendo que em 38% desses pacientes foram identificados níveis alterados de Tnt associado. As alterações não se correlacionaram com a gravidade do quadro pulmonar, aparecendo às vezes na véspera da alta hospitalar e após novo teste de RT-PCR negativo.⁴¹

É importante ressaltar que indivíduos bem treinados e atletas geralmente apresentam um padrão eletrocardiográfico diferente da população geral, devido às adaptações fisiológicas cardíacas secundárias ao exercício. Portanto, a sua interpretação deve seguir as atuais “Recomendações internacionais para interpretação do ECG do atleta”, e ser preferencialmente realizada por cardiologista com experiência na área de esporte ou médico do esporte com experiência em cardiologia.⁴² Além disso, é de extrema utilidade a comparação do ECG pós-COVID-19 com um ECG anterior do esportista ou atleta, devendo ser considerado suspeito e passível de investigação adicional o surgimento de quaisquer novas alterações.

4.1.2. Troponina T Ultrassensível

A troponina T ultrassensível (Tnt) é um importante marcador de lesão miocárdica, sendo a sua dosagem utilizada para auxílio diagnóstico em determinadas cardiopatias. A associação de elevação de seus níveis com alterações sugestivas de miocardite na ressonância magnética cardíaca (RMC) já está bem estabelecida e é há muito tempo conhecida. Apesar de a Tnt elevada durante a internação de pacientes com COVID-19 ter se mostrado um importante marcador prognóstico, ainda não temos uma correlação direta estabelecida entre esses dois achados nessa doença.⁴³⁻⁴⁶

Dados iniciais sobre pacientes em fase subaguda de COVID-19 com alterações compatíveis com miocardite na

Posicionamento

RMC demonstraram elevação significativa dos níveis de Tnt ($>9,3\text{pg/mL}$), mas é interessante observar que 71% dos pacientes recuperados de COVID-19 apresentaram níveis de Tnt “detectável” ($>3,0\text{pg/mL}$).⁴⁷ Até o presente momento, esta é a melhor informação que se tem de uma eventual associação de Tnt elevada com miocardite na COVID-19.

Sendo assim, consideramos que a dosagem ambulatorial de Tnt também na fase subaguda da doença pode ser uma ferramenta importante não só na estratificação de risco, como no rastreio de pacientes que deverão realizar RMC para melhor investigação diagnóstica.

4.1.3. Teste Ergométrico

A realização do teste ergométrico (TE) tem várias indicações no âmbito da prática esportiva, desde avaliação da capacidade funcional (CF) até a identificação precoce de doenças cardiovasculares, arritmias e prognóstico. Nos esportistas após COVID-19, destaca-se a importância da presença de alterações do segmento ST e de arritmias durante ou após o esforço, bem como a quantificação da CF atingida. Entretanto, no caso da CF, o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) seria preferencial para uma avaliação mais precisa. Do mesmo modo que no ECG de repouso, a comparação com exames anteriores do mesmo paciente é de grande importância na interpretação dos achados do TE.

4.1.4. Teste Cardiopulmonar

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é o padrão-ouro na avaliação da capacidade funcional máxima pela medida direta do consumo de oxigênio. Apresenta vantagens importantes em relação ao TE convencional por realizar medida mais acurada da CF, fornecer medidas prognósticas de eficiência ventilatória, auxiliar no diagnóstico diferencial da dispneia e conter critérios objetivos de maximalidade.⁴⁸ O TCPE, em muitos casos, é capaz de esclarecer o mecanismo fisiopatológico principal da limitação ao exercício, auxiliando no diagnóstico e na conduta terapêutica apropriada. É um exame importante na diferenciação da gênese da dispneia sugerindo limitação pulmonar, cardiovascular ou por descondicionamento físico, conforme seus resultados.

Pouco se sabe sobre o papel do TCPE em pacientes pós-infecção pelo novo coronavírus. Até o momento, não dispomos de estudos em pacientes pós-COVID-19 publicados. Em um estudo realizado em pacientes com SARS, de amostra pequena, 75% dos indivíduos apresentavam exame alterado, 43% por descondicionamento, 19% por limitação cardiovascular e 6% por limitação pulmonar.⁴⁹

Muitos atletas estão retornando às suas atividades e estarão eventualmente menos condicionados. No atual contexto, em que há a possibilidade de atletas que contraíram a COVID-19, mesmo em sua forma leve, apresentarem complicações cardiorrespiratórias tardias, a disponibilidade de um método que ajude a diferenciar baixo condicionamento de ineficiência cardiorrespiratória pode auxiliar na tomada de conduta desses atletas.

O TCPE fornece diversas informações sobre a eficiência ventilatória, sendo que a mais utilizada em pacientes com

ICC é a inclinação da razão entre a ventilação e a produção de CO_2 ($\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$).^{50,51} Existem trabalhos mostrando que o $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$ em atletas não se modifica, mesmo quando há variações significativas na CF máxima.^{52,53}

Por seu potencial papel prognóstico adicional, pela possibilidade de auxílio no diagnóstico diferencial de dispneia e pela disponibilização de informações de eficiência ventilatória independentes da CF máxima, recomendamos o TCPE, quando disponível, para todos os indivíduos pós COVID-19 com dispneia a esclarecer, formas moderadas ou graves da doença e para todos os atletas competitivos.

4.1.5. Holter 24h

O exame de holter 24h é útil na identificação de arritmias, sintomáticas ou não, e estará indicado em casos específicos quando há suspeita de lesão miocárdica com sequelas. A presença de arritmias é um dos critérios de avaliação prognóstica e de elegibilidade para retorno à prática esportiva em pacientes com diagnóstico de miocardite.⁵⁴

4.1.6. Ecodopplercardiograma

A realização do ecodopplercardiograma (ECO) é de grande utilidade na prática esportiva, por avaliar dados a respeito da fisiologia adaptativa do coração do atleta. Sua indicação está na identificação de alterações estruturais cardíacas que muitas vezes são responsáveis por MS nesses indivíduos. Por isso, a aplicação do ECO na triagem de atletas de alta performance é de grande importância para prevenir desfechos trágicos, uma vez que o método tem alta sensibilidade e especificidade em identificar essas alterações.⁵⁵

O protocolo de APP da Sociedade Europeia de Cardiologia enfatiza três pontos principais: a história pessoal e familiar, o exame clínico e o ECG.⁵⁶ No entanto, algumas doenças estruturais como cardiomiopatia incipiente e origem anômala de artérias coronárias podem passar despercebidas ao exame clínico e ao eletrocardiograma, mas seriam identificadas ao ECO. É fundamental o conhecimento das características e dos valores de normalidade das medidas realizadas no ECO de atletas, que diferem da população geral, para uma interpretação adequada do exame.⁵⁷

Particularmente, nos indivíduos após a COVID-19, devemos estar atentos às alterações cardíacas sugestivas de miopericardite. Essas alterações podem estar presentes mais frequentemente nos indivíduos que cursam com as formas moderadas ou graves da doença, mas, eventualmente, também naqueles que cursam com a forma leve e apresentam sintomas como dor torácica e palpitação ou sinais de dispneia e intolerância ao esforço. Nesses casos, o ECO torna-se fundamental antes do retorno ao exercício, para avaliar função cardíaca e possíveis alterações residuais.⁵⁸ Se houver a possibilidade de comparação com ECO prévio, qualquer nova alteração deve ser considerada anormal. Entretanto, alterações na contratilidade global ou segmentar do ventrículo esquerdo (VE) ou ventrículo direito (VD) (fração de ejeção [FEVE] $\leq 50\%$ ou TAPSE $\leq 17\text{mm}$), dilatação de câmaras cardíacas, presença de trombos cavitários e derrame pericárdico são achados que podem estar relacionados com miopericardite.^{57,59}

Além disso, a avaliação cardíaca através de novas tecnologias oferecidas pelo ECO, como o *strain* bidimensional (ou *speckle tracking*) longitudinal, que é um marcador sensível de deformidade miocárdica capaz de avaliar a contratilidade de modo objetivo, quantitativo e precoce, demonstra um padrão de alteração contrátil predominantemente basal do VE afetado por miocardite pós-COVID-19, diferentemente da miocardite convencional; o *strain* bidimensional longitudinal do VD demonstrou ser capaz de prever maior mortalidade nos indivíduos acometidos pela COVID-19, estratificando aqueles de maior risco e de menor sobrevida, quando o *strain* do VD torna-se $\leq 20,5\%$, sendo esta uma análise que também é importante ser realizada e pode ser de grande auxílio, quando disponível.^{60,61} O ótimo valor de *cut-off* na análise funcional do VD foi de -23% , com sensibilidade de $94,4\%$ e especificidade de $64,7\%$, sendo um parâmetro superior ao TAPSE no valor prognóstico.⁵⁶ Por fim, o ECO deve checar se há dilatação do VD, especialmente ao “corte” apical de quatro câmaras, considerando o diâmetro diastólico basal do VD maior que 41 mm , ou se a relação diâmetro VD/VE está $\geq 0,9$. A hipocinesia/acinesia da parede livre do VD e a regurgitação tricúspide são mais prevalentes na vigência de dilatação desta câmara, e esses achados estão presentes em um terço dos pacientes mecanicamente ventilados ou naqueles com tromboembolismo pulmonar. O mecanismo de dilatação do VD ainda não está completamente esclarecido e parece ser multifatorial, incluindo evento trombótico, hipoxemia, vasoconstrição e dano viral direto, mas a presença de dilatação do VD está fortemente associada com mortalidade hospitalar.⁶²

4.1.7. Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC tem se destacado como um método importante de avaliação de lesão miocárdica. A associação das técnicas de mapeamento T1 e T2 e de investigação de realce tardio após a injeção de gadolínio propicia a identificação de sinais de edema, inflamação e fibrose miocárdica, bem como a diferenciação entre etiologia isquêmica ou não. Em pacientes com suspeita de miocardite, é considerada o padrão-ouro para diagnóstico não invasivo.⁶³

Apesar de percentual significativo dos pacientes hospitalizados com COVID-19 ter apresentado elevação dos níveis de Tnt, a utilização de RMC para investigação de miocardite na fase aguda foi restrita devido ao risco de contaminação de *staff*. Entretanto, dados iniciais com RMC após a recuperação clínica dos pacientes sugerem que a lesão miocárdica pode persistir fora da fase aguda e independente da gravidade da manifestação clínica da doença na fase aguda.

Um estudo alemão realizou RMC em 100 indivíduos com pelo menos 15 dias de resolução dos sintomas de COVID-19 (média de 71 dias) e RT-PCR negativo, e observou que 78% dos pacientes apresentaram achados anormais, 71% tinham níveis de Tnt detectável e 5% com elevação significativa (acima do percentil 99). Entre os pacientes estudados, apenas 33% haviam necessitado de internação hospitalar, sendo que 18% foram assintomáticos.⁴⁷

Desta forma, acreditamos que a RMC tenha papel importante na investigação complementar durante a APP de determinados esportistas e atletas. Entretanto, devemos

considerar que ainda é um exame de acesso limitado e de alto custo, nem sempre acessível a nossa população.

As situações em que sugerimos a realização da RMC em indivíduos após a fase aguda da COVID-19 estão descritas no Quadro 4.

5. Recomendações para APP em Esportistas Recreativos

A APP é fundamental para segurança dos indivíduos que praticam exercícios. Os esportistas recreativos correspondem a um percentual significativo da população e pertencem às mais diversas faixas etárias. Com essa nova realidade que vivemos, é necessária uma adaptação da APP aos esportistas contaminados com COVID-19.

5.1. Grupo com Quadro Clínico Leve ou Assintomático

Os indivíduos que apresentaram quadro clínico leve, após permanecerem 14 dias assintomáticos, devem passar por uma avaliação médica com anamnese, exame físico e ECG, devendo ser considerada a possibilidade de realização de dosagem de Tnt. Com base nas informações que temos até o momento, devemos assumir que a presença de qualquer nível detectável de Tnt é um achado anormal, que pode estar associado a uma lesão miopericárdica tardia, identificada fora da fase aguda da doença.

Se a avaliação for normal, pelo menos após 14 dias de resolução dos sintomas, esses indivíduos estão liberados para reiniciar atividades físicas leves, com progressão gradual de intensidade e treinamento.

Caso seja detectada alguma alteração, deve-se progredir na investigação, seguindo a sequência sugerida para quadro clínico moderado.

5.2. Grupo com Quadro Clínico Moderado

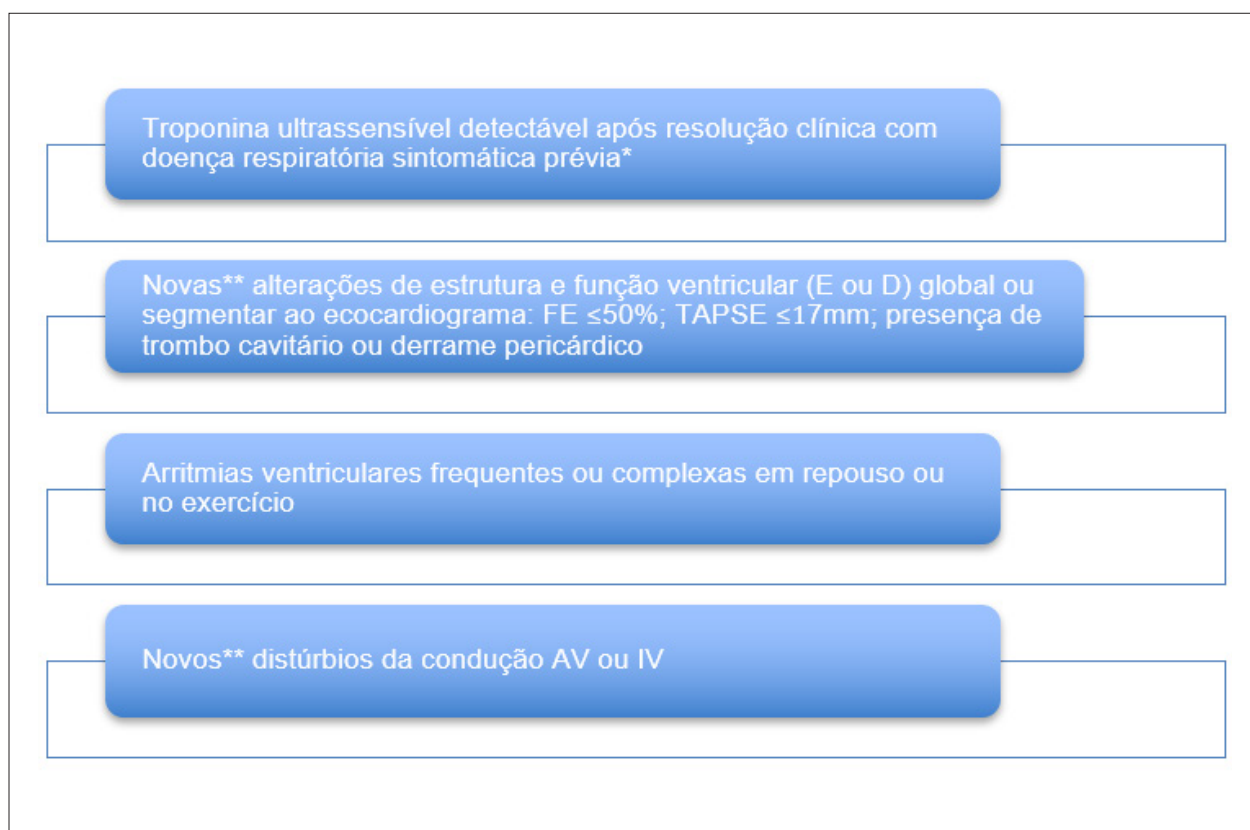
Os indivíduos que apresentaram quadro clínico moderado devem realizar, após pelo menos 14 dias da resolução da doença, além da anamnese, exame físico e ECG, ECO, Tnt e TE ou TCPE, se disponível. Preferencialmente, o ECO deve ser realizado primeiro, pois, caso haja sinais de disfunção ventricular ou pericardite, o esforço máximo estaria contraindicado no momento. Se os exames forem normais, as atividades físicas podem ser retomadas de forma gradual, com monitoramento dos sintomas. Como a evolução da COVID-19 ainda não é bem conhecida, e aparentemente algumas alterações no coração podem ocorrer de forma tardia ou até mesmo se perpetuar, sugerimos uma reavaliação médica em 60 dias.

Caso apareçam anormalidades, deve-se prosseguir a investigação com RMC e, havendo sinais sugestivos de miocardite, realização de holter de 24h e demais exames necessários, conforme as diretrizes para orientação em casos de miocardite.⁵⁴

5.3. Grupo com Quadro Clínico Grave

Os indivíduos que tiveram quadro clínico grave de COVID-19 devem realizar protocolo semelhante aos de quadro clínico moderado; no entanto, é importante considerar a

Posicionamento



Quadro 4 – Situações em que há recomendação de realização de ressonância magnética cardíaca.

* Que não possam ser atribuídos a outras causas; **Associados ao início das doenças ou que não haja certeza da sua presença antes da COVID-19. AV: atrioventricular; D: direito; E: esquerdo; FE: fração de ejeção; IV: intraventricular; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide.

realização de RMC mesmo se todos os exames forem normais. Há descrição de casos que não apresentam alterações ao ECG ou ECO, mas apresentaram áreas de realce tardio na RMC quando submetidos à investigação adicional, especialmente naqueles que cursaram com quadro clínico grave da doença, em que o acometimento cardíaco é relativamente frequente. Se houver alteração nos exames, devem seguir com investigação conforme orientação nas diretrizes de miocardite, incluindo holter de 24h, com retorno à prática esportiva conforme os critérios específicos de elegibilidade. O mesmo valendo quando for identificada alguma arritmia na avaliação inicial ou na prova funcional.

No final da avaliação, se estiver tudo normal, deve-se aguardar duas semanas sem sintomas para reiniciar atividades físicas, monitorando reaparecimento de sintomas após o retorno. Neste grupo, pode haver a necessidade de retorno mais gradativo e até reabilitação cardíaca, dependendo do grau de comprometimento cardíaco na fase aguda e suas possíveis sequelas (Figura 2).

6. Recomendações para APP em Esportistas Competitivos e Atletas

Neste grupo, encontram-se indivíduos que habitualmente treinam em alta intensidade, incluindo atletas profissionais, sendo que, no momento, alguns já têm reiniciado seus treinamentos

e até competições. Com o retorno de alguns clubes de futebol em algumas regiões do nosso país, a testagem sorológica tem sido feita de rotina como triagem, mesmo naqueles sem histórico de doença prévia. Há relatos isolados de indivíduos que se recuperam da COVID-19 e desenvolvem complicações cardiovasculares mesmo na ausência de doença cardiovascular subjacente e também MS em indivíduos positivos para COVID-19 não hospitalizados, mesmo com sintomas leves.⁶⁴ Portanto, devemos submetê-los a protocolos rigorosos para uma volta segura aos esportes competitivos. Vários modelos de protocolo têm sido propostos recentemente, nacional e internacionalmente, com o intuito de se chegar a um consenso de qual seria a melhor abordagem para APP desses atletas, e serviram de referência para a proposta deste documento.⁶⁵⁻⁶⁷

Nosso objetivo é orientar o retorno com segurança aos atletas e *staff* médico/técnico, na tentativa da reintegração e proteção de sequelas que tornariam este atleta inelegível para continuar em sua carreira competitiva ou mesmo sob o risco de sofrer MS.

Em atletas competitivos, manter as suas habilidades e aptidão, retomando treinamento intenso para atingir o nível exigido para a competição em curto período de tempo, gera maior desgaste físico e emocional, com grande ansiedade.⁶⁶ O suporte médico adequado é importante para minimizar o impacto dessas condições.

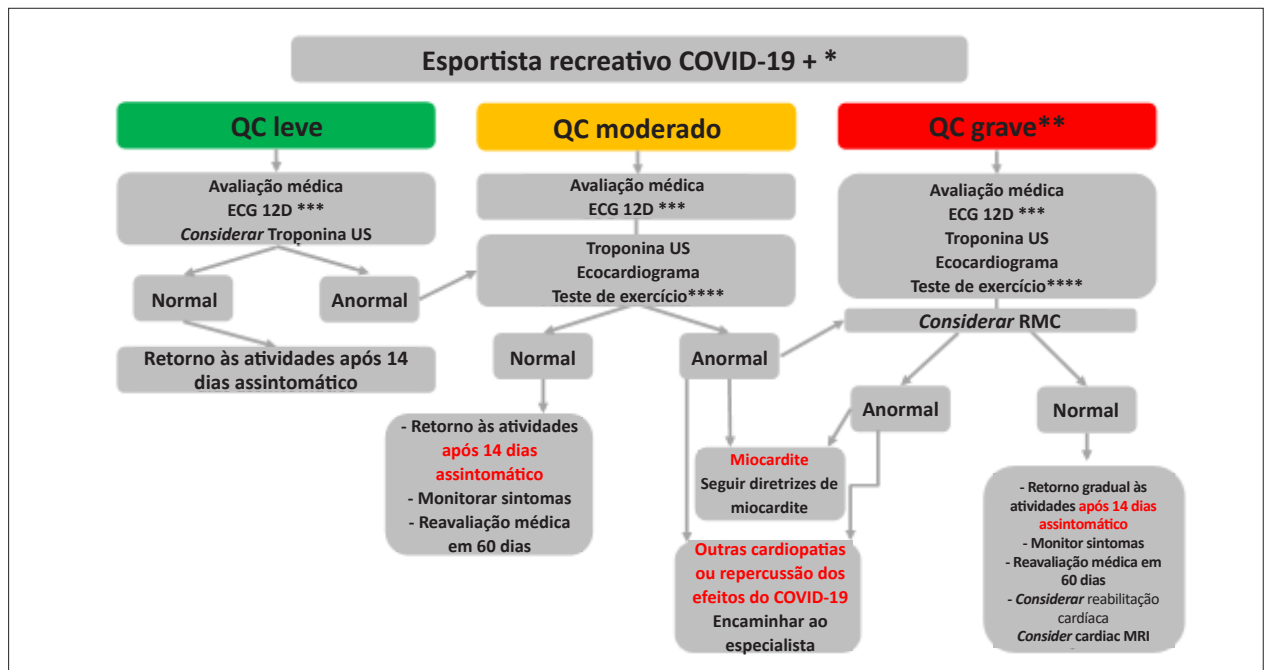


Figura 2 – Fluxograma de avaliação para esportistas recreativos

* RT-PCR ou teste imunológico; ** Aguardar no mínimo 3 meses para aqueles com diagnóstico de miocardite na fase aguda; *** Seguir critérios de avaliação do ECG do atleta/comparar com exame prévio; **** Se disponível, realizar teste cardiopulmonar de exercício. ECG: eletrocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca.

Neste grupo, devido ao histórico de treinamento intenso, pode ser difícil diferenciar as alterações habituais do ECG do atleta de outras patologias. Portanto, é de extrema relevância a comparação com ECG prévio do atleta, bem como avaliação complementar com outros exames, mesmo nos casos mais leves.

6.1. Grupo com Quadro Clínico Leve ou Assintomático

Após permanecerem pelo menos 14 dias assintomáticos, todos devem ser submetidos à avaliação médica com anamnese, exame físico, ECG e dosagem de Tnt. Se não houver anormalidades, recomenda-se a realização de TE ou TCPE, se disponível. Sendo o teste normal, considera-se o atleta apto para retomar exercícios de baixos volume e intensidade, progredindo conforme protocolo funcional da modalidade. Exames de laboratórios protocolares de cada instituição em modelo de início de temporada podem ser adicionados.

Caso haja anormalidades, a investigação deve prosseguir como naqueles que apresentaram quadro clínico moderado, antes do retorno às atividades físicas.

6.2. Grupo com Quadro Clínico Moderado Risco

A avaliação dos atletas com quadro clínico classificado como moderado deve incluir anamnese, exame físico, ECG, Tnt, ECO e TE, preferencialmente TCPE (sempre, no mínimo, 14 dias após a resolução da doença). Havendo alteração dos níveis de Tnt, mesmo em vigência de ECO normal, sugerimos complementar investigação com RMC. Caso haja sinais sugestivos de miocardite, a avaliação deve continuar conforme

as orientações vigentes para a doença, que inclui holter 24h e outros exames para estratificação de risco e elegibilidade para retorno às atividades físicas.⁵⁴

Se a avaliação for normal, considera-se o atleta apto para retomar exercícios de baixos volume e intensidade 14 dias após resolução do quadro clínico, com retorno gradual à intensidade maior e treinamento específico, devendo ser monitorado o aparecimento de sintomas. Sugere-se uma reavaliação médica após 30 dias da APP inicial, visto que podem ocorrer manifestações cardíacas de forma tardia e novas alterações eletrocardiográficas em indivíduos que tiveram COVID-19 com pneumonia e necessitaram de hospitalização (classificados neste grupo).⁴¹

6.3. Grupo com Quadro Clínico Grave

Para atletas que apresentaram quadro clínico classificado como grave, sugerimos APP abrangente, incluindo RMC mesmo com todos os demais exames normais. Em caso de alterações suspeitas de miocardite, esses atletas seguem as recomendações para investigação, estratificação de risco e elegibilidade já estabelecidas para a doença.⁵⁴

É importante ressaltar que os indivíduos que tiveram diagnóstico de miocardite confirmado durante a fase aguda da doença devem se manter afastados de atividades físicas por um período mínimo de 3 meses antes de serem submetidos a esta APP inicial, seguindo as recomendações previamente citadas.

Se todos os exames durante a APP estiverem normais, considera-se o atleta apto para o retorno às atividades no mínimo 14 dias após resolução da doença, com retorno

Posicionamento

gradual à intensidade maior e treinamento específico, com monitoramento cuidadoso do aparecimento de sintomas ou alteração de *performance*. Sugere-se uma reavaliação médica com ECG após 30 dias da APP inicial. Mesmo entre os atletas, pode haver indivíduos que necessitem ser encaminhados para a reabilitação cardíaca antes do retorno às atividades habituais, considerando a magnitude das lesões e sequelas miocárdicas possíveis neste grupo de alta gravidade (Figura 3).

7. Conclusão

Apesar de ainda não sabermos o real significado dos achados relatados até o momento, a possibilidade de comprometimento cardíaco como sequela da COVID-19, especialmente a miocardite, deve ser considerada e investigada antes do retorno à prática esportiva, visto que pode representar um substrato arritmogênico durante o esforço, aumentando o risco de morte súbita em esportistas e atletas.

Consideramos essencial a realização de uma avaliação pré-participação cardiológica após a resolução do quadro clínico,

que inclui anamnese, exame físico e ECG para todos, podendo ser necessária a complementação com dosagem de Tnt e realização de TE ou TCPE, ECO e RMC, especialmente em atletas e esportistas competitivos. Indivíduos com diagnóstico de miocardite estabelecido na fase aguda da doença devem esperar, no mínimo, 3 meses para realizar APP e avaliar a possibilidade de retomar exercícios.

Além disso, sugerimos que os indivíduos que cursaram com COVID-19 e se recuperaram sem sequelas aparentes, especialmente os atletas, além da APP inicial, devam ser avaliados a médio e longo prazo para a elegibilidade plena para a prática de esportes competitivos e de alta intensidade, visto o pouco conhecimento ainda sobre a evolução tardia desta doença.

Finalizando, ficam as sugestões aqui colocadas com as informações que temos até o momento, mesmo que sem grandes evidências, por se tratar de doença ainda em descobertas e aprendizado. Ressaltamos que tais recomendações podem ser temporárias e sofrer alterações à luz do conhecimento futuro sobre a COVID-19.



Figura 3 – Fluxograma de avaliação para esportistas competitivos e atletas

* RT-PCR ou teste imunológico; ** Aguardar no mínimo 3 meses para aqueles com diagnóstico de miocardite na fase aguda; *** Seguir critérios de avaliação do ECG do atleta/comparar com exame prévio; **** Se disponível, realizar teste cardiopulmonar de exercício; ***** Ver texto. ECG: eletrocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. CORONAVIRUS-19. O que você precisa saber. [Internet] [Citado em 2020 out 20] Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>
2. De Lorenzo A, Kasal DA, Tura BR, Lamas CC, Rey HC. Acute cardiac injury in patients with COVID-19. *Am J Cardiovasc Dis*. 2020; 10(2):28-33.
3. Eichhorn C, Bière L, Schnell F, Schmied C, Wilhelm M, Kwong RY, et al. Myocarditis in Athletes Is a Challenge. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Feb;13(2 Pt 1):494-507.
4. Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutr Rev*. 2020 Jul 17. Online ahead of print.
5. Sim Y, Yu S, Yoon K, Loiacono CM, Kohut ML. Chronic Exercise Reduces Illness Severity, Decreases Viral Load, and Results in Greater Anti Inflammatory Effects than Acute Exercise during Influenza Infection. *J Infect Dis*. 2009 Nov 15; 200(9):1434-42.
6. Nieman DC. Clinical implications of exercise immunology. *J Sport Heal Sci*. 2012 May; 1(1):12-7.
7. Damiot A, Pinto AJ, Turner JE, Gualano B. Immunological Implications of Physical Inactivity among Older Adults during the COVID-19 Pandemic. *Gerontology*. 2020 Jun 25;66(5):431-8.
8. Woods JA, Hutchinson NT, Powers SK, Roberts WO, Cabrera MC, Radak Z, et al. The COVID-19 pandemic and physical activity. *Sport Med Heal Sci*. 2020 Jun; 2(2):55-64
9. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical Activity and Reduced Risk of Cardiovascular Events. *Circulation*. 2007 Nov 6; 116(19):2110-8.
10. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity*. 2020 Jul 12;28(7):1200-4.
11. Földi M, Farkas N, Kiss S, Zádori N, Vánca S, Szakó L, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020 Oct;21(10):e13905.
12. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020 Jul 10;28(7):1195-9.
13. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, Balsamo F, Garelli S, Giannella M, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):389-97.
14. Morrey LB, Roberts WO, Wichser L. Exercise-related Mental Health Problems and Solutions during the COVID-19 Pandemic. *Curr Sports Med Rep*. 2020 Jun; 19(6):194-5.
15. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM An Int J Med*. 2020 Oct; 113(10):707-12.
16. Balchin R, Linde J, Blackhurst D, Rauch HL, Schönbächler G. Sweating away depression? The impact of intensive exercise on depression. *J Affect Disord*. 2016 Aug; 200:218-21.
17. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease(COVID-19) pandemic [Internet] [Cited in 2020 Oct 20]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar; 395(10229):1033-4.
19. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 Apr 13;130(5):2620-9.
20. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 3;579(7798):270-3.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb; 395(10223):497-506.
22. Shafi AMA, Shaikh SA, Shirke MM, Iddawela S, Harky A. Cardiac manifestations in COVID-19 patients – A systematic review. *J Card Surg*. 2020 Aug 11; 35(8):1988-2008.
23. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 May 13;31(5):1003-8.
24. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 May 5;17(5):259-60.
25. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May 3;46(5):846-8.
26. 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 Mar 17; 323(11):1061.
27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054-62.
28. Reddy J, Massilamany C, Buskiewicz I, Huber SA. Autoimmunity in viral myocarditis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul; 25(4):502-8.
29. Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020 May 14; 41(19):1798-800.
30. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep 20; 17(9):543-58.
31. Merkle AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol*. 2020 Jul 2;77(11):1-7.
32. Ukimura A, Izumi T, Matsumori A. Clinical Research Committee on Myoc. A National Survey on Myocarditis Associated With the 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic in Japan. *Circ J*. 2010; 74(10):2193-9.
33. Ghorayeb N, Costa RV, Castro I, Daher DJ, Oliveira Filho JA, Oliveira MA, et al. Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1 Suppl 2):01-41.
34. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Luna AB, Corrado D, Crosson JE, et al. Recommendations for Physical Activity and Recreational Sports Participation for Young Patients With Genetic Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2004 Jun 8; 109(22):2807-16.
35. Pescatello L, Arena R, Riebe D TP. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th ed. Philadelphia:Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA.; 2014.
36. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant*. 2020 May; 39(5):405-7.
37. UpToDate - Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Diagnosis. [Internet] [Cited in 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-diagnosis>.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet] [Cited in 2020 Oct 20] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>.
39. Ghorayeb N, Stein R, Daher DJ, Silveira AD, Ritt LE, Santos DF, et al. The Brazilian Society of Cardiology and Brazilian Society of Exercise and Sports Medicine Updated Guidelines for Sports and Exercise Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(3):326-68.

Posicionamento

40. Basso C, Carturan E, Corrado D, Thiene G. Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy in Athletes: Diagnosis, Management, and Recommendations for Sport Activity. *Cardiol Clin*. 2007 Aug; 25(3):423-9.
41. Angeli F, Spanevello A, Ponti R, Visca D, Marazzato J, Palmiotto G, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020; 78:101-6.
42. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *Eur Heart J*. 2017 Feb 20; 69(8):1057-75.
43. 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 May; 63(3):390-1.
44. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-10.
45. Zhang F, Yang D, Li J, Gao P, Chen T, Cheng Z, et al. Myocardial injury is associated with in-hospital mortality of confirmed or suspected COVID-19 in Wuhan, China: A single center retrospective cohort study. *medRxiv preprint doi:https://doi.org/10.1101/202003.1.20040121*
46. Almeida Jr G, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichshtein M, Faria PM, et al. Valor Prognóstico da Troponina T e do peptídeo natriurético tipo B em pacientes internados por COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Oct; 115(4):660-6.
47. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27;e203557.
48. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Fundamentals, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):467-81.
49. Chan VL, Lam JY, Leung W-S, Lin AW, Chu CM. Exercise Limitation in Survivors of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Chest*. 2004 Oct;126(4):737S.
50. Paolillo S, Veglia F, Salvioni E, Corrá U, Piepoli M, Lagiolo R, et al. Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb; 21(2):208-17.
51. Sue DY. Excess Ventilation during Exercise and Prognosis in Chronic Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 15; 183(10):1302-10.
52. Alvero-Cruz JR, Ronconi M, Garcia Romero J, Orellana JN. Effects of detraining on breathing pattern and ventilatory efficiency in young soccer players. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018 Dec;59(1):71-5.
53. Salazar-Martínez E, Terrados N, Bartscher M, Santalla A, Orellana JN. Ventilatory efficiency and breathing pattern in world-class cyclists: A three-year observational study. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016 Jul; 229:0:17-23.
54. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Steins NA 3rd, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(21):2362-71.
55. Radmilovic J, D'Andrea A, D'Amato A, Tagliamonte E, Sperlongano S, Riegler L, et al. Echocardiography in Athletes in Primary Prevention of Sudden Death. *J Cardiovasc Echogr*. 2019; 29(4):139-48.
56. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Björjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: Proposal for a common European protocol - Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2005; 26(5):516-24.
57. Oxborough D, Augustine D, Gati S, George K, Harkness A, Mathew T, et al. A guideline update for the practice of echocardiography in the cardiac screening of sports participants: a joint policy statement from the British Society of Echocardiography and Cardiac Risk in the Young. *Echo Res Pract*. 2018;5(1):G1-10.
58. Baggish A, Drezner JA, Kim J, Martinez M, Prutkin JM. Resurgence of sport in the wake of COVID-19: Cardiac considerations in competitive athletes. *Br J Sports Med*. 2020;54(19):1130-1.
59. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. Noninvasive Imaging in Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov; 48(10):2085-93.
60. Stöbe S, Richter S, Seige M, Steh S, Laufs U, Hagendorff. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Res Cardiol*. 2020 Aug 14;1-18
61. Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov;13(11):2287-99.
62. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, et al. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov;13(11):2459-61.
63. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr;53(17):1475-87.
64. Schellhorn P, Klingel K, Burgstahler C. Return to sports after COVID-19 infection. *Eur Heart J*. 2020 May 20;0:1-3.
65. Baggish AL, Levine BD. Icarus and Sports After COVID 19: Too Close to the Sun? *Circulation*. 2020 Aug 18;142(7):615-7.
66. Bhatia RT, Marwaha S, Malhotra A, Iqbal Z, Hughes C, Björjesson M, et al. Exercise in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: A Question and Answer session with the experts Endorsed by the section of Sports Cardiology & Exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Aug;27(12):1242-51
67. Perillo MP, Francisco RC, Garcia TG, Teixeira MF, Bassaneze B, Albuquerque LC, et al. Esporte em tempos de COVID-19: Alerta ao coração. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(3):303-7.



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