

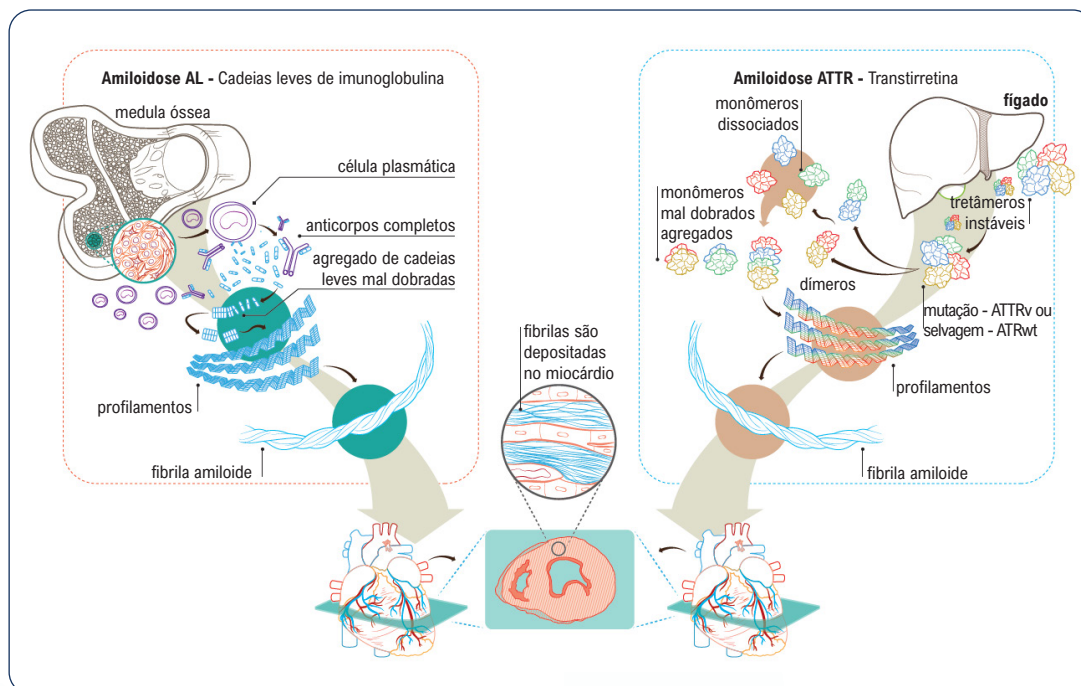


Figura 1 da Pág. 569.

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

Plastia Mitral por Duplicação de Orifício

Fibrilação atrial na linha de base do ELSA-Brasil

Níveis de Tiol em doença valvar mitral reumatismo

Risco de Morte em Idosos com Dissonias e Depressão

Rigidez Arterial e Composição Corporal

Estresse oxidativo na síndrome coronariana aguda

VEGF121 para Efeitos Cardioprotetores Pós-Hipóxia

Hipertensão arterial em trabalhadores da indústria

Atividade física e HDL-C

Níveis de Elabela e Oclusão Total Crônica

Seguimento Tardio na Síndrome de Heyd

Sumário - Contents

Editorial

A Técnica de Duplicação de Orifício na Plastia Valvar Mitral: 35 Anos de História

The Double-Orifice Technique in Mitral Valve Repair: 35 Years of History

Pablo Maria Alberto Pomerantzeff, Carlos Manuel de Almeida Brandão, Arlindo Riso, Fabio Biscegli Jatene
.....página 424

Artigo Original - Original Article

Diagnóstico de Fibrilação Atrial na Comunidade Utilizando Eletrocardiograma e Autorrelato: Análise Transversal do ELSA-Brasil

Atrial Fibrillation Diagnosis using ECG Records and Self-Report in the Community: Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil

Itamar S. Santos, Paulo A. Lotufo, Luisa Brant, Marcelo M. Pinto-Filho, Alexandre da Costa Pereira, Sandhi Maria Barreto, Antonio L. Ribeiro, G Neil Thomas, Gregory Y. H. Lip, Isabela M. Bensenor
.....página 426

Minieditorial - Short Editorial

A População Brasileira Apresenta Prevalência de Fibrilação Atrial Semelhante à de Países com Rendas mais Altas, e Baixo Uso de Terapia Anticoagulante

Brazilian Population Presents Prevalence of Atrial Fibrillation Similar to Higher Income Countries, and a Low Use of Anticoagulation Therapy

Desiderio Favarato
.....página 435

Artigo Original - Original Article

Níveis de Tiol Sérico e Homeostase Tiol/Dissulfeto em Pacientes com Doença Valvar Mitral Reumática e em Sujeitos Saudáveis

Serum Thiol Levels and Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients with Rheumatic Mitral Valve Disease and Healthy Subjects

Ahmet Korkmaz, Birsan Doğanay, Funda Basyigit, Cem Çötel, Abdulkadir Yıldız, Tugba Gursay, Umit Guray, Ozgul Ucar Elalmis
.....página 437

Minieditorial - Short Editorial

Homeostase do Tiol na Doença Cardíaca Reumática: Biomarcador ou Fator de Risco?

Thiol Homeostasis in Rheumatic Heart Disease: Biomarker or Risk Factor?

Ana Cecília de Almeida Valadares e Roney Orismar Sampaio
.....página 444

Artigo Original - Original Article

Risco de Morte em Idosos com Sonolência Excessiva Diurna, Insônia e Depressão: Estudo de Coorte Prospectiva em População Urbana no Nordeste Brasileiro

Risk of Death in the Elderly with Excessive Daytime Sleepiness, Insomnia and Depression: Prospective Cohort Study in an Urban Population in Northeast Brazil

Johnnatas Mikael Lopes, Fábio Dantas Galvão, Angelo Giuseppe Roncalli da Costa OliveiraX

..... página 446

Minieditorial - Short Editorial

Avaliação Ativa de Sono e Depressão em Pacientes Idosos no Cenário da Cardiologia Ambulatorial: O Que Estamos Esperando?

Active Assessment of Sleep and Depression for elderly Patients in the Outpatient Cardiology Setting: What Are We Waiting for?

Ana Vitória Vitoreti Martins e Luciano F. Drager

..... página 455

Artigo Original - Original Article

Associação da Composição Corporal com Rigidez Arterial em Longevos

Association of Body Composition with Arterial Stiffness in Long-lived People

Flávia Veríssimo Melo e Silva, Franciellen Bruschi Almonfrey, Cinthia Medice Nishide de Freitas, Flávia Kurebayashi Fonte, Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda, Clineu de Mello Almada-Filho, Maysa Seabra Cendoroglo, Egli Belinazzi Quadrado, Celso Amodeo, Rui Pova, Roberto Dischinger Miranda

..... página 457

Minieditorial - Short Editorial

Idade Cronológica ou Idade Biológica, Principalmente uma Questão de Estilo de Vida

Chronological Age or Biological Age, Mainly a Matter of Lifestyle

Paulo César B. Veiga Jardim e Thiago de Souza Veiga Jardim

..... página 463

Artigo Original - Original Article

Associação entre Parâmetros Plasmático de Tiol e Níveis de Troponina em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e Predição de Arritmia Ventricular Hospitalar

Association between Plasma Thiol Parameters and Troponin Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome and Prediction of In-Hospital Ventricular Arrhythmia

Mehmet Erdoğan, Selcuk Ozturk, Elçin Özdemir Tutar, Esma Arslan, Muhammet Cihat Çelik, Serdal Baştuğ, Salim Neşelioğlu

..... página 465

Minieditorial - Short Editorial

Níveis Altos de Tiol: Um Novo Marcador de Arritmias Ventriculares na Síndrome Coronária Aguda?

Elevated Thiol Levels: A New Marker of Ventricular Arrhythmias in Acute Coronary Syndrome?

Bruno Ferraz de Oliveira Gomes

..... página 474

Artigo Original - Original Article

VEGF121 como Mediador de Efeitos Cardioprotetores Pós-Hipóxia via CaSR e via da Protease Dependente de Mitocôndria

VEGF121 Mediates Post-Hypoxia Cardioprotective Effects Via CaSR and Mitochondria-Dependent Protease Pathway

Yan Zhang, Wei-hua Yin, Fan Yang, Yun-qiang An, Wei Zhou, Hui Yu, Hong Xie, Yan-ling Zhang, Yue Zhu, Xiang-chun Shen, Ruiqing Tian

..... página 476

Artigo Original - Original Article

Fatores Associados à Ocorrência de Hipertensão Arterial em Trabalhadores da Indústria do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil

Factors Associated with the Occurrence of Arterial Hypertension in Industry Workers of State of Rio Grande do Sul, Brazil

Paula Brustolin Xavier, Anderson Garcez, Gabriela Herrmann Cibeira, Antonino Germano, Maria Teresa Anselmo Olinto

..... página 484

Minieditorial - Short Editorial

Está na Hora de Avançarmos do Diagnóstico para a Intervenção Ativa nos Ambientes de Trabalho Brasileiros? Um Apelo para Ação

Is It Time to Move From Diagnosis to Active Intervention in Brazilian Workplaces? A Call for Action

Fernando Nobre e André Schmidt

..... página 492

Artigo Original - Original Article

Associação entre Atividade Física no Tempo Livre e HDL-C em Participantes do Elsa-Brasil: Existem Diferenças entre Homens e Mulheres no Efeito Dose-Resposta?

Association between Leisure Time Physical Activity and HDL-C in the Elsa-Brasil Study Participants: Are There Any Gender Differences in the Dose-Response Effect?

Francisco José Gondim Pitanga, Rosane Harter Griep, Maria da Conceição Almeida, Maria de Jesus Mendes da Fonseca, Andreia Rios de Souza, Raiane de Carvalho Silva, Sheila Maria Alvim Matos

..... página 494

Minieditorial - Short Editorial

Atividade física e HDL-C: Existem Diferenças entre os Sexos no Efeito Dose-resposta?

Physical Activity and HDL-C: Are There Gender Differences in the Dose-response Effect?

Filipe Ferrari e Raul D. Santos

..... página 501

Artigo Original - Original Article

Associação entre os Níveis Séricos de Elabela e Oclusão Total Crônica em Pacientes com Angina Pectoris Estável

Association Between Serum Elabela Levels and Chronic Totally Occlusion in Patients with Stable Angina Pectoris

Fethi Yavuz e Mehmet Kaplan

..... página 503

Minieditorial - Short Editorial

Uma Nova Via para Oclusão Coronariana com Elabela?

A New Pathway to Coronary Occlusion with Elabela?

Ricardo Wang, Estevão Lanna Figueiredo, Fernando Carvalho Neuschwander

..... página 511

Artigo Original - Original Article

Síndrome de Heyde: Estratégias Terapêuticas e Seguimento de Longo Prazo

Heyde's Syndrome: Therapeutic Strategies and Long-Term Follow-Up

Vitor Emer Egypto Rosa, Henrique Barbosa Ribeiro, João Ricardo Cordeiro Fernandes, Antonio de Santis, Guilherme Sobreira Spina, Milena Ribeiro Paixão, Lucas José Tachotti Pires, Marcelo Bettega, Tarso Augusto Duenhas Accorsi, Roney Orismar Sampaio, Flávio Tarasoutchi

.....página 512

Minieditorial - Short Editorial

Os Pacientes com Síndrome de Heyde Deveriam Sofrer Intervenção Valvar Precoce?

Should Patients with Heyde's Syndrome Undergo Early Valve Intervention?

Marcelo Dantas Tavares de Melo, Jose Luiz Barros Pena, Jorge de Oliveira Júnior, Vera Maria Cury Salemi

.....página 518

Artigo Original - Original Article

Hipertensos Tratados e Avaliados por Telemonitoramento Residencial da Pressão Arterial. Estudo TeleMRPA

Treated Hypertensive Patients Assessed by Home Blood Pressure Telemonitoring. TeleMRPA Study

Weimar Kunz Sebba Barroso, Audes Diógenes Magalhães Feitosa, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Andréa Araujo Brandão, Roberto Dischinger Miranda, Priscila Valverde Oliveira Vitorino, Carlos Alberto Machado, Antônio Almeida Braga, Lúcio Paulo de Souza Ribeiro, Marco Antonio Mota-Gomes

.....página 520

Minieditorial - Short Editorial

O Novo Paradigma da Mensuração da Pressão Arterial

The New Paradigm of Blood Pressure Measurement

Marcus Vinicius Bolivar Malachias

.....página 528

Artigo Original - Original Article

Preditores de Mortalidade Total e Eventos Arrítmicos Graves em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Não Isquêmica: O Papel da Galectina-3

Predictors of Total Mortality and Serious Arrhythmic Events in Non-Ischemic Heart Failure Patients: The Role of Galectin-3

Adriano Nunes Kochi, Mauricio Pimentel, Michael Andrades, Tiago Zimmerman, Leandro Ioschpe Zimmerman, Luis Eduardo Rohde

.....página 531

Minieditorial - Short Editorial

O Desafio da Avaliação do Risco de Morte Súbita Cardíaca em Pacientes com Insuficiência Cardíaca de Etiologia Não Isquêmica

The Challenge of Assessing Sudden Cardiac Death Risk in Patients with Nonischemic Heart Failure

Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Rodrigo Souto da Silva Sá, Bruno Reznik Wajsbrot

.....página 542

Artigo de Revisão - Review Article

Lesão Miocárdica após Cirurgia Não Cardíaca – Estado da Arte

Myocardial Injury after Non-cardiac Surgery – State of the Art

Antonio José Lagoeiro Jorge, Evandro Tinoco Mesquita, Wolney de Andrade Martins

.....página 544

Carta Científica - Research Letter

Redução na Biodisponibilidade Sistêmica de Óxido Nítrico Concomitante à Disfunção Endotelial Microvascular durante o Bypass Cardiopulmonar

Reduced Systemic Nitric Oxide Bioavailability Parallels Microvascular Endothelial Dysfunction during Cardiopulmonary Bypass

Viviana Ugenti, Ana Catarina Romano, Andrea De Lorenzo, Eduardo Tibirica

..... página 554

Carta Científica - Research Letter

Lista de Diagnósticos de Cardiopatias Congênicas da Classificação Internacional de Doenças 2011 (CID-11): Aspectos da Tradução para o Português

The Congenital Heart Disease Diagnosis List for the eleventh iteration of the International Classification of Diseases (ICD11): Translation to Brazilian Portuguese

Vera Demarchi Aiello e Sandra da Silva Mattos

..... página 558

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021

Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis – 2021

Marcus V. Simões, Fabio Fernandes, Fabiana G. Marcondes-Braga, Philip Scheinberg, Edileide de Barros Correia, Luis Eduardo P. Rohde, Fernando Bacal, Silvia Marinho Martins Alves, Sandrigo Mangini, Andréia Biolo, Luis Beck-da-Silva, Roberta Shcolnik Szor, Wilson Marques Junior, Acary Souza Bulle Oliveira, Márcia Waddington Cruz Bruno Vaz Kerges Bueno, Ludhmila Abrahão Hajjar, Aurora Felice Castro Issa, Felix José Alvarez Ramires, Otavio Rizzi Coelho Filho, André Schmidt, Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, Carlos Eduardo Rochitte, Marcelo Luiz Campos Vieira, Cláudio Tinoco Mesquita, Celso Dario Ramos, José Soares-Junior, Minna Moreira Dias Romano, Wilson Mathias Junior, Marcelo Lório Garcia, Marcelo Westerlund Montera, Marcelo Dantas Tavares de Melo, Sandra Marques e Silva, Pedro Manoel Marques Garibaldi, Aristóteles Comte de Alencar Neto, Renato Delascio Lopes, Diane Xavier de Ávila, Denizar Viana, José Francisco Kerr Saraiva, Manoel Fernandes Canesin, Glaucia Maria Moraes de Oliveira, Evandro Tinoco Mesquita

..... página 561

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre Hipertensão Arterial e Espiritualidade – 2021

Position Statement on Hypertension and Spirituality – 2021

Fernando Nobre, Roberto Esporcatte, Andréa Araujo Brandão, Álvaro Avezum Jr., Audes Diógenes Magalhães Feitosa, Celso Amodeo, Eduardo Costa Duarte Barbosa Emilio Hideyuki Moriguchi, Fernando Antônio Lucchese, Hermilo Borba Griz, José Carlos Nicolau, Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães, Marco Antônio Mota-Gomes, Mario Henrique Elesbão de Borba, Mauro Ricardo Nunes Pontes, Paulo César Brandão Veiga Jardim, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Ricardo Mourilhe-Rocha, Roberto Dischinger Miranda, Sérgio Lívio Menezes Couceiro, Weimar Kunz Sebba Barroso

..... página 599



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Fernando Bacal

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos

Não-Invasivos

Nuno Bettencourt

Pesquisa Básica ou

Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e

Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior – Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia GO – Brasil

Alfredo José Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho – Instituto de Cardiologia do Espírito Santo, Vitória, ES – Brasil

Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Ana Clara Tude Rodrigues – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

André Labrunie – Hospital do Coração de Londrina (HCL), Londrina, PR – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente (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 117, Nº 3, Setembro 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 - Departamento Interno de Design

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.

A Técnica de Duplicação de Orifício na Plastia Valvar Mitral: 35 Anos de História

The Double-Orifice Technique in Mitral Valve Repair: 35 Years of History

Pablo Maria Alberto Pomerantzeff,¹  Carlos Manuel de Almeida Brandão,¹ Arlindo Riso,¹ Fabio Biscegli Jatene¹

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

As vantagens da plastia valvar mitral são menor morbimortalidade, redução do risco de tromboembolismo e endocardite, melhora na sobrevida e melhor preservação da função ventricular esquerda. A causa mais comum de regurgitação mitral degenerativa é a válvula mixomatosa com prolapso segmentar do folheto posterior; esta lesão pode ser corrigida por técnicas clássicas, como a ressecção quadrangular, mas outras lesões podem exigir técnicas cirúrgicas mais complexas, por exemplo, correção de prolapso do folheto anterior ou doença de Barlow. A plastia valvar mitral em pacientes reumáticos ainda é um desafio.

Em dezembro 1984, Adib Domingos Jatene MD, PhD realizou a primeira “duplicação de orifício mitral”, em uma paciente feminina com insuficiência mitral por ruptura das cordas do folheto anterior (Figura 1). A técnica restaurou a competência mitral ancorando a borda livre dos folhetos em prolapso à borda livre correspondente do folheto oposto com um ponto de polipropileno 5-0 reforçado com compressas. A paciente apresentou boa evolução imediata e tardia.

Em 1998, Maisano et al.¹ publicaram a técnica de “duplicação de orifício mitral”, conhecida como a técnica “borda a borda”, que vinha sendo realizada desde 1991, segundo os autores. Subsequentemente, Alfieri et al.

publicaram os resultados de médio prazo desta técnica única,² mostrando a sua eficácia e durabilidade, e o mesmo grupo recentemente publicou os resultados de longo prazo (18 anos).³

Desde 1980, nós realizamos a plastia valvar mitral com diferentes técnicas, incluindo a “duplicação de orifício mitral”, conforme publicado em 1994 pelo nosso grupo,⁴ com bons resultados a longo prazo (17 anos).⁵ Realizamos este tipo de plastia valvar mitral em pacientes com anel valvar largo no sentido de não haver risco de causar estenose. Evidentemente, a degeneração dos tecidos das cúspides deve ser avaliada no ato operatório, assim como as cordas tendinosas e os músculos papilares, mas é necessário lembrar que, corrigida a insuficiência mitral, o estresse das cúspides é fortemente reduzido. Outro detalhe importante em qualquer plastia valvar mitral é a análise da coaptação entre as cúspides anterior e posterior, por meio do teste de solução salina, injetada pela mitral no ventrículo esquerdo. Quando utilizamos a duplicação de orifício mitral, devemos verificar não apenas a coaptação no local da duplicação, que obviamente é boa, visto que existe uma sutura entre as cúspides, mas também a coaptação em toda a extensão da borda entre as cúspides anterior e posterior.

Palavras-chave

Valva Mitral/cirurgia; Doenças das Valvas Cardíacas/cirurgia; Morbidade e Mortalidade; Tromboembolismo/prevenção e controle; Endocardite/prevenção e controle.

Correspondência: Pablo Maria Alberto Pomerantzeff

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dcipablo@incor.usp.br, pablo.pomerantzeff@hotmail.com

Artigo recebido em 01/02/2021, revisado em 03/03/2021, aceito em 03/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210067>

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo		ETIQUETA DE IDENTIFICAÇÃO	
RELATÓRIO DE CIRURGIA PRONTUÁRIO			
Nº DE REGISTRO 5032334	DATA CIRURGIA 04/12/84	NOME DO PACIENTE Prof. Adib Jatene	CLÍNICA EVAL
1º ASSISTENTE Dr. Antônio	2º ASSISTENTE Dr. Glaucio	3º ASSISTENTE Dr. Maina	Nº MATRÍCULA 586.124
1º ANESTESISTA Dr. Antônio	2º ANESTESISTA Dr. Maina	3º ANESTESISTA Dr. Maina	Nº MATRÍCULA 16.270
DIAGNÓSTICO PRE-OPERATÓRIO DUPLO LESÃO MITRAL — 394.2			
DIAGNÓSTICO (S) POS-OPERATÓRIO INSUFICIÊNCIA MITRAL POR ROTURA DE CORDA NO POLÍGONO DE PULPER — 424.0			
PROCEDIMENTO (S) CIRÚRGICO (S) - PLÁSTICA DE VALVA MITRAL: DUPLICAÇÃO DE ORIFÍCIO MITRAL (32.034.01.0)			
ACIDENTE DURANTE ATO CIRÚRGICO 1. SIM 2. NÃO			
BÓPIA DE CIRURGIA 1. SIM 2. NÃO			
ENCAMINHAMENTO IMEDIATO DO PACIENTE APÓS TÉRMINO DO ATO CIRÚRGICO 1. INTERNA 2. TERAPIA INTENSIVA 3. RESERVA 4. OUTRO DURANTE ATO CIRÚRGICO			

DESCRIÇÃO DA CIRURGIA
1. Incisão lateral direita no 4º EICE da linha branca e linha
2. Abertura livre do meio infundibular
3. Abertura longitudinal do Phicardio
4. Suturas de AEC mediante camadas de Biot Ant-Hemoral D e
antes as AEC
5. Espalhamento a 32º. Puncionamento de Aorta com perfuração da parede
por fúculo W-16, trado da linha Aórtica
6. Abertura do AE. Valva testada com corações sintéticos
Valva mitral: nas condições de sua posição média por pulpos
do folheto septal devido a rotura de corda. Anel mitral
de 1º 6cm. folheto sem lesão
7. Fato física de valva mitral, aproximando-se
o folheto septal do mural, na sua posição
pré-operatória através de 1 ponto de sutura
1º ancorado em Teflon
8. Com isso a valva ficou com 2 orifícios
sendo o anterior de 1,2cm de diâmetro
9. Teste de Valva com lavagem batendo nos horns fato de insuficiência
10. Sutura de AEC pelo AE e Aorta. Espalhamento de Aorta. Apertamento
11. fechamento do AE com hemlocke 2.0 sutura contínua
12. Sutura de AEC com monitorização do AE (± 10mmHg) sem intercorrências
13. Hemostase e lavagem de Hemostase
14. drenagem do HTP
15. Sutura de incisão

Figura 1 – Relatório de cirurgia de plastia valvar mitral pela técnica de duplicação de orifício.

Referências

- Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. Eur J Cardio-thorac Surg. 1998;13(3):240-6.
- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M. The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 122(4):674-81.
- De Bonis M, Lapenna E, Maisano, F, Barili F, La Canna G, Buzzati N, et al. Long-Term Results (≤ 18 Years) of the Edge-to-Edge Mitral Valve Repair Without Annuloplasty in Degenerative Mitral Regurgitation: Implications for the Percutaneous Approach. Circulation. 2014;130(11 Suppl 1):S19-24.
- Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Monteiro ACM, Nercessian AC, Zeratti AE, Stolf NAG, et al. Mitral valve repair: 12 years experience and evolution of techniques. Braz J Cardiovasc Surg. 1994;9(1):22-8.
- Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Faber CN, Fonseca MH, Puig LB, Grinberg M, et al. Mitral valve repair: seventeen years experience. Braz J Cardiovasc Surg. 1999;14(3):185-90.



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

Diagnóstico de Fibrilação Atrial na Comunidade Utilizando Eletrocardiograma e Autorrelato: Análise Transversal do ELSA-Brasil

Atrial Fibrillation Diagnosis using ECG Records and Self-Report in the Community: Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil

Itamar S. Santos,¹ Paulo A. Lotufo,¹ Luisa Brant,² Marcelo M. Pinto-Filho,³ Alexandre da Costa Pereira,⁴ Sandhi Maria Barreto,⁵ Antonio L. Ribeiro,⁶ G Neil Thomas,⁷ Gregory Y. H. Lip,^{8,9,10} Isabela M. Bensenor¹

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

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

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical,³ Belo Horizonte, MG - Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,⁵ Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais - Centro de Telessaúde - Hospital das Clínicas - UFMG,⁶ Belo Horizonte, MG - Brasil

University of Birmingham College of Medical and Dental Sciences - Institute of Applied Health Research,⁷ Birmingham - Reino Unido da Grã-Bretanha

University of Liverpool - Liverpool Centre for Cardiovascular Science,⁸ Liverpool, Merseyside - Reino Unido da Grã-Bretanha

Liverpool Heart & Chest Hospital,⁹ Liverpool - Reino Unido da Grã-Bretanha

Aalborg Universitet - Aalborg Thrombosis Research Unit,¹⁰ Aalborg - Dinamarca

Resumo

Fundamento: A fibrilação ou flutter atrial (FFA) é uma arritmia cardíaca sustentada mais comum. Existem poucos dados sobre a epidemiologia da FFA na América do Sul.

Objetivo: O presente estudo procurou descrever a epidemiologia clínica da FFA e o uso de anticoagulantes na avaliação da linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Métodos: Foram analisados dados de 13.260 participantes do ELSA-Brasil. A FFA foi definida pelo eletrocardiograma ou por autorrelato. Modelos de regressão logística foram construídos para analisar fatores associados à FFA. Este estudo também analisou se idade e sexo estavam associados ao uso de anticoagulantes para evitar acidente vascular cerebral. O nível de significância foi de 5%.

Resultados: A idade mediana foi de 51 anos, e 7.213 (54,4%) participantes eram mulheres. A FFA foi detectada em 333 (2,5%) participantes. O aumento da idade (razão de chances [RC]: 1,05; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,04-1,07), hipertensão (RC: 1,44; IC95%: 1,14-1,81), coronariopatia (RC: 5,11; IC95%: 3,85-6,79), insuficiência cardíaca (RC: 7,37; IC95%: 5,00-10,87) e febre reumática (RC: 3,38; IC95%: 2,28-5,02) foram associadas à FFA. Dos 185 participantes com FFA e pontuação no CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , apenas 20 (10,8%) usavam anticoagulantes (50,0% entre aqueles com FFA no eletrocardiograma de linha de base). O uso de anticoagulantes nesse grupo foi associado a maior idade (1,8% vs 17,7% naqueles com idade ≤ 54 e ≥ 65 anos, respectivamente; $p=0,013$). Observou-se uma tendência ao menor uso de anticoagulantes em mulheres (7,1% vs. 16,4% em mulheres e homens, respectivamente; $p=0,055$).

Conclusões: No recrutamento do ELSA-Brasil, 2,5% dos participantes tinham FFA. O baixo uso de anticoagulantes era comum, o que representa um desafio para os cuidados de saúde nesse cenário.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Epidemiologia; Eletrocardiografia/métodos; Anticoagulantes; Estudo Longitudinal; Idoso; Acidente Vascular Cerebral; Embolia.

Abstract

Background: Atrial fibrillation or flutter (AFF) is the most common sustained cardiac arrhythmia. Limited data can be found on AFF epidemiology in South America.

Correspondência: Itamar S. Santos •

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

E-mail: itamarss@usp.br

Artigo recebido em 02/12/2019, revisado em 15/07/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190873>

Objective: The present study sought to describe the clinical epidemiology of AFF and the use of stroke prevention medication in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) baseline assessment.

Methods: This study analyzed data from 13,260 ELSA-Brasil participants. AFF was defined according to ECG recording or by self-report. Logistic regression models were built to analyze factors associated with AFF. This study also analyzed if age and sex were associated with anticoagulant use for stroke prevention. Significance level was set at 5%.

Results: Median age was 51 years and 7,213 (54.4%) participants were women. AFF was present in 333 (2.5%) participants. Increasing age (odds ratio [OR]:1.05; 95% confidence interval [95%CI]: 1.04–1.07), hypertension (OR:1.44; 95%CI: 1.14–1.81), coronary heart disease (OR: 5.11; 95%CI: 3.85–6.79), heart failure (OR:7.37; 95%CI: 5.00–10.87), and rheumatic fever (OR:3.38; 95%CI: 2.28–5.02) were associated with AFF. From 185 participants with AFF and a CHA₂DS₂-VAsC score ≥ 2 , only 20 (10.8%) used anticoagulants (50.0% among those with AFF in the baseline ECG). Stroke prevention in this group was associated with a higher age (1.8% vs 17.7% in those aged ≤ 54 and ≥ 65 years, respectively; $p=0.013$). A trend towards a reduced anticoagulant use was observed in women (7.1% vs. 16.4% in women and men, respectively; $p=0.055$).

Conclusions: At the ELSA-Brasil baseline, 2.5% of the participants had AFF. The lack of stroke prevention was common, which is an especially challenging point for healthcare in this setting.

Keywords: Atrial Fibrillation; Epidemiology; Electrocardiography/methods; Anticoagulants; Longitudinal Study; Aged; Stroke; Embolism.

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

Introdução

A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, com um risco vitalício aproximado de 25%¹ e um total de 33,3 milhões de casos globalmente.² Em São Paulo, Brasil, um estudo populacional³ identificou que 3,2% dos homens e 2,0% das mulheres com idade igual ou superior a 65 anos tinham fibrilação atrial. Outro grande banco de dados de pacientes em atenção primária com idade igual ou superior a 5 anos (71% com idade ≥ 40 anos), em Minas Gerais, no Brasil,⁴ identificou que 2,4% dos homens e 1,3% das mulheres tinham fibrilação atrial. Fatores de risco para fibrilação ou flutter atrial incluem idade, hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade, insuficiência cardíaca, doença valvar, e infarto do miocárdio.⁵⁻⁷

É recomendada a terapia de prevenção de tromboembolismo baseada em risco (incluindo acidente vascular cerebral) para pacientes com fibrilação ou flutter atrial (FFA).^{8,9} As pontuações CHA₂DS₂-VAsC¹⁰ atualmente são a principal estratégia para avaliar o risco de tromboembolismo nesses indivíduos.¹¹ A terapia antitrombótica oral é recomendada para pacientes com uma pontuação CHA₂DS₂-VAsC ≥ 2 .⁹

A terapia anticoagulante oral, entretanto, ainda representa um desafio para a prática clínica,^{12,13} e uma proporção significativa da carga de morbidade da FFA ainda está associada ao acidente vascular cerebral incidente,¹⁴ especialmente em mulheres.^{15,16} Isso é ainda mais importante no Brasil, onde, embora os índices de incidentes de acidente vascular cerebral padronizada para a idade do país tenham caído nos últimos anos,¹⁷ a mortalidade por acidente vascular cerebral é ainda alta, comparada a outros países sul-americanos, e tem um impacto maior nos estados menos desenvolvidos do país.^{17,18}

O estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é uma grande coorte multicêntrica de indivíduos entre 35 e 74 anos de seis cidades brasileiras, com o objetivo de estudar a incidência e os fatores associados às doenças cardiovasculares e ao diabetes. O objetivo do presente estudo é descrever a frequência da FFA na linha de base do ELSA-Brasil e o uso de medicamentos de prevenção de acidente vascular cerebral nos participantes com FFA e com uma pontuação CHA₂DS₂-VAsC ≥ 2 .

Métodos

Configuração e desenho do estudo

O desenho do ELSA-Brasil¹⁹ e o perfil de coorte²⁰ estão detalhados em outro local. Resumidamente, o ELSA-Brasil é um estudo coorte de 15.105 funcionários públicos de seis cidades brasileiras (São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre, Salvador, Rio de Janeiro, e Vitória). As avaliações de linha de base foram realizadas entre agosto de 2008 e dezembro de 2010 e incluíram entrevistas presenciais realizadas por pessoal treinado, utilizando exames clínicos, laboratoriais e de imagem. Desde a linha de base, todos os participantes receberam um contato telefônico anual para acompanhamento. Quatro anos após o recrutamento (2012-2014), todos os participantes foram convidados a passar por uma reavaliação local, que incluiu questionários e avaliações clínicas e laboratoriais. Essa reavaliação teve a presença de 14.014 (92,8%) participantes. O termo de consentimento informado foi obtido de todos os participantes. O protocolo do estudo está de acordo com a Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Análise Institucional de cada centro participante.

Diagnóstico da fibrilação ou flutter atrial

Os métodos de registro dos traçados de eletrocardiogramas (ECG) no ELSA-Brasil estão detalhados em outro artigo.²¹ O eletrocardiograma na linha de base foi realizado em cada centro, utilizando-se um dispositivo Burdick Atria 6100, calibrado a 10 mm/mV e uma velocidade de 25 mm/segundo. Os registros foram transmitidos ao centro de leitura no Centro de Investigação em Minas Gerais. As análises seguiram o sistema de Glasgow,²² e foram codificadas de acordo com o Minnesota Coding System. Códigos selecionados (incluindo FFA) foram analisados manualmente por uma equipe treinada. Além disso, durante a reavaliação local realizada em 2012-2014, a seguinte pergunta foi feita aos participantes: “Algum médico já disse que você tem/tinha fibrilação atrial?” Os participantes que responderam “sim” a essa pergunta também tiveram que responder “Quantos anos você tinha a primeira vez que um médico disse que você tem/tinha fibrilação atrial?”

O presente estudo definiu o diagnóstico de FFA na linha de base se o participante (a) tivesse um registro de eletrocardiograma com FFA na avaliação de linha de base do ELSA-Brasil (n=48) ou (b) indicasse que tinha tido um diagnóstico de fibrilação atrial numa idade inferior à sua, no momento do recrutamento para o ELSA-Brasil (n=285). A maioria das análises são apresentadas para todos os casos de FFA e de acordo com cada critério de definição.

Amostra do estudo

Este estudo incluiu participantes do ELSA-Brasil para os quais o diagnóstico de FFA na linha de base poderia ser avaliado. Dos 15.105 participantes do ELSA-Brasil, 663 (4,4%) foram excluídos por não terem uma leitura válida de eletrocardiograma na linha de base, nem uma resposta válida sobre FFA durante a reavaliação local de 2012-2014, e 1.182 (7,8%) foram excluídos porque tinham uma leitura válida de eletrocardiograma na linha de base sem FFA, mas não tinham uma resposta válida sobre FFA na reavaliação local de 2012-2014 (prejudicando a avaliação de FFA paroxística). Portanto, nossa amostra principal consistiu em 13.260 (87,8%) participantes.

Outras variáveis

Idade, sexo, raça, grau de escolaridade, renda familiar mensal, e tabagismo foram autorrelatados e estratificados adequadamente. A renda mensal foi convertida em dólares americanos (utilizando uma taxa de câmbio de BRL 2,00=USD 1,00, com base na taxa de câmbio na linha de base). A raça foi definida, conforme utilizada no Censo Nacional Brasileiro, ou seja, preta, parda, branca, amarela ou indígena. As medições antropométricas no ELSA-Brasil foram avaliadas utilizando técnicas padronizadas,²³ e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso pela altura ao quadrado. O IMC foi categorizado como normal (< 25 kg/m²), sobrepeso (≥ 25 kg/m² e < 30 kg/m²), e obesidade (≥ 30 kg/m²). Hipertensão foi definida pelo relato de uso de medicamento anti-hipertensivos, pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg, ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg no momento da avaliação de linha de base do ELSA-Brasil. Diabetes foi definido pelo histórico médico de diabetes mellitus, relato de uso de medicamentos para tratar diabetes mellitus, glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl, níveis de HbA1c ≥ 6,5%, ou um teste oral de tolerância à glicose de 2 horas ≥ 200 mg/dl. Dislipidemia foi definida pelo relato do uso de tratamento de redução lipídica ou um nível de colesterol LDL ≥ 130 mg/dl. Obesidade abdominal foi definida como uma circunferência > 88 cm em mulheres e 102 cm em homens. Diagnósticos médicos anteriores de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, febre reumática, e evento tromboembólico foram avaliados a partir de autorrelato. Coronariopatia foi definida por um diagnóstico médico anterior de infarto do miocárdio ou angina, ou por revascularização coronária anterior. As aferições de pressão tornozelo-braquial para cálculo de índice tornozelo-braquial (ITB) são descritas detalhadamente por Miname et al.²⁴. De acordo com os achados desse estudo, o ITB foi calculado como a proporção entre a pressão sistólica mínima do tornozelo e a pressão sistólica máxima no braço, para obter uma sensibilidade maior. Doença arterial

periférica foi definida quando o ITB era < 1,0.^{24,25} Para dados sobre o uso de medicamentos, além dos questionários, solicitou-se que os pacientes trouxessem para a linha de base, todos os medicamentos, com receita médica ou não, que eles estivessem tomando no momento.²⁶ O uso de anticoagulantes foi definido como o uso de um medicamento com código *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) B01AA ou B01AB. O uso de antiagregantes plaquetários foi definido como o uso de medicamentos com código ATC B01AC. Para participantes sem coronariopatia ou acidente vascular cerebral, o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS) de 10 anos foi calculado de acordo com as diretrizes de Avaliação de Risco Cardiovascular da ACC/AHA de 2013.²⁷ As pontuações CHA₂DS₂-VASc foram calculadas de acordo com Lip et al.¹¹ e categorizadas como 0 ou 1 pontos, 2 ou 3 pontos, e ≥ 4 pontos.

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como contagens e proporções, e são comparadas usando-se o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas (idade, índice de massa corporal, índice tornozelo-braquial, e risco de DCVAS de 10 anos) têm distribuição não normal (p<0,001 para todas, usando o teste Anderson-Darling), e são apresentadas como medianas e faixas interquartis, e são comparadas entre os grupos, usando o teste U de Mann-Whitney. Modelos de regressão logística brutos padronizados para a idade e o sexo foram construídos para analisar se o diagnóstico de FFA na linha de base do ELSA-Brasil estava associado a idade, sexo, raça, grau de escolaridade, renda mensal, tabagismo, diagnósticos de hipertensão, diabetes e dislipidemia, índice de massa corporal, obesidade abdominal, doença arterial periférica, coronariopatia, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, febre reumática, e um risco de DCC de 10 anos > 10%. A regressão logística binária foi usada para analisar a associação com todos os casos de FFA, enquanto a regressão logística multinomial foi usada para analisar a associação com casos de FFA de acordo com cada critério de definição (por registro de eletrocardiograma ou autorrelato) separadamente. O nível de significância foi definido em 5%, e o software R, versão 3.5.1, foi usado em todas as análises.

Resultados

Entre os 13.260 participantes incluídos nas análises, 333 (2,5%) tinham FFA na linha de base do ELSA-Brasil, 176/7.213 (2,4%) eram mulheres e 157/6.047 (2,6%) eram homens. De acordo com a faixa etária, a frequência de diagnóstico de FFA foi 1,2%, 2,2%, 2,9%, e 5,4% para as idades < 45, 45-54, 55-64, e > 64 anos, respectivamente. A Tabela 1 mostra as características das amostras do estudo de acordo com a presença de diagnóstico de FFA na linha de base do ELSA-Brasil. Os indivíduos não brancos representaram 47,9% da amostra, e a maioria dos participantes tinham ensino superior completo ou mais.

A Tabela 2 mostra razões de chance padronizadas para idade e sexo para a associação com a presença de diagnóstico de FFA na linha de base do ELSA-Brasil. Considerando todos

Artigo Original

Tabela 1 – Características das amostras do estudo de acordo com a presença de diagnóstico de FFA na linha de base do ELSA-Brasil

	Sem fibrilação ou flutter atrial. (N=12.927)	Fibrilação ou flutter atrial			Total (N=13.260)	p-valor
		Por registro de eletrocardiograma (N=48)	Apenas por autorrelato (N=285)	Todos os casos de FFA (N=333)		
Idade (anos; mediana [P25 - P75])	51,0 [45,0 – 58,0]	61,5 [56,0 – 71,0]	54,0 [49,0 – 62,0]	56,0 [49,0 – 63,0]	51,0 [45,0 – 58,0]	<0,001 ‡
Sexo feminino (N (%))	7.037 (54,4%)	18 (37,5%)	158 (55,4%)	176 (52,9%)	7.213 (54,4%)	0,61 †
Raça (N (%))						
Branco	6.652 (52,1%)	29 (61,7%)	154 (54,6%)	183 (55,6%)	6.835 (52,1%)	0,039 †
Pardo	3.608 (28,2%)	11 (23,4%)	74 (26,2%)	85 (25,8%)	3.693 (28,2%)	
Negro	2.069 (16,2%)	7 (14,9%)	35 (12,4%)	42 (12,8%)	2.111 (16,1%)	
Outros	449 (3,5%)	0 (0,0%)	19 (6,7%)	19 (5,8%)	468 (3,6%)	
Grau de escolaridade (N (%))						
Ensino médio incompleto	1.529 (11,8%)	13 (27,1%)	34 (11,9%)	47 (14,1%)	1.576 (11,9%)	0,10 †
Ensino médio completo	4.443 (34,4%)	12 (25,0%)	85 (29,8%)	97 (29,1%)	4.540 (34,2%)	
Ensino superior ou mais	6.955 (53,8%)	23 (47,9%)	166 (58,2%)	189 (56,8%)	7.144 (53,9%)	
Renda mensal (N (%))						
< USD\$ 1245	3.357 (26,1%)	15 (31,2%)	58 (20,4%)	73 (22,0%)	3.430 (26,0%)	0,001 †
USD\$ 1245-3319	5.679 (44,1%)	12 (25,0%)	115 (40,5%)	127 (38,3%)	5.806 (43,9%)	
≥ USD\$ 3320	3.845 (29,9%)	21 (43,8%)	111 (39,1%)	132 (39,8%)	3.977 (30,1%)	
Tabagismo (N (%))						
Nunca fumou	7.467 (57,8%)	29 (60,4%)	161 (56,5%)	190 (57,1%)	7.657 (57,7%)	0,75 †
Ex-fumante	3.822 (29,6%)	13 (27,1%)	91 (31,9%)	104 (31,2%)	3.926 (29,6%)	
Fumante	1.637 (12,7%)	6 (12,5%)	33 (11,6%)	39 (11,7%)	1.676 (12,6%)	
Hipertensão (N (%))	4.463 (34,5%)	30 (62,5%)	136 (47,7%)	166 (49,8%)	4.629 (34,9%)	<0,001 †
Diabetes (N (%))	2.438 (18,9%)	15 (31,2%)	66 (23,2%)	81 (24,3%)	2.519 (19,0%)	0,015 †
Dislipidemia (N (%))	7.489 (58,0%)	27 (56,2%)	188 (66,0%)	215 (64,6%)	7.704 (58,1%)	0,019 †
Índice de massa corporal (kg/m²; mediana [P25 - P75])	26,3 [23,7 – 29,5]	27,4 [25,4 – 30,4]	26,2 [23,9 – 30,2]	26,5 [24,1 – 30,3]	26,3 [23,7 – 29,6]	0,35 ‡
Classificação do índice de massa corporal (N (%))						
Normal	4.791 (37,1%)	10 (20,8%)	104 (36,5%)	114 (34,2%)	4.905 (37,0%)	0,057 †
Sobrepeso	5.238 (40,5%)	24 (50,0%)	102 (35,8%)	126 (37,8%)	5.364 (40,5%)	
Obesidade	2.892 (22,4%)	14 (29,2%)	79 (27,7%)	93 (27,9%)	2.985 (22,5%)	
Obesidade abdominal (N (%))	4.656 (36,0%)	20 (41,7%)	113 (39,6%)	133 (39,9%)	4.789 (36,1%)	0,16 †
Índice tornozelo-braquial (mediana [P25 - P75])	1,18 [1,12 – 1,23]	1,13 [1,04 – 1,20]	1,17 [1,11 – 1,24]	1,16 [1,10 – 1,23]	1,18 [1,12 – 1,23]	0,008 ‡
Doença arterial periférica (N (%))	403 (3,1%)	6 (12,5%)	12 (4,2%)	18 (5,4%)	421 (3,2%)	0,025 †
Uso de anticoagulantes (N (%))	37 (0,3%)	19 (39,6%)	5 (1,8%)	24 (7,2%)	61 (0,5%)	<0,001 †
Uso de antiagregantes plaquetários (N (%))	706 (5,5%)	7 (14,6%)	45 (15,8%)	52 (15,6%)	758 (5,7%)	<0,001 †
Uso de anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários (N (%))	741 (5,7%)	26 (54,2%)	50 (17,5%)	76 (22,8%)	817 (6,2%)	<0,001 †
Coronariopatia (N (%))	536 (4,2%)	7 (14,6%)	67 (23,5%)	74 (22,2%)	610 (4,6%)	<0,001 †
Insuficiência cardíaca (N (%))	160 (1,2%)	10 (20,8%)	26 (9,2%)	36 (10,8%)	196 (1,5%)	<0,001 †
Acidente vascular cerebral (N (%))	153 (1,2%)	1 (2,1%)	7 (2,5%)	8 (2,4%)	161 (1,2%)	0,067 †
Febre reumática (N (%))	352 (2,7%)	7 (14,6%)	23 (8,1%)	30 (9,0%)	382 (2,9%)	<0,001 †
Evento tromboembólico (N (%))	198 (1,5%)	4 (8,3%)	5 (1,8%)	9 (2,7%)	207 (1,6%)	0,11 †

Continuação

Risco de DCVAS de 10 anos (mediana [P25 - P75])	2,8% [1,1% - 7,1%]	11,8% [4,2% - 18,5%]	2,7% [1,4% - 7,9%]	3,4% [1,5% - 10,4%]	2,8% [1,1% - 7,2%]	0,001 ‡
Risco de DCVAS de 10 anos > 10% (N (%))	2075 (16,9%)	23 (57,5%)	41 (19,2%)	64 (25,2%)	2139 (17,1%)	0,001 †

O risco de DCVAS de 10 anos é definido apenas para participantes sem histórico de coronariopatia ou acidente vascular cerebral. FFA: Fibrilação ou flutter atrial. DCVAS: Doença cardiovascular aterosclerótica. Os p-valores são apresentados para comparação entre o grupo sem fibrilação ou flutter atrial (N=12.927) e todos os casos de FFA (N=333), utilizando os testes † Qui-quadrado ou ‡ U de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Razões de chance padronizadas para idade e sexo (intervalos de confiança de 95%) para a associação com fibrilação ou flutter atrial na linha de base do ELSA-Brasil

Variável	Fibrilação ou flutter atrial		
	Por registro de eletrocardiograma (N=48)	Apenas por autorrelato (N=285)	Todos os casos de FFA (N=333)
Idade (incrementos de um ano)	1,12 [1,09 - 1,16]	1,04 (1,03 - 1,06) †	1,05 (1,04 - 1,07) †
Sexo feminino	0,53 (0,30 - 0,96) †	1,05 (0,83 - 1,33)	0,95 (0,76 - 1,18)
Raça*			
Branco	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Pardo	0,92 (0,45 - 1,85)	0,95 (0,72 - 1,26)	0,94 (0,72 - 1,22)
Negro	(0,43 - 2,27)	0,76 (0,52 - 1,10)	0,79 (0,56 - 1,10)
Grau de escolaridade			
Ensino médio incompleto	1,73 (0,87 - 3,43)	0,79 (0,54 - 1,15)	0,92 (0,66 - 1,27)
Ensino médio completo	1,12 (0,55 - 2,28)	0,86 (0,66 - 1,12)	0,88 (0,69 - 1,13)
Ensino superior ou mais	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Renda mensal			
< USD\$ 1245	1,27 (0,64 - 2,51)	0,67 (0,48 - 0,93) †	0,74 (0,55 - 0,99) †
USD\$ 1245-3319	0,61 (0,29 - 1,25)	0,80 (0,61 - 1,04)	0,77 (0,60 - 0,99) †
≥ USD\$ 3320 (N (%))	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Tabagismo			
Nunca fumou	(Referência)	(Referência)	1,0 (Referência)
Ex-fumante	0,57 (0,29 - 1,12)	0,98 (0,75 - 1,27)	0,90 (0,70 - 1,16)
Fumante	1,00 (0,42 - 2,40)	0,93 (0,64 - 1,36)	0,93 (0,65 - 1,32)
Hipertensão	1,65 (0,89 - 3,03)	1,41 (1,10 - 1,81) †	1,44 (1,14 - 1,81) †
Diabetes	1,11 (0,60 - 2,08)	1,06 (0,80 - 1,41)	1,07 (0,82 - 1,39)
Dislipidemia	0,66 (0,37 - 1,18)	1,22 (0,95 - 1,57)	1,10 (0,87 - 1,39)
Classificação do índice de massa corporal			
Normal	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)	1,0 (Referência)
Sobrepeso	1,88 (0,90 - 3,95)	0,85 (0,64 - 1,12)	0,94 (0,72 - 1,21)
Obesidade	2,21 (0,97 - 5,00)	1,19 (0,88 - 1,60)	1,27 (0,96 - 1,68)
Obesidade abdominal	1,15 (0,63 - 2,08)	1,04 (0,81 - 1,33)	1,05 (0,83 - 1,32)
Doença arterial periférica	2,72 (1,13 - 6,54) †	1,16 (0,64 - 2,10)	1,44 (0,88 - 2,35)
Doença arterial coronariana	1,87 (0,81 - 4,28)	5,99 (4,44 - 8,09) †	5,11 (3,85 - 6,79) †
Insuficiência cardíaca	11,67 (5,58 - 24,40) †	6,51 (4,19 - 10,11) †	7,37 (5,00 - 10,87) †
Acidente vascular	0,90 (0,12 - 6,67)	1,65 (0,76 - 3,57)	1,51 (0,73 - 3,13)
Febre reumática	5,75 (2,55 - 12,98) †	3,02 (1,94 - 4,70) †	3,38 (2,28 - 5,02) †
Risco de DCVAS de 10 anos > 10%	1,56 (0,63 - 3,85)	0,78 (0,50 - 1,21)	0,95 (0,65 - 1,40)

*A proporção pequena de indivíduos de outras raças na amostra impossibilitou a estimativa. FFA: Fibrilação ou flutter atrial. DCVAS: Doença cardiovascular aterosclerótica. As razões de chance e os p-valores foram obtidos a partir de modelos de regressão logística padronizados para idade e sexo. †p<0,05.

Artigo Original

os casos de FFA, idade mais alta ($p<0,001$), renda mais alta ($p=0,044$), e diagnósticos de hipertensão ($p=0,002$), coronariopatia ($p<0,001$), insuficiência cardíaca ($p<0,001$), e febre reumática ($p<0,001$) foram positivamente associados a FFA nos modelos padronizados. Restringindo os casos aos 48 participantes que apresentaram FFA no eletrocardiograma de linha de base, idade mais alta ($p<0,001$), sexo masculino ($p=0,037$), e diagnósticos de doença arterial periférica ($p=0,026$), insuficiência cardíaca ($p<0,001$), e febre reumática ($p<0,001$) foram positivamente associados a FFA nos modelos padronizados. A Tabela suplementar 1 mostra os resultados de modelos brutos para essas associações.

Foi possível calcular as pontuações CHA_2DS_2-VASc para 331 (99,4%) dos 333 participantes com diagnóstico de FFA na linha de base (Tabela 3). Como esperado, os indivíduos com pontuações CHA_2DS_2-VASc mais altas eram mais velhos ($p<0,001$), tinham uma probabilidade mais alta de serem mulheres ($p=0,002$), e apresentaram um risco cardiovascular mais alto ($p<0,001$). Entre os 185 participantes com FFA e pontuação no $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, apenas 20 (10,8%) faziam tratamento com anticoagulantes (16/32; 50,0% quando os casos eram restritos aos 48 participantes que apresentaram FFA no eletrocardiograma de linha de base).

A Tabela 4 mostra a prevalência do uso de anticoagulantes orais em participantes com FFA e uma pontuação $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, de acordo com idade e sexo. Considerando todos os casos de FFA, o uso de anticoagulantes foi mais frequente nos participantes com idade mais alta ($p=0,013$), e uma tendência para uso mais baixo de anticoagulantes em mulheres ($p=0,055$). A Tabela suplementar 2 mostra

que a frequência do uso de anticoagulantes em homens era numericamente mais alta do que em mulheres para todas as faixas etárias. Entretanto, não foram descobertas diferenças significativas nem ao analisar todos os casos de FFA nem ao restringi-los aos participantes que apresentaram FFA no eletrocardiograma da linha de base.

Discussão

Contextualização e discussão dos principais achados

Em nossa amostra de coorte, 2,5% dos participantes incluídos apresentaram FFA na linha de base. Idade, sexo masculino, renda, e diagnósticos de hipertensão, coronariopatia, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca e febre reumática foram associados positivamente ao FFA. Segundo, a maioria dos participantes com FFA e uma pontuação $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ não foi tratada com anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários. Em terceiro lugar, o uso de anticoagulante oral foi mais comum naqueles com idade mais alta, enquanto as mulheres eram tratadas menos frequentemente.

A comparação da prevalência de FFA em amostras diferentes é desafiadora devido às heterogeneidades no desenho do estudo, no cenário do estudo, e na distribuição de idade e sexo no recrutamento. Uma análise da epidemiologia global da fibrilação atrial²⁸ detectou uma prevalência mundial relatada variando entre 0,1% e 6,0%, dependendo da faixa etária e do sexo analisados. Embora este estudo relate uma frequência de diagnóstico de FFA semelhante na amostra,

Tabela 3 – Características dos participantes com fibrilação ou flutter atrial na linha de base do ELSA-Brasil de acordo com as pontuações CHA_2DS_2-VASc

	Fibrilação ou flutter atrial						p-valor
	Por registro de eletrocardiograma		Apenas por autorrelato		Todos os casos de FFA		
	Pontuação CHA2DS2-VASc < 2 (N=16)	Pontuação CHA2DS2-VASc ≥ 2 (N=32)	Pontuação CHA2DS2-VASc < 2 (N=130)	Pontuação CHA2DS2-VASc ≥ 2 (N=153)	Pontuação CHA2DS2-VASc < 2 (N=146)	Pontuação CHA2DS2-VASc ≥ 2 (N=185)	
Idade (anos; mediana [P25 - P75])	56,0 [49,5 – 61,2]	67,5 [58,0 – 71,2]	49,5 [45,0 – 56,0]	59,0 [53,0 – 66,0]	50,0 [45,0 – 57,0]	60,0 [53,0 – 68,0]	<0,001 ‡
Sexo feminino (N (%))	3 (18,8%)	15 (46,9%)	60 (46,2%)	97 (63,4%)	63 (43,2%)	112 (60,5%)	0,002 ‡
Coronariopatia (N (%))	0 (0,0%)	7 (21,9%)	2 (1,5%)	64 (41,8%)	2 (1,4%)	71 (38,4%)	<0,001 ‡
Acidente vascular cerebral (N (%))	0 (0,0%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	7 (4,6%)	0 (0,0%)	8 (4,3%)	0,010 ¥
Risco de DCVAS em 10 anos > 10% (N (%))	7 (43,8%)	16 (66,7%)	15 (11,7%)	26 (30,6%)	22 (15,3%)	42 (38,5%)	<0,001 ‡
DCVAS anterior ou Risco de DCVAS em 10 anos anterior > 10%	7 (43,8%)	24 (75,0%)	17 (13,1%)	94 (61,4%)	24 (16,4%)	118 (63,8%)	<0,001 ‡
Uso de anticoagulantes (N (%))	3 (18,8%)	16 (50,0%)	1 (0,8%)	4 (2,6%)	4 (2,7%)	20 (10,8%)	0,005 ¥
Uso de antiagregantes plaquetários (N (%))	2 (12,5%)	5 (15,6%)	2 (1,5%)	43 (28,1%)	4 (2,7%)	48 (25,9%)	<0,001 ‡

O risco de DCVAS de 10 anos é definido apenas para participantes sem histórico de coronariopatia ou acidente vascular cerebral. FFA: Fibrilação ou flutter atrial. DCVAS: Doença cardiovascular aterosclerótica. Os p-valores são apresentados para comparação entre os grupos com pontuação $CHA_2DS_2-VASc < 2$ (N=146) e com pontuação $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ (N=185) entre todos os casos de FFA, utilizando os testes † Qui-quadrado, ‡ U de Mann-Whitney U ou ¥ exato de Fisher.

Tabela 4 – Frequência do uso de anticoagulantes, de acordo com idade e sexo, em participantes com fibrilação ou flutter atrial e uma pontuação CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, na linha de base do ELSA-Brasil

Fibrilação ou flutter atrial e uma pontuação CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2				
Variável	Por registro de eletrocardiograma (N=32)	Apenas por autorrelato (N=153)	Todos os casos de FFA (N=185)	p-valor
Idade (anos)				
≤ 54	1 / 3 (33,3%)	0 / 52 (0,0%)	1 / 55 (1,8%)	0,013
55 – 64	6 / 11 (54,5%)	2 / 57 (3,5%)	8 / 68 (11,8%)	
≥ 65	9 / 18 (50,0%)	2 / 44 (4,5%)	11 / 62 (17,7%)	
Sexo				
Masculino	9 / 17 (52,9%)	3 / 56 (5,4%)	12 / 73 (16,4%)	0,055
Feminino	7 / 15 (46,7%)	1 / 97 (1,0%)	8 / 112 (7,1%)	

A frequência do uso de anticoagulantes, de acordo com idade e sexo, considerando todos os casos de FFA com uma pontuação de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 foi comparada usando o teste exato de Fisher.

quando comparado com os estudos brasileiros citados,^{3,4} esses estudos têm diferenças marcadas e são complementares. Por exemplo, Kawabata-Yoshihara et al.³ realizaram um estudo de recrutamento porta a porta sistemático de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, enquanto Marcolino et al.⁴ usou um grande banco de dados de eletrocardiogramas da Rede de Teleassistência de Minas Gerais, composto de indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos que receberam cuidados médicos em unidades de atenção primária de saúde. Ambos os estudos consideraram o diagnóstico de FFA de acordo com os registros de eletrocardiograma na avaliação. Ao comparar os achados desses estudos com os achados do presente estudo, detectou-se uma frequência mais alta de FFA quando faixas etárias semelhantes foram comparadas. Provavelmente isso foi influenciado pelas definições de caso, já que o presente estudo também incluiu um diagnóstico médico autorrelatado como critério diagnóstico. Entretanto, considerar apenas os traçados de eletrocardiograma durante a avaliação e excluir o histórico médico das definições pode levar a uma especificidade mais alta e reduzir erros de informação autorrelatada, mas também pode subestimar os índices de prevalência devido ao sub-reconhecimento da fibrilação atrial paroxística.

A associação entre insuficiência cardíaca e fibrilação atrial tem importância clínica. Healey et al.¹² analisaram dados de 15.400 indivíduos com FFA em 47 países. Depois de um ano de acompanhamento, ocorreram 11% de mortes no coorte, e a insuficiência cardíaca foi a causa de morte mais comum (30%). Da mesma maneira, os indivíduos com doença arterial periférica e FFA têm um risco mais alto de acidente vascular cerebral, comparados com aqueles que só têm FFA.²⁹ É importante observar que, em décadas recentes, a doença cardíaca reumática tem diminuído como causa de mortalidade no Brasil,³⁰ e, embora novos casos no país sejam menos comuns, pessoas atualmente de meia idade e adultos mais velhos podem ter tido febre reumática durante a infância. Portanto, a prevalência e a mortalidade devidas à doença cardíaca reumática no Brasil não podem ser desprezadas,³¹ o que é reforçado por nosso achado de que 9,0% dos indivíduos com FFA nessa amostra de estudo

(e 2,9% em geral) apresentaram um histórico médico de febre reumática.

Um achado notável do presente estudo foi que 89,2% de todos os participantes com FFA e uma pontuação CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 não foram tratados com anticoagulante. Isso é mais importante, considerando que os participantes do ELSA-Brasil tinham um grau de escolaridade médio e renda mais altos, quando comparados à população brasileira geral.²⁰ Embora os diagnósticos autorrelatados possam ter influenciado nossos achados de baixos índices de prevenção de acidente vascular cerebral, quando limitamos as análises a participantes com FFA documentado no registro de eletrocardiograma de linha de base, metade deles ainda não tinha recebido anticoagulante.

Embora preocupantes, esses baixos índices de prescrição para prevenção de acidente vascular cerebral não são exclusividade de nossa amostra. Um estudo semelhante realizado por Healey et al.¹² descreveu que, por região geográfica, de 32% (América do Norte, Europa Ocidental e Oriente Médio) a 70% (China) pacientes com indicação por diretriz não receberam tratamento com anticoagulante oral. Na América do Sul, onde o ELSA-Brasil está localizado, a frequência da não prescrição era 55%. Ogilvie et al.³² relataram uma análise sistemática de estudos relatando o uso de anticoagulantes orais em casos de fibrilação atrial fora de ensaios clínicos. Eles identificaram que 21/29 (72,4%) estudos em pacientes com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório prévio, bem como 5/9 (55,6%) estudos em pacientes com alto risco tromboembólico, de acordo com escores de risco, relataram níveis de prescrição inferiores a 60%.

A subprescrição de medicamentos para a prevenção de acidente vascular cerebral parece ser um problema mais grave em mulheres,³³ o que está de acordo com nossos dados. Khurshid et al.³⁴ analisaram dados médicos eletrônicos de 4.388 pacientes com fibrilação atrial e detectaram que, comparadas aos homens, as mulheres receberam menos tratamento com anticoagulantes 1, 3 e 6 meses após o diagnóstico de fibrilação atrial. Além disso, Emdin et al.³⁵

realizaram uma análise sistemática e metanálise de 30 estudos coorte e identificaram que, comparadas aos homens, mulheres com fibrilação atrial tinham um risco mais alto de mortalidade global, mortalidade cardiovascular, e acidente vascular cerebral. Esses autores destacam que, além da subutilização de medicamentos para prevenção de acidente vascular cerebral, outras explicações para resultados piores, tais como os índices mais altos de efeitos adversos dos tratamentos com anticoagulantes³⁶ e antiarrítmicos³⁷ em mulheres são igualmente plausíveis. Além disso, alguns autores destacaram um controle anticoagulante pior em mulheres que utilizam a varfarina. Por exemplo, Sullivan et al.³⁸ analisaram dados de 4.060 participantes do estudo *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM - Investigação de monitoramento da fibrilação atrial para controle do ritmo cardíaco), e concluíram que, comparadas aos homens, as mulheres em tratamento com varfarina passaram consideravelmente mais tempo utilizando doses inferiores à faixa terapêutica da razão normalizada internacional (RNI) (29% vs 26%). Também é importante notar que, a avaliação da linha de base do ELSA-Brasil ocorreu de 2008 a 2010. Nesse momento, o uso de anticoagulantes orais de ação direta para a prevenção de acidente vascular cerebral nos casos de FFA era muito raro.

Pontos fortes e limitações

Este estudo realmente tem alguns pontos fortes. Analisamos dados de uma amostra multicêntrica grande de indivíduos que não foram recrutados de cenários clínicos. Isso reduz possíveis vieses no estudo de fatores associados à fibrilação atrial e diagnósticos, e a prescrição de medicamentos para a prevenção de acidente vascular cerebral, aproximando nossa validade externa à população geral. O protocolo abrangente do ELSA-Brasil permitiu a análise do uso de medicamento de acordo com as pontuações de risco tromboembólico CHA₂DS₂-VASC. O estudo também deve ser interpretado dentro de seu contexto. Conforme afirmado anteriormente, esta definição do estudo de caso pode ter uma tendência a classificações erradas por informações autorrelatadas. Embora essa estratégia minimize o sub-reconhecimento da fibrilação atrial paroxística, é importante admitir que casos autorrelatados representaram uma proporção importante de todos os casos de FFA, e isso pode ter influenciado alguns de nossos resultados. Os dados sobre a frequência de indivíduos dentro da faixa terapêutica de RNI ou escores de risco de hemorragia não estavam disponíveis. Entretanto, acreditamos que o risco de hemorragia não é suficiente para explicar uma parte significativa da falta de prevenção de acidente vascular cerebral nessa amostra.

Referências

1. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
3. Kawabata-Yoshihara LA, Scazufca M, Santos IS, Whitaker A, Kawabata VS, Benseñor IM, et al. Atrial fibrillation and dementia: results from the Sao Paulo ageing & health study. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(6):1108-14.
4. Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*. 2015;17(12):1787-90.

Conclusões

Concluindo, foi identificada uma frequência de diagnóstico de FFA de 2,5% na avaliação de linha de base do ELSA-Brasil. Idade, sexo masculino, renda, e diagnósticos de doença arterial periférica, insuficiência cardíaca e febre reumática foram associados à FFA. Aproximadamente 90% da subamostra dos participantes com FFA e uma pontuação CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 (50% considerando apenas os diagnosticados por registros de eletrocardiograma) não foram tratados com anticoagulantes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos IS, Lotufo P A, Barreto SM, Ribeiro AL, Bensenor IM; Obtenção de dados: Lotufo PA, Brant L, Pinto-Filho MM, Barreto SM, Ribeiro AL, Bensenor I M; Análise e interpretação dos dados: Santos I S, Lotufo P A, Brant L, Pinto-Filho MM, Pereira AC, Barreto SM, Ribeiro AL, Thomas GN, Lip GYH, Bensenor I M; Análise estatística: Santos IS; Obtenção de financiamento: Lotufo PA, Barreto SM, Ribeiro AL, Bensenor I M; Redação do manuscrito: Santos IS, Bensenor I M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lotufo PA, Brant L, Pinto-Filho MM, Pereira AC, Barreto SM, Ribeiro AL, Thomas GN, Lip GYH.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil (Ciência e Departamento de Tecnologia) e o Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil (Financiadora de Estudos e Projetos e Conselho Nacional de Pesquisa do CNPq) (bolsas 01 06 0010,00 RS, 01 06 0212,00 BA, 01 06 0300,00 ES, 01 06 0278,00 MG, 01 06 0115,00 SP, 01 06 0071,00 RJ).

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da USP sob o número de protocolo 659/06. 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.

5. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
6. Norby FL, Soliman EZ, Chen LY, Bengtson LG, Loefer LR, Agarwal SK, et al. Trajectories of cardiovascular risk factors and incidence of atrial fibrillation over a 25-year follow-up: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation*. 2016;134(8):599-610.
7. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373(9665):739-45.
8. Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost*. 2017;117(7):1230-9.
9. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201.
10. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860-5.
11. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
12. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, Zhu J, Pais P, Wang J, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet*. 2016;388(10050):1161-9.
13. Lotufo PA. Stroke prevention within primary care: management of atrial fibrillation using oral anticoagulation. *Sao Paulo Med J*. 2018;136(4):273-5.
14. Nakayama T, Yokoyama T, Yoshiike N, Zaman MM, Date C, Tanaka H, et al. Population attributable fraction of stroke incidence in middle-aged and elderly people: contributions of hypertension, smoking and atrial fibrillation. *Neuroepidemiology*. 2000;19(4):217-26.
15. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2003;22(2):118-23.
16. Iwahana H, Ishikawa S, Ishikawa J, Kabutoya T, Kayaba K, Gotoh T, et al. Atrial fibrillation is a major risk factor for stroke, especially in women: the Jichi Medical School cohort study. *J Epidemiol*. 2011;21(2):95-101.
17. Lotufo PA, Goulart AC, Passos VMA, Satake FM, Souza MFM, França EB, et al. Cerebrovascular disease in Brazil from 1990 to 2015: Global Burden of Disease 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017 May;20(Suppl 01):129-41.
18. Lotufo PA. Stroke is still a neglected disease in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(6):457-9.
19. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
20. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort profile: longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):68-75.
21. Pinto MM, Brant LCC, Padilha-da-Silva JL, Foppa M, Lotufo PA, Mill JG, et al. Electrocardiographic findings in Brazilian adults without heart disease: ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(5):416-24.
22. Macfarlane PW. Evolution of the Glasgow program for computer-assisted reporting of electrocardiograms--1964/1998. *Acta Cardiol*. 1998;53(2):117-20.
23. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. [Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil]. *Rev Saude Publica*. 2013;47(Suppl 2):54-62.
24. Miname M, Bensenor IM, Lotufo PA. Different methods of calculating ankle-brachial index in mid-elderly men and women: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(12):e5734.
25. Verberk WJ, Kollias A, Stergiou GS. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2012;35(9):883-91.
26. Chor D, Alves MG, Giatti L, Cade NV, Nunes MA, Molina MC, et al. Questionnaire development in ELSA-Brasil: challenges of a multidimensional instrument. *Rev Saude Publica*. 2013;47(Suppl 2):27-36.
27. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
28. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(11):639-54.
29. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med*. 2012;125(8):826.e13-23.
30. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenor IM, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Suppl 01):116-28.
31. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713-22.
32. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123(7):638-45.e4.
33. Thompson LE, Maddox TM, Lei L, Grunwald GK, Bradley SM, Peterson PN, et al. Sex differences in the use of oral anticoagulants for atrial fibrillation: a Report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) PINNACLE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e005801.
34. Khurshid S, Weng LC, Hulme OL, Ellinor PT, Lubitz SA. Factors associated with anticoagulation delay following new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120(8):1316-21.
35. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016 Jan 19;532:h7013.
36. Alotaibi GS, Almodaimegh H, McMurtry MS, Wu C. Do women bleed more than men when prescribed novel oral anticoagulants for venous thromboembolism? a sex-based meta-analysis. *Thromb Res*. 2013;132(2):185-9.
37. Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. *Am J Cardiol*. 2003;91(6A):39D-44D.
38. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, Lip GY, Olshansky B. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1799-802.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

A População Brasileira Apresenta Prevalência de Fibrilação Atrial Semelhante à de Países com Rendas mais Altas, e Baixo Uso de Terapia Anticoagulante

Brazilian Population Presents Prevalence of Atrial Fibrillation Similar to Higher Income Countries, and a Low Use of Anticoagulation Therapy

Desiderio Favarato¹

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, Instituto do Coração – Unidade Clínica de Aterosclerose,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Diagnóstico de Fibrilação Atrial na Comunidade Utilizando Eletrocardiograma e Autorrelato: Análise Transversal do ELSA-Brasil*

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais incidente e sua frequência tem aumentado, já que uma proporção maior de pessoas com idade acima dos 60 anos tem se tornado uma tendência mundial.

Há um aumento exponencial da FA com o avanço da idade a partir da faixa dos 50 – 59 anos, de 5 vezes na faixa dos 60 – 69 anos, de 7 vezes na faixa dos 70 – 79 anos, e de 9 vezes acima dos 80 anos de idade.¹

Os homens apresentam uma incidência mais alta de FA.¹⁻³

Uma grande pesquisa envolvendo veteranos do sexo masculino também demonstrou diferenças étnicas na prevalência da FA padronizada pela idade: 3% em hispânicos, 3,4% em negros, 3,6% em asiáticos, 5,2% em ilhéus do Pacífico, 5,4% em indígenas norte-americanos e 5,7% em brancos.⁴

Os outros fatores de risco da FA incluem sedentarismo, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, apneia obstrutiva do sono, hipertensão, consumo de álcool, doença cardíaca coronária e insuficiência cardíaca.⁵

Uma análise sistemática de estudos publicados desde 2015 mostrou que 30% dos acidentes vasculares cerebrais foram causados pela FA.⁶

Palavras-chave

Fibrilação atrial; Epidemiologia; Prevalência; Fatores de Risco; Taxa de Sobrevida; Adulto Jovem; Pessoa de Meia Idade; Arritmias Cardíaca.

Correspondência: Desiderio Favarato •

Incor – Av. Eneas Carvalho de Aguiar, 40, bloco II, 2º andar, sala 2. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: desiderio.favarato@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210562>

Como observado nas considerações iniciais, a FA é uma doença potencialmente perigosa com grande impacto em invalidez, mortes e gastos com saúde.⁷ Esse último foi estudado em detalhes por Barros e Silva et al.⁸

A taxa de mortalidade brasileira por acidente vascular isquêmico padronizada por idade e suas complicações no ano de 2019 era 28,62/100.000 habitantes entre 35 e 74 de idade (37,10 em homens e 21,39 em mulheres) (calculada a partir de dados do DATASUS e do IBGE com o software Joinpoint).

Nesta edição, Santos et al.⁹ apresenta os resultados da prevalência de FA em um coorte abrangente no Brasil - o estudo ELSA-Brasil, envolvendo 15.105 funcionários públicos de seis capitais estaduais brasileiras (São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre, Salvador, Rio de Janeiro e Vitória).¹⁰

A frequência de FA de 2,5% determinada foi semelhante à encontrada em outros estudos internacionais,^{1,11} e à de um estudo retrospectivo do estado de Minas Gerais.³

As principais doenças associadas à FA foram a insuficiência cardíaca (RC 7,35), doença coronária (RC 5,11), febre reumática (RC 3,38), aumento da idade (RC 1,05 por ano), e hipertensão (RC 1,44). Os índices de terapia anticoagulante foram muito baixos, em 7,25% na condição basal. Embora essa baixa frequência de anticoagulação seja mais alta do que identificada na condição inicial do estudo KP-RHYTHM (0,7%), ainda é mais baixa do que após o diagnóstico nesse estudo (38%).¹²

Em conclusão, a carga da FA na população brasileira é semelhante à da população mundial e os baixos índices de anticoagulação autorrelatados pelos sujeitos, 85% dos casos, são uma combinação ruim para a saúde pública.

Referências

1. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 years trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9989):154-62M.
2. Odozynsky C, Dal Forno ARJ, Lewandowsky A, Nascimento HG, D'Ávila A. Paroxysmal atrial fibrillation in females: understanding gender differences. *Arq Bras Cardiol* 2018;110(5):449-53.
3. Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Eurospace*. 2015;17(12):1787-90
4. Borzecki AM, Bridgers DK, Liebschutz JM, Kader B, Kazis LE, Berlowitz DR. Racial differences in the prevalence of atrial fibrillation among males. *J Natl Med Assoc*. 2008;100(2):237-45.
5. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable risk factors and atrial Fibrillation. *Circulation* 2017;136(6):583-96.
6. Yiin GSC, Li L, Bejot Y. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and premorbid anticoagulation. A population-based study and systematic review. *Stroke* 2019;50:21-7. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022249.
7. Goulart AC, Olmos RD, Santos IS, Tunes G, Alencar A, Thomas N, et al. The impact of atrial fibrillation and long-term oral anticoagulant use on all-cause and cardiovascular mortality: A 12-year evaluation of the prospective Brazilian Study of Stroke Mortality and Morbidity. *Int J Stroke*. 2021 Feb 25:1747493021995592. doi: 10.1177/1747493021995592.
8. Silva PGM, Sznejder H, Vasconcellos R, Mendonça Filho HTF, Mardekian J, Nascimento R, et al. Anticoagulation therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in a private setting in Brazil: a real-world study. *Arq Bras Cardiol* 2020;114(3):457-66.
9. Santos IS, Lotufo PA, Brant L, Pinto-Filho MM, Pereira AC, Barreto SM, Ribeiro AL, et al. Atrial Fibrillation Diagnosis using ECG Records and Self-Report in the Community: Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3):426-434.
10. Aquino EML, Barreto SA, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Lotufo PA, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
11. Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, Swett K, Okin PM, et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol*. 2015;25(2):71-6, 76.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.11.024>.
12. Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lenane J, Sung SH, et al. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation: The KP-RHYTHM. *JAMA Cardiol*. 2018;3(7):601-8.



Níveis de Tiol Sérico e Homeostase Tiol/Dissulfeto em Pacientes com Doença Valvar Mitral Reumatismal e em Sujeitos Saudáveis

Serum Thiol Levels and Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients with Rheumatic Mitral Valve Disease and Healthy Subjects

Ahmet Korkmaz,¹ Birsen Doğanay,¹ Funda Basyigit,¹ Cem Çöteli,¹ Abdulkadir Yildiz,² Tugba Gursay,¹ Umit Guray,¹ Ozgul Ucar Elalmis¹

Ministry of Health Ankara City Hospital - Department of Cardiology,¹ Ankara - Turquia

Ozel Anadolu Hastanesi - Cardiology Clinic,² Kastamonu - Turquia

Resumo

Fundamento: A doença valvar mitral reumatismal (DVMR) é a apresentação mais comum das doenças cardíacas reumáticas (DCR). Os processos de inflamação e fibrose também têm papéis significativos em sua patogênese. Estudos recentes demonstram que os tióis e o tiol-dissulfeto são marcadores de stress oxidativo inéditos e promissores.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar diferenças entre os níveis de tiol sérico e de tiol-dissulfeto em pacientes com DVMR e no grupo de controle.

Métodos: Noventa e dois pacientes com DVMR foram cadastrados no estudo. Cinquenta e quatro sujeitos saudáveis, e com correspondência de sexo e idade em relação ao grupo de estudo, também foram incluídos no estudo como um grupo de controle. Foram investigados os níveis de tiol nos pacientes com DVMR e o grupo de controle. Os p-valores menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Os pacientes com DVMR apresentaram pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e níveis de diâmetro do átrio esquerdo (AE) mais altos que os do grupo de controle. Os níveis de tiol nativo ($407 \pm 83 \mu\text{mol/L}$ vs. $297 \pm 65 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) e tiol total ($442 \pm 82 \mu\text{mol/L}$ vs. $329 \pm 65 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) são mais altos no grupo de controle. Níveis de dissulfeto ($16,7 \pm 4,9 \mu\text{mol/L}$ vs. $14,8 \pm 3,7 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,011$) são mais altos no grupo de pacientes com DVMR. Foi identificada uma correlação positiva entre as razões dissulfeto/tiol nativo e dissulfeto/tiol total com PSAP, diâmetro de AE, e gravidade da EMI. A razão dissulfeto/tiol total é significativamente mais alta em pacientes com EMI grave que em pacientes com EMI leve a moderada.

Conclusões: Até onde se sabe, este é o único estudo que avaliou a homeostase tiol/dissulfeto como um preditor inédito, que está relacionado de forma mais próxima à DVMR e à gravidade da EMI.

Palavras-chave: Doenças Reumáticas, Estenose da Valva Mitral, Homeostase, Tiol/Dissulfeto, Ecocardiografia/métodos, Estresse Oxidativo.

Abstract

Background: Rheumatic mitral valve disease (RMVD) is the most common presentation of rheumatic heart disease (RHD). Inflammation and fibrosis processes also play significant roles in its pathogenesis. Recent studies showed that thiols and thiol-disulfide are promising novel oxidative stress markers.

Objectives: The present study aimed to evaluate differences in the serum thiol and thiol-disulfide levels in patients with RMVD and the control group.

Methods: Ninety-two patients with RMVD were enrolled in the study. Fifty-four healthy subjects, age, and gender-matched with the study group, were also included in the study as a control group. This study investigated thiol levels in patients with RMVD and the control group. P-values lower than 0.05 were considered statistically significant.

Results: The patients with RMVD presented higher systolic pulmonary artery pressure (SPAP) and left atrial (LA) diameter levels than the control group. Native thiol ($407 \pm 83 \mu\text{mol/L}$ vs. $297 \pm 65 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$) and total thiol ($442 \pm 82 \mu\text{mol/L}$ vs. $329 \pm 65 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$) levels were higher in the control group. Disulfide ($16.7 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$ vs. $14.8 \pm 3.7 \mu\text{mol/L}$, $p = 0.011$) levels were higher in the group of patients with RMVD.

Correspondência: Cem Çöteli •

Ankara City Hospital - Department of Cardiology Cankaya/Ankara 06800 Turquia

E-mail: cemcoteli@hacettepe.edu.tr

Artigo recebido em 10/03/2020, aceito em 13/07/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200161>

A positive correlation was found between disulfide/native and disulfide/total thiols ratio with SPAP, LA diameter, and MS severity. Disulfide/total thiols ratio was significantly higher in patients with severe MS than with mild to moderate MS patients.

Conclusions: To the best of our knowledge, this is the only study of its kind that has evaluated thiol/disulfide homeostasis as a novel predictor, which was more closely related to RMVD and the severity of MS.

Keywords: Rheumatic Diseases; Mitral Valve Stenosis; Homeostasis; Tiol/Dissulfide; Echocardiography/methods; Oxidative Stress.

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

Introdução

A doença cardíaca reumática (DCR) é a doença cardiovascular mais amplamente observada em crianças e adolescentes.¹ A doença valvar mitral reumatismal (DVMR) é a apresentação mais comum das DCR.² O estudo em 2015 relatou que o número estimado de pacientes com DCR era de 33,4 milhões globalmente.³ No estudo PROVAR, os autores fizeram a triagem de 5996 alunos com mediana de idade de 11,9 (faixa de 9,0 a 15,0), com ecocardiograma. Os autores relataram que a prevalência de DCR era de 42/1000 em crianças brasileiras.⁴

A doença cardíaca reumática ocorre após uma reação autoimune, que é desencadeada por uma infecção estreptocócica do trato respiratório superior não tratada. Esse processo causa lesão valvar grave em sujeitos geneticamente suscetíveis.⁵ Apesar de a fisiopatologia das DCR ser desconhecida, há hipóteses de que várias reações inflamatórias e autoimunes, stress oxidativo, genes do sistema imune, e polimorfismos estejam relacionados às DCR.⁵⁻⁹

Os tióis são agentes antioxidantes cruciais na fisiologia humana. As concentrações de tiol são mais baixas em plasma. Isso acontece porque os tióis são compostos majoritariamente por albumina de plasma humano com tióis de baixo peso molecular, incluindo a cisteína (Cys), a homocisteína, a glutatona, a cisteinil glicina, e a γ -glutamilcisteína.¹⁰ Os processos oxidativos podem transformar os tióis em várias moléculas diferentes. O tiol-dissulfeto é um dos produtos das reações oxidativas em que os tióis estão envolvidos.¹¹ A oxidação dos resíduos de Cys podem gerar a produção reversível de vários dissulfetos, tais como tióis de massa molecular baixa e moléculas de tiol proteico. Além disso, os resíduos de dissulfeto poderiam ser convertidos em grupos de tiol para manter a homeostase tiol/dissulfeto estável.¹² Portanto, os tióis representam uma parte crucial da quantidade total de antioxidantes e têm um papel significativo no mecanismo antioxidante para espécies reativas oxidativas (ERO).¹³

Os estudos atuais demonstraram que a razão tiol-dissulfeto tinha um valor significativo como marcador de stress oxidativo promissor.^{14,15} Embora a importância do metabolismo de tióis tenha sido avaliada para procedimentos e doenças cardiovasculares diferentes, tais como o infarto do miocárdio ou cirurgia para ponte arterial, sua expressão em DCR não é conhecida.^{14,16} Neste estudo, devido ao componente fisiopatológico da DVMR, buscamos avaliar os níveis de tiol em pacientes com DVMR e em sujeitos saudáveis.

Métodos

Noventa e dois pacientes com DVMR que foram atendidos em nossa clínica entre abril de 2018 e dezembro de 2019

foram cadastrados no estudo. Cinquenta e quatro sujeitos saudáveis, e com correspondência em relação ao grupo de estudo, também foram incluídos no estudo como um grupo de controle. Foram considerados sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), comorbidades, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e tabagismo para o pareamento dos grupos.

O termo de consentimento informado escrito foi obtido de todos os participantes. Os critérios de exclusão foram pacientes com síndrome de Marfan, válvula aórtica bicúspide, patologias de válvula mitral não reumáticas, ou cirurgia aberta prévia. Além disso, pacientes com doenças hepáticas, tireoidianas e renais, doenças hematológicas, doenças do tecido conjuntivo ou inflamatórias, qualquer histórico de câncer, e infecção aguda ou crônica também foram excluídos do estudo.

Os dados relevantes demográficos, antropométricos e de histórico médico foram registrados. Informações clínicas, tais como os fatores de risco coronarianos de Framingham (hipertensão (HT), diabetes mellitus (DM), tabagismo, hiperlipidemia, e histórico familiar de doença coronariana), também foram coletadas.

O ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler colorido foi utilizado em todos os pacientes, utilizando-se ultrassom com transdutores de 2,5-MHz (Toshiba SSH160A). Foi utilizado o ecocardiograma modo M para medição do diâmetro atrial esquerdo, e os métodos de planimetria e meia-pressão foram utilizados para acessar a área da válvula mitral. O gradiente transmitral foi definido com um Doppler de onda contínua em um corte apical de quatro câmaras. O Doppler colorido foi realizado para detectar a presença e a gravidade da regurgitação mitral (RM). A pressão sistólica da artéria pulmonar foi medida por estudos de Doppler de onda contínua, utilizando-se a equação de Bernoulli. Os critérios para diagnóstico de DVMR incluem área da válvula mitral $\leq 2,5 \text{ cm}^2$, a presença de espessamento de folhetos, fusão comissural, e alteração na área subvalvar, detectada por ecocardiograma.¹⁷

Foram coletadas amostras sanguíneas da veia antecubital durante a admissão no hospital. As amostras sanguíneas dos grupos de pacientes e controle foram coletadas pela manhã, após um período de jejum de 12 horas. Todas as amostras de sangue foram coletadas em tubos que não continham aditivos. Foi obtido soro após a centrifugação a 1500 g por 10 minutos, que foi armazenado a -80°C até a análise.

A homeostase tiol/dissulfeto foi realizada pelo procedimento determinado por Erel et al.,¹⁸ Em seguida, grupos de tiol funcional livre foram obtidos com a redução de ligações de dissulfeto. O boro-hidreto de sódio foi aplicado como redutor,

Artigo Original

e o redutor não utilizado foi retirado por formaldeído. Depois da reação com o ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzóico), todos os grupos de tiol, tanto os nativos quanto os reduzidos, foram definidos. A quantidade de dissulfeto dinâmico (–S–S) foi confirmada por metade da diferença entre tióis nativos e totais. Depois de avaliar a magnitude do tiol nativo (–SH) e do dissulfeto (–S–S), a razão dissulfeto/tiol nativo (–S–S–/–SH) foi calculada.¹⁸

Análise estatística

A normalidade dos dados foi analisada utilizando-se o teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão. As variáveis com distribuição não normal foram apresentadas como mediana (faixa interquartil), e dados categóricos, como número e porcentagem. O teste t com amostras independentes foi utilizado para comparar os grupos em relação aos dados contínuos com distribuição normal, enquanto o teste U de Mann-Whitney foi realizado para variáveis com distribuição não normal. Os dados categóricos foram analisados usando o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As relações entre as variáveis categóricas e numéricas foram analisadas pela análise da correlação de Spearman. As diferenças foram consideradas significativas no nível de $p < 0,05$ de dois lados. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) para Windows versão 22 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

Um total de 146 sujeitos, dos quais 92 apresentavam DVMR, e 54 não, foi incluído no estudo. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos grupos estudados são apresentados na Tabela 1. No grupo de pacientes com DVMR, um total de 22 (24%) eram do sexo masculino e 70 (76%) eram do sexo feminino, enquanto 15 (28%) pacientes eram do sexo masculino e 39 (72%) eram do sexo feminino no grupo de controle. A idade média era de 48 ± 10 anos e $46,7 \pm 11,2$ anos nos grupos de pacientes com DVMR e de controle, respectivamente. Não foram encontradas diferenças entre os grupos em termos de idade, sexo, IMC, HT, DM, tabagismo e outros parâmetros laboratoriais. Como esperado, os pacientes com DVMR apresentaram pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e níveis de diâmetro do átrio esquerdo (AE) mais altos que os do grupo de controle.

Os níveis de tiol nativo ($407 \pm 83 \mu\text{mol/L}$ vs. $297 \pm 65 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) e tiol total ($442 \pm 82 \mu\text{mol/L}$ vs. $329 \pm 65 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) são mais altos no grupo de controle. Os níveis de dissulfeto ($16,7 \pm 4,9 \mu\text{mol/L}$ vs. $14,8 \pm 3,7 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,011$) são elevados no grupo de pacientes com DVMR. As razões dissulfeto/tiol total e as razões dissulfeto/tiol nativo médias são mais altas no grupo de pacientes com DVMR, enquanto as razões tiol nativo/dissulfeto e as razões tiol total/dissulfeto são mais altas no grupo de controle. Os níveis de tiol nativo, tiol total, dissulfeto, razão dissulfeto/tióis e razão tióis/dissulfeto entre pacientes com ou sem DVMR são apresentadas na Tabela 2.

A análise de correlação mostrou que houve correlação positiva entre os níveis de dissulfeto e a gravidade da estenose mitral (área da válvula mitral $< 1,5 \text{ cm}^2$); entre a razão dissulfeto/tiol total e nativo com PSAP, diâmetro de AE, e gravidade da estenose mitral. Além disso, houve correlações negativas entre o tiol nativo e o tiol total com PSAP, diâmetro de AE, e gravidade da estenose mitral. A análise de correlação entre os parâmetros de tiol e dissulfeto com achados de ecocardiogramas está listada na Tabela 3.

O nível de tiol nativo, tiol total, dissulfeto, razão dissulfeto/tióis e razão tióis/dissulfeto entre pacientes com ou sem estenose mitral reumática grave (EMRG) está listado na Tabela 4. Não houve uma diferença significativa em tiol nativo, tiol total, e dissulfeto entre os pacientes que tinham EMI leve a moderada e EMI grave ou histórico de valvoplastia mitral percutânea. Entretanto, as razões de dissulfeto/tiol total e dissulfeto/tiol nativo foram significativamente mais altas em pacientes com EMI grave ou histórico de valvoplastia mitral percutânea. Por outro lado, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de tiol nativo, tiol total, dissulfeto, e nas razões dissulfeto/tiol total e dissulfeto/tiol nativo de acordo com a gravidade de regurgitação mitral do paciente.

Discussão

Os níveis de tiol plasmático foram significativamente mais baixos em pacientes com DVMR em comparação com o grupo de controle. Os níveis de dissulfeto e a razão dissulfeto/tióis foram maiores em pacientes com DVMR. Até onde se sabe, este é o único estudo que avaliou a homeostase tiol/dissulfeto como um novo preditor, que está relacionado de forma mais próxima à DVMR e à gravidade da EMI.

A doença cardíaca reumática e a DVMR são as complicações graves da febre reumática aguda e causa lesões valvares crônicas, levando a morbidade e mortalidade.² A DCR é responsável por uma parte crucial da carga de saúde em muitos países em desenvolvimento.¹⁹ A DVMR tem um mecanismo complexo em que o principal é a inflamação crônica e as reações autoimunes.

Estudos anteriores apresentaram evidências convincentes de que houve uma inflamação progressiva na DCR, e essa inflamação persistente já causou danos ao tecido valvar.⁷ Vários estudos avaliaram marcadores de inflamação crônica em pacientes com DCR. Alguns desses estudos demonstram que níveis séricos mais elevados de PCR ultrasensível e Pentraxina-3, em comparação com sujeitos saudáveis, poderiam ser considerados marcadores de inflamação em pacientes com DVMR.^{20,21} Em uma pesquisa recente, a razão neutrófilo-linfócito (NLR) era significativamente mais alta em pacientes com DVMR grave que em pacientes com DVMR leve a moderada.²²

Estudos recentes demonstraram a possibilidade de interações entre as interleucinas e a inflamação crônica, inclusive com o desenvolvimento de DCR. Davutoglu et al. e Bilik et al. demonstraram que pacientes com DVMR tinham níveis plasmáticos mais elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF α), IL-2, IL-6, IL-8, e IL-17, IL-23 como preditores de inflamação progressiva e resposta autoimune que sujeitos saudáveis.^{23,24} Em estudos anteriores, marcadores

Tabela 1 – Características clínicas, demográficas de laboratoriais na linha de base dos pacientes com doença valvar mitral reumática

		Controle (n:54)	DVMR (n:92)	p
Idade (Mediana, FIQ1- FIQ3)		45 (39,3 - 54,5)	48 (42 - 55,8)	0,304 ^m
Sexo (n,%)	Masculino	15 (28%)	22 (24%)	0,604 ^x
	Feminino	39 (72%)	70 (76%)	
DM (n,%)	Não	48 (89%)	88 (96%)	0,133 ^x
	Sim	6 (11%)	4 (4%)	
HT (n,%)	Não	46 (85%)	79 (86%)	0,492 ^x
	Sim	8 (15%)	13 (14%)	
Tabagismo, n(%)	Não	40 (74%)	58 (63%)	0,134 ^x
	Sim	14 (26%)	34 (37%)	
IMC (Mediana, FIQ1- FIQ3)		24 (22 - 25,8)	24 (21,9 - 25)	0,139 ^m
Glicemia (mg/dL) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		94 (88,5 - 102)	90 (21,9 - 25)	0,054 ^m
Creatinina sérica (mg/dL) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		0,8 (0,6 - 0,8)	0,7 (0,6 - 0,8)	0,128 ^m
Hemoglobina (g/dL) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		14 (13 - 14)	13,8 (12 - 14)	0,509 ^m
Contagem WBC (x1000/mm3) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		6,4 (5,9 - 7,3)	6,2 (6 - 7)	0,423 ^m
Contagem de plaquetas (x1000/mm3) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		300 (254,5 - 348,8)	301 (277 - 313)	0,766 ^m
Colesterol total (mg/dL) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		215 (195,3 - 235)	197 (195 - 225)	0,075 ^m
LDL, (mg/dL) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		120 (103,3 - 125)	114 (100 - 121)	0,086 ^m
HDL, (mg/dL) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		49 (45 - 55,8)	51 (45,8 - 72)	0,113 ^m
Triglicérides (mg/dL) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		150 (90,8 - 185)	148 (64 - 150)	0,282 ^m
FEVE (Mediana, FIQ1- FIQ3)		61 (60 - 66)	60 (62,8 - 66)	0,155 ^m
AE, (mm) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		36 (35 - 37)	43 (38 - 47)	<0,001 ^m
PSAP (mmHg) (Mediana, FIQ1- FIQ3)		20 (18 - 20)	31 (27,8 - 39,3)	<0,001 ^m
RM Mo/G	Ausente	54 (100%)	60 (65%)	
	Presente	0 (0%)	32 (35%)	
EMi Grave	Ausente	54 (100%)	77 (84%)	
	Presente	0 (0%)	15 (16%)	
Histórico de VMPB		0 (0%)	15 (16%)	
TV cirúrgica		0 (0%)	0 (0%)	
AVM		-	2,2 ± 1,3	
DVAR		0 (0%)	47 (51%)	

IMC: Índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; HDL: lipoproteína de alta densidade; HT: hipertensão; AE: átrio esquerdo; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; DVMR: doença valvar mitral reumática; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; WBC: leucócitos; RM Mo/G: Regurgitação mitral moderada ou grave; VMPB: valvoplastia mitral percutânea por balão; TV: troca valvar; AVM: área valvar mitral; DVAR: doença valvar aórtica reumática (estenose ou regurgitação). ^m Teste U de Mann-Whitney, ^x Teste Qui-quadrado (χ^2).

Tabela 2 – Nível de tiol nativo, tiol total, dissulfeto, razão dissulfeto/tióis e razão tióis/dissulfeto entre pacientes com ou sem doença valvar mitral reumatismal

	Controle (n:54)	DVMR (n:92)	p
Tiol total, (mmol/L) (Média ± DP)	442±82	329±65	<0,001 [†]
Tiol nativo, (mmol/L) (Média ± DP)	407±83	298± 65	<0,001 [†]
Dissulfeto, (mmol/L) (Mediana, FIQ1- FIQ3)	15,1 (13,4 – 17,6)	17 (14,8 – 19,9)	0,011 ^m
Dissulfeto/tiol total, %x100 (Mediana, FIQ1- FIQ3)	3,4 (2,8 – 4)	5,4 (4,3 – 6,6)	<0,001 ^m
Dissulfeto/tiol nativo, %x100 (Mediana, FIQ1- FIQ3)	3,7 (3 – 4,4)	5,8 (4,7 – 7,4)	<0,001 ^m

DVMR: doença valvar mitral reumatismal; ^m Teste U de Mann-Whitney; [†] Teste t de Student.

Tabela 3 – Análise da correlação entre parâmetros de tiol e de dissulfeto com achados ecocardiográficos

		PSAP	EMi Grave	AE
Tiol nativo	Rô de Spearman	-0,598	-0,319	-0,532
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Tiol total	Rô de Spearman	-0,596	-0,300	-0,549
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Dissulfeto	Rô de Spearman	0,135	0,188	0,107
	p	0,106	0,023	0,201
Dissulfeto/tiol nativo	Rô de Spearman	0,469	0,331	0,403
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Dissulfeto/tiol total	Rô de Spearman	0,473	0,333	0,405
	p	<0,001	<0,001	<0,001

AE: átrio esquerdo; EMi: estenose da válvula mitral; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Tabela 4 – Nível de tiol nativo, tiol total, dissulfeto, razão dissulfeto/tióis e razão tióis/dissulfeto entre pacientes com ou sem estenose mitral reumática

	EMi leve - moderada (n:62)	EMi grave ou Histórico de VMPB (n:30)	p
Tiol total, (mmol/L) (Média ± DP)	335±66	317±62	0,125 [†]
Tiol nativo, (mmol/L) (Média ± DP)	304±67	282±59	0,215 [†]
Dissulfeto, (mmol/L) (Média ± DP)	17±5	19±7	0,093 [†]
Dissulfeto/tiol total, %x100 (Média ± DP)	5,2±1,7	6,1±2,1	0,045 [†]
Dissulfeto/tiol nativo, %x100 (Média ± DP)	5,8±2,1	7,1±3,7	0,048 [†]

EMi: Estenose mitral; VMPB: valvoplastia mitral percutânea por balão; ^m Teste U de Mann-Whitney; [†] Teste t de Student.

de stress oxidativo no tecido e no plasma foram investigados em pacientes com DCR. Ele determinou que os níveis de produtos proteicos de oxidação avançada eram mais altos em pacientes com DCR que no grupo de controle.^{25,26} Além disso, nosso estudo foi o primeiro a avaliar o papel da razão tiol-dissulfeto e marcadores de stress oxidativo inéditos em pacientes com DCR.

O stress oxidativo (SO) é o desequilíbrio entre espécies reativas do oxigênio (ERO) e substâncias antioxidantes, e ele pode ser tóxico às células levando à peroxidação lipídica da membrana e lesão à membrana.^{27,28} Os tióis são antioxidantes significativos e desempenham um papel importante na eliminação não enzimática de ERO.^{10,13} Embora as oxidações de tióis proteicos tenha sido considerada uma reação colateral indesejável do stress oxidativo, a identificação de proteínas redox reguladas mostrou que modificações reversíveis do tiol foram importantes para ajustar sua atividade às condições de redox prevalentes no ambiente.²⁹ A definição da importância funcional de modificações de tiol continua a ser um desafio significativo no campo e ainda exige que estudos bioquímicos sejam feitos em casos e doenças diferentes.

Recentemente, a significância da homeostase dissulfeto/tiol foi demonstrada em vários estudos. Um destes, realizado por Kundi et al.,¹⁴ demonstrou que a razão dissulfeto/tiol aumentava no IAM, e os autores concluíram que esse valor poderia ser usado como preditor para a detecção de lesão miocárdica aguda.¹⁴ Em outro estudo, Topuz et al. demonstraram que a homeostase tiol/dissulfeto pode se alterar durante o tromboembolismo pulmonar agudo. Além disso, ela pode estar relacionada a medições hemodinâmicas comprometidas.³⁰ Vários estudos relatam que a redução das concentrações de tiol e da razão tiol/dissulfeto pode ser um fator crucial no desenvolvimento da aterosclerose, da ectasia da artéria coronária (EAC), e da toxicidade cardíaca induzida por quimioterapia.^{15,31,32} Resumidamente, os autores concluíram que o stress oxidativo pode envolver o fator principal de patogênese. Em nosso estudo, os níveis de tiol e a razão tiol/dissulfeto estão relacionados à DVMR e à gravidade do envolvimento mitral reumático, confirmando a hipótese de que a válvula reumática seja a causa do stress oxidativo além da inflamação crônica.

Até onde se sabe, este é o primeiro estudo a avaliar a relação entre a homeostase tiol/dissulfeto e seus impactos na DCR, e a intensidade do dano à válvula em pacientes com DVMR. Nossos achados mostram que a homeostase tiol/dissulfeto poderia ter um papel essencial na fisiopatologia da lesão à válvula reumática. Informações definitivas sobre o assunto poderiam ser conseguidas por meio de estudos de tecido *in vitro* e *in vivo*.

Limitações

Este estudo tem várias limitações. Primeiramente, uma amostra relativamente pequena restringiu a possibilidade de generalização dos achados de nossa pesquisa. A falta de dados de monitoramento e alterações em série de tióis, e a ausência de medições simultâneas de outros mediadores inflamatórios e autoimunes inéditos são outras limitações do estudo. Os valores de tiol/dissulfeto não são comparáveis a outros marcadores enzimáticos e não enzimáticos de stress oxidativo. Finalmente, o estudo poderia ser melhorado, acrescentando-se o polimorfismo genético a pacientes com DVMR.

Conclusões

O presente estudo é o primeiro a demonstrar a associação entre os níveis de tiol e a homeostase de tiol/dissulfeto em pacientes com DVMR. Nossos achados demonstraram seu possível papel na gravidade do dano à válvula na fisiopatologia da DVMR.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Korkmaz A, Gursoy T; Obtenção de dados: Doğanay B, Yildiz A; Análise e interpretação dos dados: Doğanay B; Análise estatística: Korkmaz A, Yildiz A; Redação do manuscrito: Çöteli C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Basyigit F, Çöteli C, Guray U, Elalmis OU.

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 Ankara Numune TRH Clinical Research Ethic Committee sob o número de protocolo E-16-1096. 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. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379(9819):953-64.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
3. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713-22.
4. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Diamantino AC, Carmo GA, Oliveira KK, et al. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAR study. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 15;219:439-45.
5. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation*. 2009;119(5):742-53.
6. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic Heart disease: molecules involved in valve tissue inflammation leading to the autoimmune process and anti-S. pyogenes Vaccine. *Front Immunol*. 2013 Oct 30;4:352.
7. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol*. 2004;165(5):1583-91.
8. Perricone C, Rinkevich S, Blank M, Landa-Rouben N, Alessandri C, Conti F, et al. The autoimmune side of rheumatic fever. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(10):654-5.
9. Karatas Z, Baysal T, Sap F, Altin H, Cicekler H. The role of tenascin-C and oxidative stress in rheumatic and congenital heart valve diseases: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(4):350-6.
10. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:244-53.
11. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*. 2013;288(37):26489-96.
12. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(10):1329-38.
13. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(5):551-64.
14. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1567-71.
15. Kiziltunc E, Gok M, Kundi H, Cetin M, Topcuoglu C, Gulkan B, et al. Plasma thiols and thiol-disulfide homeostasis in patients with isolated coronary artery ectasia. *Atherosclerosis*. 2016 Oct;253:209-13.
16. Sanri US, Ozsin KK, Toktas F, Balci AB, Ustundag Y, Huysal K, et al. The effect of thiol-disulfide homeostasis in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2019;27(4):484-92.
17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.
18. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-32.
19. Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:1-27.
20. Golbasi Z, Ucar O, Keles T, Sahin A, Cagli K, Camsari A, et al. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(5):593-5.
21. Polat N, Yildiz A, Alan S, Toprak N. Association of pentraxin-3 with the severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Acta Cardiol*. 2015;70(4):409-13.
22. Polat N, Yildiz A, Yuksel M, Bilik MZ, Aydin M, Acet H, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(8):793-8.
23. Davutoglu V, Celik A, Aksoy M. Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *J Heart Valve Dis*. 2005;14(2):251-6.
24. Bilik MZ, Kaplan I, Polat N, Akil MA, Akyuz A, Acet H, et al. Serum levels of IL-17 and IL-23 in patients with rheumatic mitral stenosis. *Medicine*. 2016;95(18):e3562.
25. Chiu-Braga YY, Hayashi SY, Schafranski M, Messias-Reason IJ. Further evidence of inflammation in chronic rheumatic valve disease (CRVD): high levels of advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). *Int J Cardiol*. 2006;109(2):275-6.
26. Rabus M, Demirbag R, Sezen Y, Konukoglu O, Yildiz A, Erel O, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008;36(8):536-40.
27. Hayden MR, Whaley-Connell A, Sowers JR. Renal redox stress and remodeling in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and diabetic nephropathy: paying homage to the podocyte. *Am J Nephrol*. 2005;25(6):553-69.
28. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Rad Biol Med*. 2010;48(6):749-62.
29. Ulrich K, Jakob U. The role of thiols in antioxidant systems. *Free Rad Biol Med*. 2019 Aug 20;140:14-27.
30. Topuz M, Kaplan M, Akkus O, Sen O, Yunsel HD, Allahverdiyev S, et al. The prognostic importance of thiol/disulfide homeostasis in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Am J Emerg Med*. 2016;34(12):2315-9.
31. Altıparmak IH, Erkus ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1346-53.
32. Topuz M, Sen O, Kaplan M, Akkus O, Erel O, Gur M. The role of thiol/disulphide homeostasis in anthracycline associated cardiac toxicity. *Int Heart J*. 2017;58(1):69-72.



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

Homeostase do Tiol na Doença Cardíaca Reumática: Biomarcador ou Fator de Risco?

Thiol Homeostasis in Rheumatic Heart Disease: Biomarker or Risk Factor?

Ana Cecília de Almeida Valadares¹  e Roney Orismar Sampaio¹ 

Unidade Clínica de Doenças Valvares - Instituto do Coração - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Níveis de Tiol Sérico e Homeostase Tiol/Dissulfeto em Pacientes com Doença Valvar Mitral Reumatismal e em Sujeitos Saudáveis

As lesões da febre reumática e da doença cardíaca reumática (DCR) resultam de uma complexa rede de vários genes e proteínas que controlam respostas imunes inatas e adaptáveis após uma faringotonsilite por *Streptococcus pyogenes*. O processo inflamatório subsequente leva ao desenvolvimento de lesões cardíacas com alta produção de citocinas inflamatórias conduzindo à calcificação e à fibrose valvar.¹ No entanto, as vias celulares além desses fenômenos imunoregulados não foram totalmente elucidadas.

O estresse oxidativo é uma condição biológica marcada por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e sua redução.² Os distúrbios nesse equilíbrio redox podem causar a superprodução de peróxidos e radicais livres que danificam todos os componentes celulares, incluindo proteínas, lipídios e DNA.³

O estresse oxidativo excessivo também desempenha um papel importante na patogênese de doenças autoimunes, aumentando a inflamação e modificando a tolerância imunológica.⁴ Há uma complexa relação recíproca entre estresse oxidativo, apoptose e autofagia. Isso é especialmente relevante no contexto das doenças autoimunes.⁵ O papel do estresse oxidativo na DCR ainda é desconhecido.

O tiol ou sulfidrílico (–SH) é uma forma altamente ativa e versátil de enxofre reduzido em biomoléculas. Está presente em aminoácidos como a cisteína (Cis), em peptídeos e proteínas e é particularmente sensível às reações redox.⁶ Eles podem atuar como um sensor redox crucial, bem como um interruptor capaz de modificar a função proteica e a interatividade pós-traducional. O tiol proteoma e tiol-oxidoredutases são áreas emergentes de investigação. As alterações no estado de tiol-dissulfeto redox têm sido estudadas em diferentes doenças, como câncer, neurodegenerativa e cardiovascular.⁷

Os processos oxidativos podem converter os tióis em muitas moléculas diferentes. O tiol-dissulfeto é um dos produtos de

reações oxidativas nas quais os tióis estão envolvidos. Estudos atuais demonstraram que a razão tiol-dissulfeto pode ser de valor significativo como um promissor marcador de estresse oxidativo.⁸

O estudo do nível dos tióis séricos e da homeostase tiol-dissulfeto analisou os níveis de tiol em pacientes com DCR e indivíduos saudáveis. Os autores mostraram uma correlação positiva entre os níveis de dissulfeto e a gravidade da estenose mitral, bem como entre a relação dissulfeto/tiol total e nativa com a pressão da artéria pulmonar, o diâmetro do átrio esquerdo e a gravidade da estenose mitral. Os autores concluem que os níveis plasmáticos de tióis foram significativamente mais baixos em pacientes com doença valvar mitral (DVM) em comparação com o grupo controle. Os níveis de dissulfeto e a razão dissulfeto/tiol foram maiores em pacientes com DVM.⁹

Dada a complexidade e múltiplos compartimentos de toda a organização corporal, o termo “estresse oxidativo orgânico” pode ser inadequado. Além disso, a associação entre as mudanças de tiol redox está provavelmente associada a fatores sistêmicos, como disfunção endotelial, devido à inflamação relacionada ao lipídio, diabetes, tendência trombótica sistêmica e outros fatores desconhecidos. Nesse sentido, a questão é se as mudanças oxidativas plasmáticas refletem um biomarcador do próprio processo de doença localizada em vez de um fator de risco para doenças vasculares e cardíacas.¹⁰

De qualquer forma, o estudo destacou uma nova área de investigação dos pools de tióis plasmáticos em DCR, trazendo informações relevantes na fisiopatologia, estágio da doença e até prognóstico. Mais estudos em valvopatia são necessários para elucidar o mecanismo fisiopatológico neste órgão-alvo. Posteriormente, pode ser possível correlacioná-los com os achados no plasma para finalmente obter biomarcadores específicos.

Palavras-chave

Febre Reumática; Doenças Cardiovasculares; Homeostase; Sulfidrílica; Fatores de Risco; Biomarcadores.

Correspondência: Roney Orismar Sampaio •

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas
- Instituto do Coração - Rua Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255. CEP
05403-000, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: sampaioroney@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210693>

Referências

1. Guilherme L, Faé KC, Higa F, Chaves L, Oshiro SE, Barros F, et al. Towards a vaccine against rheumatic fever. *Clin Dev Immunol.* 2006;13(2-4):125-32.
2. Chen K, Thomas SR, Keaney Jr JF. Beyond LDL oxidation: ROS in vascular signal transduction. *Free Radic Biol Med.* 2003;35(2):117-32. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00239-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00239-9)
3. Go YM, Jones DP. Thiol/disulfide redox states in signaling and sensing. *Crit. Rev. Biochem Mol Biol.* 2013;48(2):173-81. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.764840>
4. Jones DP, Go YM. Redox compartmentalization and cellular stress. *Diabetes Obes. Metab.* 2010;12(Suppl 2):116-25. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01266.x>
5. Ganguly P, Alam SE. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015;14:6 <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
6. Jones DP, Carlson JL, Mody VC, Cai J, Lynn M, Sternberg P. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(4):625-35. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(99\)00275-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(99)00275-0)
7. Dohi K, Satoh K, Ohtaki H, Shioda S, Miyake Y, Shindo M, et al. Elevated plasma levels of bilirubin in patients with neurotrauma reflect its pathophysiological role in free radical scavenging. *In Vivo.* 2000;19(5):855-60.
8. Eaton P. Protein thiol oxidation in health and disease: techniques for measuring disulfides and related modifications in complex protein mixtures. *Free Radic Biol. Med.* 40(11):1889-99. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.037>
9. Korkmaz A, Doğanay B, Basyigit F, Çöteli C, Yildiz A, Gursoy T, et al. Serum Thiol Levels and Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients with Rheumatic Mitral Valve Disease and Healthy Subjects. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(3):437-443.
10. Oliveira PVS, Laurindo FRM. Implications of plasma thiol redox in disease. *Clinical Science.* 2018;132(12):1257-80. <https://doi.org/10.1042/CS20180157>.



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

Risco de Morte em Idosos com Sonolência Excessiva Diurna, Insônia e Depressão: Estudo de Coorte Prospectiva em População Urbana no Nordeste Brasileiro

Risk of Death in the Elderly with Excessive Daytime Sleepiness, Insomnia and Depression: Prospective Cohort Study in an Urban Population in Northeast Brazil

Johnnatas Mikael Lopes,¹  Fábio Dantas Galvão,² Angelo Giuseppe Roncalli da Costa Oliveira³

Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) - Colegiado de Medicina,¹ Paulo Afonso, BA - Brasil

Universidade Estadual da Paraíba - Fisioterapia,² Campina Grande, PB - Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Odontologia,³ Natal, RN - Brasil

Resumo

Fundamento: A íntima relação entre a regulação do sono e os eventos cardiovasculares é um dos principais focos de investigação na medicina contemporânea. Hábitos e características do sono interferem na ritmicidade cardíaca e também na expectativa de vida, principalmente em idosos.

Objetivo: Estimar o risco de óbito e de eventos cardiovasculares em idosos comunitários que apresentam queixa de insônia e sonolência excessiva diurna ao longo de oito anos de seguimento.

Método: Foi desenhada uma coorte prospectiva com 160 idosos, a primeira onda em 2009 e a segunda em 2017. Os grupos de seguimento foram determinados pela exposição ou não às queixas de insônia primária e a sonolência excessiva diurna, com ou sem ronco. As covariáveis sexo, estado conjugal, depressão, hipertensão e diabetes foram controladas. O desfecho primário foi o óbito e o secundário, os eventos cardiocerebrovasculares (ECV). As probabilidades dos desfechos foram estimadas pelo risco relativo (RR), através da regressão de Poisson, adotando-se $\alpha \leq 0,05$.

Resultados: Registraram-se 40 mortes no período (25,97%:19,04-32,89) e 48 ECVs (30,76%:23,52-38,01). Os homens apresentaram maior risco (RR = 1,88; 1,01-3,50) de óbito. A depressão (RR = 2,04; 1,06-3,89), a gravidade da insônia (RR = 2,39; 1,52-4,56) e a latência do sono entre 16-30 minutos (RR = 3,54; 1,26-9,94) e 31-60 minutos (RR = 2,23; 1,12-4,47) aumentaram independentemente o risco de óbito em idosos comunitários. Os ECVs foram preditos apenas por idosos hipertensos e/ou diabéticos (RR = 8,30; 1,98-34,82).

Conclusão: A mortalidade em idosos é influenciada pelo estado emocional e pela dificuldade de dormir, diferentemente dos ECVs, condicionados apenas pelas condições pressóricas arteriais e metabólicas.

Palavras-chave: Transtornos do Sono-Vigília/complicações; Idoso; Disfunções Psicológicas; Mortalidade; Depressão.

Abstract

Background: The close relationship between sleep regulation and cardiovascular events is one of the main focuses of research in contemporary medicine. Sleep habits and characteristics interfere with the cardiac rhythm and also with life expectancy, especially in the elderly.

Objective: To estimate the risk of death and cardiovascular events in community-dwelling elderly individuals complaining of insomnia and excessive daytime sleepiness over eight years of follow-up.

Method: A prospective cohort was designed with 160 elderly, with the first wave occurring in 2009 and the second in 2017. Follow-up groups were determined by exposure or not to complaints of primary insomnia and excessive daytime sleepiness with or without snoring. The covariates gender, marital status, depression, hypertension and diabetes were controlled. The primary outcome was death and the secondary outcome was cardio-cerebrovascular events (CCV). Outcome risks were estimated by relative risk (RR) through Poisson regression, adopting $\alpha \leq 0.05$.

Results: There were 40 (25.97%: 19.04-32.89) deaths over the period and 48 (30.76%: 23.52-38.01) CCV. Men had a higher risk (RR = 1.88; 1.01-3.50) of death. Depression (RR = 2.04; 1.06-3.89), insomnia severity (RR = 2.39; 1.52-4.56) and sleep latency between 16-30 minutes (RR = 3, 54; 1.26-9.94) and 31-60 minutes (RR = 2.23; 1.12-4.47) increased the risk of death independently in community-dwelling elderly. CCV were predicted only in the hypertensive and / or diabetic elderly (RR = 8.30; 1.98-34.82).

Correspondência: Johnnatas Mikael Lopes •

UNIVASF - Colegiado de Medicina - Centro de Formação Profissional de Paulo Afonso (CFPPA) Rua da Aurora, S/N, Quadra 27, Lote 3. CEP 48607-190, General Dutra, Paulo Afonso, BA - Brasil

E-mail: johnnatas.lopes@univasf.edu.br

Artigo recebido em 04/02/2020, revisado em 06/07/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200059>

Conclusion: Mortality in the elderly is influenced by the emotional state and difficulty in falling asleep, unlike CCVs, which are conditioned only by arterial and metabolic blood pressure conditions.

Keywords: Sleep Wake Disorders/complications; Aged; Psychological Dysfunction; Mortality; Depression.

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

Introdução

Os transtornos do sono parecem estar relacionados, de modo independente, com desfechos graves de saúde como os eventos cardiovasculares^{1,2} e o óbito.³⁻⁵ Destacam-se a insônia e os sintomas de sonolência excessiva diurna (SED), condições do sono possivelmente associadas a alterações neurofisiológicas⁶ e psicogênicas.⁷

Existem evidências consistentes que apontam para a relação da desregulação do ciclo sono-vigília e das funções cognitivas com processos inflamatórios cerebrais,⁸ assim como déficit no automatismo circulatório,⁹ o que produz sobrecarga cardíaca. As queixas relacionadas ao sono são muito comuns em pacientes com morbidades cardíacas, neurológicas e psicológicas. As principais delas, insônia e SED, são manifestações clínicas comumente mais brandas e podem surgir previamente ou em estágios iniciais de transtornos do sono mais debilitantes como a apneia obstrutiva do sono.¹⁰

Estudos brasileiros recentes revelaram a associação entre risco cardiovascular, insônia e SED.¹¹ Em outros contextos, Lee et al.¹² evidenciaram, em uma coorte de pacientes coronários, que a presença de SED era um fator preditivo em eventos cardiovasculares futuros, quando controlados outros fatores intervenientes.¹² No entanto, é difícil saber se a SED surgiu antes ou depois das coronariopatias.

A insônia também está relacionada com os eventos cardiovasculares. Assim como a SED, ela se revela um potencial fator de risco para eventos cerebrovasculares.² Achados apontam que a insônia está associada à mortalidade geral apenas em indivíduos do sexo masculino, mas se diferencia de acordo com os contextos.¹³

Além dessas condições clínicas, associadas ou independentes, vários parâmetros relacionados com o sono podem estar influenciando as mortes e os eventos cardiovasculares como a eficiência do sono, duração do sono, uso de medicamentos para dormir e movimentos involuntários do corpo.¹³ Acrescenta-se ainda a interação com fatores não modificáveis como o gênero, e modificáveis como as características comportamentais, estilo de vida e fatores emocionais. Podemos citar também os fatores sociais como a escolaridade e o estrato social, que sugerem relação com alterações no ritmo biológico do sono.¹⁴

Todavia, são incipientes as evidências dessas relações na população brasileira, principalmente em subgrupos vulneráveis em níveis biológico e social como os idosos, cuja proporção na população cresce em ritmo constante, mesmo em regiões com características acentuadas de subdesenvolvimento, como a região Nordeste.

Dessa forma, objetiva-se investigar como a presença de queixas de insônia e/ou SED, assim como parâmetros da qualidade do sono e sintomas depressivos influenciam a longo prazo na mortalidade e em eventos cardiovasculares

nos indivíduos idosos comunitários. Conjecturamos a hipótese de que a presença dessas dissonias, isolada ou em conjunto com sintomas depressivos, modulam a probabilidade de óbito e eventos cardiovasculares em idosos.

Método

Desenho

Desenvolveu-se um estudo de coorte prospectiva, no qual a população de base para a pesquisa se constituiu de indivíduos idosos e residentes na zona urbana da cidade de Campina Grande, no estado da Paraíba. A amostra foi de idosos participantes de pesquisa transversal em 2009, desenvolvida por Lopes, Dantas e Medeiros¹¹ na mesma cidade, sendo considerada a primeira onda de coleta de dados com 160 participantes, dimensionados para um estudo de prevalência de SED e insônia. A segunda onda de coleta de dados ocorreu no ano de 2017, para estimar a ocorrência dos desfechos de óbito e eventos cardiovasculares.

O dimensionamento amostral para estimar o risco de óbito no grupo de exposição (com SED e/ou insônia) com relação ao grupo que não foi exposto considerou um desfecho estimado de 10% neste grupo e de 30% no grupo sob exposição,¹⁰ junto a um nível de confiança de 95% para minimizar um erro tipo I e um poder de teste de 80% para minimizar a ocorrência de erro tipo II. Dessa forma, mostrou-se necessário um mínimo de 48 participantes em cada grupo para que o seguimento pudesse estimar os desfechos de modo adequado. De toda a forma, identificaram-se na primeira onda 114 idosos como pertencentes ao grupo de expostos.

Justifica-se considerar a exposição SED e a insônia conjunta em virtude da frequente e concomitante ocorrência de ambas na amostra investigada, além de serem eventos simbióticos em idosos.

Incluíram-se na amostra indivíduos de ambos os gêneros com idade acima de 60 anos, rastreados na primeira onda no ano de 2009 e que se disponibilizaram a participar do estudo. Os indivíduos com incapazes de responder aos questionamentos e de serem avaliados fisicamente foram excluídos da pesquisa.

A escolha dos participantes na primeira onda foi aleatória dentro dos 49 bairros do perímetro urbano estabelecido pela Prefeitura da Cidade de Campina Grande (PB). As ruas sorteadas foram percorridas de uma extremidade a outra, nas duas laterais, saltando-se nove casas a partir da esquina escolhida como início, de acordo com o método utilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para aleatorização neste município. Essa alternância era dada pela razão entre o número total de domicílios e o número de idosos a serem visitados no bairro. Caso não houvesse idoso no domicílio selecionado, a busca deveria ser feita na

residência mais próxima. Quando havia mais de um idoso no local, a coleta de dados era feita com todos eles.

Variáveis e instrumentos de coleta de dados

Os participantes responderam, na primeira onda, ao formulário sociodemográfico com dados sobre sexo (homem ou mulher), idade (em anos), escolaridade (analfabeto, ensino fundamental, ensino médio ou ensino superior) e situação conjugal (com ou sem companheiro). Além disso, algumas informações sobre a existência de condição de saúde crônica, como hipertensão e diabetes, foram averiguadas para efeito de controle de confusão, por serem as doenças crônicas mais prevalentes em idosos. Identificou-se de modo dicotômico o diagnóstico de hipertensão e/ou diabetes nos prontuários das unidades de saúde, assim como a inclusão no programa Hiperdia. Todas as variáveis da primeira onda constituíram-se em independentes na coorte.

Para avaliar a presença de sonolência excessiva diurna, utilizou-se a Escala de Sonolência de Epworth ou Escala de Cansaço.¹⁵ Identificaram-se com SED aqueles com pontuação acima de 10 na Escala de Cansaço, sendo o grau leve entre 11 e 16 e acima deste, o último escore e grau grave. As queixas de insônia foram avaliadas de modo subjetivo a partir de um interrogatório a respeito da dificuldade de iniciar o sono, de manter-se no estado de sono e da dificuldade de retornar ao sono sem motivo aparente.¹⁵ Assim, criou-se um indicador composto que avaliava a presença de SED e/ou insônia, chamado Indicador de Transtorno do Sono.

A latência para o sono foi determinada a partir de domínios do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP), que avalia a qualidade do sono em sete domínios: qualidade subjetiva, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, transtornos do sono, uso de medicação para dormir e disfunção durante o dia. A pontuação varia de 0 a 20. O sono de qualidade ruim é caracterizado em indivíduos com pontuação maior que 5. O ronco foi estimado pela Escala de Ronco de Stanford.¹⁵

Em todos os participantes foi medido o índice de massa corpórea (IMC), que é baseado na massa e altura do indivíduo. O peso era obtido com balança da marca GEOM®, modelo B8030, com limite de peso de 150 kg e sensibilidade de 100 g. A altura foi mensurada pelo estadiômetro compacto adulto do tipo trena, da marca Wiso®, graduado em centímetros. Quando o participante não apresentava condições de caminhar até a balança ou de adotar a postura ortostática para medição da altura, era excluído da pesquisa. Além disso, foram coletados dados de circunferência abdominal (CA) com fita métrica inelástica, classificando os indivíduos em participantes de baixo e alto risco cardiovascular e estabelecendo como ponto de corte as seguintes referências: < 84 cm para mulheres e < 104 cm para homens.¹⁶ Construiu-se um índice nutricional dicotômico considerado adequado (IMC < 27 kg/m² e/ou de baixo risco cardiovascular) e inadequado (IMC ≥ 27 kg/m² e/ou de alto risco cardiovascular).

Para avaliar a existência de sintomas depressivos no idoso, utilizou-se a Escala de Depressão Geriátrica de Sheikh e Yesavage,¹⁷ em que as pontuações de 0 a 10 equivalem ao estado normal; de 11 a 20, remetem aos quadros depressivos médios; e

de 21 a 30, indicam possível depressão moderada/grave.

Os pesquisadores foram devidamente treinados para utilizarem os instrumentos de coleta de dados de modo confiável antes de aplicarem o questionário socioeconômico, a antropometria, a Escala Geriátrica de Depressão e a Escala de Sonolência de Epworth e do IQSP.

A segunda etapa da pesquisa foi realizada em 2017. Inicialmente, os pesquisadores utilizaram a estratégia do contato telefônico, seguida da visita domiciliar, visita à Unidade Básica de Saúde e contato com informantes-chave (vizinhos e parentes) para a localização dos participantes e desfechos. Após a localização, para estimar os desfechos, era constatado o estado vital (vivo ou morto) do participante e a ocorrência de disfunções cardiovasculares e cerebrovasculares. Os eventos de infarto agudo do miocárdio, arritmias, valvulopatias, ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, entre outros, foram autorrelatados pelos participantes ou seus familiares, e confirmados e/ou acrescentados a partir dos prontuários nas unidades de saúde e ou atestados de óbito para os indivíduos já falecidos.

Análise de dados

A análise inferencial foi realizada com o desfecho primário “óbito” e o secundário “eventos cardiocerebrovasculares”, controlando o efeito de covariáveis como hipertensão e diabetes. Estimou-se o risco relativo para as variáveis independentes de agrupamento SED/insônia, bem como os sintomas depressivos, os parâmetros da qualidade do sono e obesidade a partir da Modelagem Linear Generalizada, com modelo baseada na distribuição de Poisson e função ligante logarítmica linear. Diante dessa situação inferencial, adotou-se um nível de significância de 5% para minimizar um erro tipo I. Foi utilizado o software livre R para a análise descritivas e inferenciais de dados.

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, em respeito à Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, obtendo o parecer 2.048.708.

Resultados

Foram acompanhados 160 idosos, com idade entre 60 a 98 anos, média de 72,16 ± 7,84 anos, sendo 112 mulheres (71,2%) e 135 indivíduos cuja escolaridade máxima era o ensino fundamental completo (84,4%). O tempo médio de acompanhamento foi de 5,3 anos, com apenas quatro perdas de seguimento.

Nesta amostra, 118 indivíduos eram normais quanto à SED (73,75%:66,93-80,56), 30 indivíduos apresentavam grau leve de SED (18,75%:12,70-24,79) e 12 indivíduos se encontravam com a forma grave de SED (7,50%:3,41-11,58). A insônia esteve presente em 98 idosos (54,9%), sendo que 65 indivíduos a apresentavam no estágio moderado/grave (43,0%). Registrou-se o desfecho “morte” em 40 idosos (25,97%:19,04-32,89) e o desfecho de evento cardiovascular aconteceu em 48 indivíduos (30,76%:23,52-38,01). A Tabela 1 descreve a distribuição das outras variáveis independentes, bem como sua modelagem preditiva.

Tabela 1 – Análise descritiva, Modelo bruto e ajustado para o risco de óbito em idosos do município de Campina Grande, Paraíba, Brasil, 2009-2017

Variáveis	Risco de morte				
		Modelo bruto		Modelo ajustado	
	n (%)	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Sexo					
Homem	44 (28,2)	1,69	1,01-2,87	1,73	0,92-3,28
Mulher	112 (71,8)	1	-	1	-
Situação conjugal					
Com companheiro(a)	37 (23,7)	1,59	0,91-2,77	1,50	0,86-2,62
Sem companheiro(a)	119 (76,3)	1	-	1	-
Depressão					
Sim	66 (42,3)	1,66	0,97-2,84	2,39	1,52-4,56
Não	90 (57,7)	1	-	1	-
Índice nutricional					
Inadequado	36 (23,1)	0,76	0,42-1,38	1,12	0,58-2,18
Adequado	120 (76,9)	1	-	1	-
Hipertensão/diabetes					
Sim	114 (73,1)	0,86	0,48-1,53	0,84	0,46-1,51
Não	42 (26,9)	1	-	1	-
Indicador de transtorno do sono					
Insônia/SED	114 (81,3)	0,91	0,40-2,07	0,62	0,33-1,16
Normal	46 (28,7)	1	-	1	-
IQSP					
Bom	62 (45,9)	0,78	0,43-1,41	0,62	0,33-1,16
Ruim	73 (54,1)	1	-	1	-

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; SED: sonolência excessiva diurna; IQSP: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.

A modelagem de Poisson revelou, após ajustamento, que entre as variáveis independentes estudadas, apenas a presença de sintomas depressivos é considerada fator de risco para óbito em idosos comunitários. Os idosos com depressão apresentavam 2,39 vezes mais possibilidades de falecer do que os não mostravam sintomas depressivos (IC 95%:1,52-4,56). Por outro lado, os indicadores compostos de estado nutricional, os transtornos do sono, a qualidade do sono e até mesmo a hipertensão/diabetes não foram capazes de influenciar na taxa de mortalidade durante o acompanhamento de oito anos do estudo (Tabela 2).

Ao analisar as variáveis constituintes dos indicadores compostos inclusos no modelo anterior, identifica-se uma nova distribuição para o desfecho “óbito” (Tabela 3) e apresentar sintomas depressivos continuou sendo um fator de risco. Todavia, percebe-se que existe uma predição maior de óbito para o sexo masculino, 88% maior que nas mulheres (RR = 1,88; 1,01-3,50) e também nos idosos com companheiro(a) (RR = 2,10; 1,20-3,68). De modo semelhante, os indicadores de latência de sono entre 16-30 minutos (RR = 2,23; 1,12-4,47) e entre 31-60 minutos (RR = 3,54; 1,26-9,94) predizem mais óbitos que nos indivíduos que dormem antes de 15 minutos. Apresentar insônia leve também foi considerado

preditor de óbito nesta amostra; os idosos que apresentam grau leve possuem 2,30 vezes mais possibilidades de falecer (IC 95%:1,08-4,89).

No desfecho de evento cardiocerebrovascular durante o acompanhamento de oito anos, a única variável independente que demonstrou capacidade preditiva foi o indicador de hipertensão/diabetes. Idosos hipertensos e/ou diabéticos apresentavam probabilidade quase seis vezes maior (RR = 5,72; IC 95%:1,87-17,46) de ter disfunções cardiovasculares e cerebrais que os idosos normotensos e com metabolismo glicérico normal. Os indicadores compostos e segregados do estado nutricional, o transtorno do sono e a qualidade do sono não revelam nenhum efeito no período analisado (Tabela 4).

Discussão

Evidencia-se no presente estudo que os desfechos de óbito e eventos cardiovasculares estudados são preditos por exposições distintas. O falecimento de idosos comunitários é fortemente influenciado pela ocorrência de sintomas depressivos, sendo mais comum em homens e nos indivíduos que vivem com companheiro(a). Entre as características do sono, destaca-se a elevada latência para iniciar o sono e a gravidade da insônia como fatores de risco para o óbito em

Tabela 2 – Modelo ajustado segregado em morbididades específicas do sono para o risco de óbito em idosos do município de Campina Grande, Paraíba, Brasil, 2009-2017

Variáveis	Risco de morte		
	Modelo ajustado		
	n (%)	RR	IC 95%
Sexo			
Homem	44 (28,2)	1,88	1,01-3,50
Mulher	112 (71,8)	1	-
Situação conjugal			
Com companheiro(a)	37 (23,7)	2,10	1,20-3,68
Sem companheiro(a)	119 (76,3)	1	-
Depressão			
Sim	66 (42,3)	2,04	1,06-3,89
Não	90 (57,7)	1	-
Hipertensão/diabetes			
Sim	114 (73,1)	1,19	0,54-2,60
Não	42 (26,9)	1	-
Índice nutricional			
Inadequado	36 (23,1)	1,27	0,59-2,71
Adequado	120 (76,9)	1	-
Latência do sono			
Mais 60 min	22 (16,2)	1,68	0,74-3,81
Entre 31-60 min	19 (14,0)	3,54	1,26-9,94
Entre 16-30 min	31 (22,8)	2,23	1,12-4,47
Menos de 15 min	64 (47,1)	1	-
Gravidade da insônia			
Moderada/grave	65 (43,0)	0,94	0,29-2,96
Leve	33 (21,9)	2,30	1,08-4,89
Sem insônia	53 (35,1)	1	-
Gravidade do ronco			
Ronco excessivo	38 (26,2)	0,69	0,31-1,53
Ronco leve	54 (37,2)	1,24	0,58-2,65
Sem ronco	53 (36,6)	1	-
SED			
Moderada/grave	12 (7,7)	1,08	0,43-2,68
Leve	29 (18,6)	0,60	0,24-1,53
Sem SED	115 (73,7)	1	-

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; SED: sonolência excessiva diurna.

idosos. Por outro lado, apenas os idosos hipertensos e/ou diabéticos apresentaram mais riscos de desenvolver desfechos cardiovasculares.

Diversos estudos têm esclarecido sobre o maior risco de óbito entre homens, principalmente por condições crônicas como as doenças cardiovasculares em idosos.¹⁸ O status conjugal também é identificado como condição relacionada com a vulnerabilidade de saúde. De modo geral, indivíduos

sem companheiros apresentam menores suportes sociais e maior predisposição aos eventos prejudiciais na saúde, como o óbito.¹⁹ Todavia, nossos achados sugerem que idosos com companheiro(a) são mais vulneráveis. A hipótese explicativa aventada está alicerçada nas características da população estudada, em que a possibilidade de interação entre baixas condições socioeconômicas e baixo apoio social sobrecarregam os cônjuges no cuidado recíproco ou de um indivíduo vulnerável. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde apontam

Tabela 3 – Modelo preditivo para o risco de evento cardiocerebrovascular em idosos do município de Campina Grande, Paraíba, Brasil, 2009-2017

Variáveis	Risco de ECC			
	Modelo bruto		Modelo ajustado	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Sexo				
Homem	1,19	0,72-1,98	1,23	0,69-2,21
Mulher	1	-	1	-
Situação conjugal				
Com companheiro(a)	0,98	0,55-1,72	1,03	0,58-1,82
Sem companheiro(a)	1	-	1	-
Depressão				
Sim	1,14	0,71-1,83	1,29	0,78-2,15
Não	1	-	1	-
Índice nutricional				
Inadequado	0,64	0,33-1,25	0,94	0,55-1,62
Adequado	1	-	1	-
Hipertensão/diabetes				
Sim	4,43	1,69-11,64	5,72	1,87-17,46
Não	1	-	1	-
Indicador de transtorno do sono				
Sim	0,72	0,32-1,63	0,66	0,31-1,38
Não	1	-	1	-
IQSP				
Bom	1,27	0,76-2,10	1,36	0,82-2,27
Ruim	1	-	1	-

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; SED: sonolência excessiva diurna; IQSP: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.

também uma maior ocorrência de declínio na reparação do sono em indivíduos com companheiro(a) no Brasil.

Evidenciou-se que sintomas depressivos em idosos são fatores de risco para óbito. Os sintomas depressivos prediziam eventos desta natureza para todas as causas, apresentando interação com o sexo masculino.²⁰ Identificou-se também que os sintomas depressivos são preditivos na mortalidade por isquemia cardíaca em uma coorte da população geral na Inglaterra,²¹ o que foi corroborado com evidências que indicam a depressão como a principal morbidade crônica que atualmente atinge os idosos²² e que pode ter efeito direto ou interação com outros mecanismos patológicos.

De modo geral, quadros depressivos estão relacionados com as alterações do sono. Lima et al.²³ relataram que idosos com menor tempo de sono apresentam piores indicadores de saúde mental nos aspectos emocionais em estudo populacional no Brasil.²³ Sintomas de insônia e sonolência são preditivos para depressão, e é possível que estas condições estabeleçam relação de retroalimentação, que culminam no desfecho de óbito.³

A depressão como fator preditivo de mortalidade em idosos está relacionada com a potencialização de comorbidades

crônicas.²⁴ A depressão em idosos, quando associada a morbidades crônicas, dificulta o manejo das outras condições, como diabetes e hipertensão, principalmente com relação à aderência ao tratamento e ao autocuidado.²⁵ Acrescenta-se também à modificação da percepção da dor²⁶ e do estado geral de saúde,⁴ o que cria manifestações clínicas superdimensionadas ao real problema fisiopatológico.

Nossos achados apontam para uma exposição de risco de óbito produzida pela latência do sono aumentada e a gravidade da insônia em idosos. De modo semelhante, Lallukka et al.³ revelaram que na Noruega e Finlândia a insônia aumenta a probabilidade de óbito em homens,³ assim como nos Estados Unidos,²⁷ sobretudo a dificuldade de iniciar o sono. A insônia está fortemente associada a outros fatores que predizem óbito, como a duração do sono reduzida ou elevada²⁸ e a depressão em idosos. Por outro lado, Chen et al.²⁹ identificaram, em nove anos de segmento, independência entre insônia e eventos de óbito em idosos asiáticos.²⁹ Tais discrepâncias podem advir de diferenças contextuais ou de tempo de seguimento insuficiente para a ocorrência dos desfechos.

Diferentemente de outros estudos, o indicador composto de queixas de sonolência excessiva diurna e insônia, bem como

Tabela 4 – Modelo preditivo segregado em morbididades específicas do sono para o risco de eventos cardiocerebrovasculares em idosos do município de Campina Grande, Paraíba, Brasil, 2009-2017

Variáveis	Risco de morte	
	Modelo ajustado	
	RR	IC 95%
Sexo		
Homem	1,38	0,59-3,21
Mulher	1	-
Situação conjugal		
Com companheiro(a)	1,32	0,62-2,82
Sem companheiro(a)	1	-
Depressão		
Sim	1,32	0,67-2,59
Não	1	-
Hipertensão/diabetes		
Sim	8,30	1,98-34,82
Não	1	-
Índice nutricional		
Inadequado	1,18	0,58-2,41
Adequado	1	-
Latência de sono		
Mais 60 min	1,03	0,40-2,62
Entre 31-60 min	1,34	0,50-3,55
Entre 16-30 min	1,09	0,45-2,59
Menos de 15 min	1	-
Gravidade da insônia		
Moderada/grave	1,35	0,55-3,33
Leve	2,14	0,84-5,42
Sem insônia	1	-
Gravidade do ronco		
Ronco excessivo	0,99	0,41-2,41
Ronco leve	0,96	0,44-2,07
Sem ronco	1	-
SED		
Moderada/grave	0,79	0,26-2,43
Leve	0,74	0,28-1,97
Sem SED	1	-

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; SED: sonolência excessiva diurna.

seus indicadores simples, não se mostram fatores preditivos para eventos cardiovasculares. Todavia, Wu et al.² evidenciaram por meio de coorte em Taiwan que a insônia aumenta o risco de evento cerebrovascular, principalmente em adultos jovens se comparados a idosos. Eventos cardíacos também foram preditos, pela presença de sintomas de insônia em outros achados epidemiológicos.^{10,30}

Para o desfecho de eventos cardiovasculares, nossos dados não apontam as condições do sono ou emocionais

como fatores de risco. O único preditor de risco identificado foi a condição de saúde de hipertensão e/ou diabetes nos idosos durante o período analisado. A literatura científica já evidencia, com bastante respaldo, os efeitos deletérios que a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes produzem na sociedade contemporânea, sendo um robusto fator de risco ou componente para eventos cerebrovasculares isquêmicos³¹ e hemorrágicos, isquemia cardíaca e síndrome metabólica.³²

Artigo Original

Alguns pontos merecem destaque na interpretação dos nossos achados. Apesar do rigor metodológico no planejamento do seguimento, não foram controladas variáveis sociais importantes como renda, rede de suporte social ou status social que refletiria satisfatoriamente aspectos contextuais implicantes nas exposições e desfechos. A baixa escolaridade da população estudada não permitiu uma boa variabilidade desta característica e, portanto, maiores inferências sobre seus efeitos. A falta de bom conhecimento da saúde e/ou acesso aos serviços de saúde da amostra impediu a identificação mais precisa de possíveis eventos cardiovasculares subclínicos. Sua identificação foi realizada por autorrelato. A inexistência de exame diagnóstico da apneia do sono tornou impossível controlar o efeito desta condição de saúde na sua provável interação com as características do sono. Por fim, o ajustamento de covariáveis foi limitado pelo tamanho da amostra.

Contudo, foram obtidas informações de grande valor para população idosa estudada, a qual está à margem dos grandes centros urbanos do Brasil, localizada em uma região com características peculiares quanto aos aspectos sociodemográficos, culturais e econômicos e que apresenta escassos estudos de seguimento para subpopulações vulneráveis. Dessa forma, a identificação dos efeitos independentes que o sono e os sintomas depressivos produzem sobre a taxa de mortalidade de idosos são de considerável importância nas políticas na saúde da pessoa idosa, principalmente para o planejamento público e clínico. Essas informações servirão para alicerçar as tomadas de decisão na organização do cuidado da pessoa idosa, sobretudo para mitigar os predisponentes de vulnerabilidade de sua capacidade funcional e sobrevida.

Conclusão

Identificamos na amostra estudada efeitos independentes que os sintomas depressivos, a latência do sono para dormir e a gravidade da insônia produzem na taxa mortalidade de pessoas idosas. Tais condicionantes caracterizam-se por sua

capacidade de mudança e, portanto, pela possibilidade de minimizar a perspectiva de óbito caso sejam combatidos com o manejo mais adequado e com o nível de atenção apropriado. Somam-se também os efeitos relacionados à questão de gênero masculino, que estão mais propensos à óbito. Tal fator remete a necessidade de adoção de estratégias setoriais que estejam relacionadas tanto ao acesso aos serviços de saúde como aos modos de produção de trabalho e assistência social, a fim de dirimir as inequidades.

Quanto aos eventos cardiocerebrovasculares, apenas a presença de hipertensão e/ou diabetes aumenta o seu risco em idosos comunitários. Apesar de bem conhecido como fatores de risco, existem lacunas no manejo apropriado destas condições quando se refere à adesão ao tratamento e o acesso aos serviços de saúde e seus insumos, que são influenciados por questões sociais de renda, educação e gênero, a fim de conseguir melhores resultados no âmbito da saúde pública.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lopes JM, Oliveira AGRC; Obtenção de dados: Lopes JM, Galvão FD; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lopes JM, Oliveira AGRC, Galvão FD.

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 Johnnatas Mikael Lopes pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Referências

1. Wang YM, Song M, Wang R, Shi L, He J, Fan TT, et al. Insomnia and multimorbidity in the community elderly in China. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(4):591-7.
2. Wu MP, Lin HJ, Weng SF, Ho CH, Wang JJ, Hsu YM. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort. *Stroke*. 2014;45(5):1349-54.
3. Lallukka T, Podlipiskyte A, Sivertsen B, Andruškeienė J, Varoneckas G, Lahelma E, et al. Insomnia symptoms and mortality: a register-linked study among women and men from Finland, Norway and Lithuania. *J Sleep Res*. 2016;25(1):96-103.
4. Garbarino S, Lanteri P, Durando P, Magnavita N, Sannita WG. Co-morbidity, mortality, quality of life and the healthcare/welfare/social costs of disordered sleep: a rapid review. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(8):831.
5. Gómez-Olivé FX, Thorogood M, Kandala NB, Tigbe W, Kahn K, Tollman S, et al. Sleep problems and mortality in rural South Africa: novel evidence from a low-resource setting. *Sleep Med*. 2014;15(1):56-63.
6. Buijs FN, León-Mercado L, Guzmán-Ruiz M, Guerrero-Vargas NN, Romo-Nava F, Buijs RM. The circadian system: a regulatory feedback network of periphery and brain. *Physiology*. 2016;31(3):170-81.
7. Alberti S, Chiesa A, Andrisano C, Serretti A. Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(3):296-303.
8. Clark IA, Vissel B. Inflammation-sleep interface in brain disease: TNF, insulin, orexin. *J Neuroinflammation*. 2014 Mar 21;11:51.
9. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(4):405-33.
10. Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med*. 2011;12(9):748-53.

11. Lopes JM, Dantas FG, Medeiros JLA. Excessive daytime sleepiness in the elderly: association with cardiovascular risk, obesity and depression. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(4):872-9.
12. Lee CH, Ng WY, Hau W, Ho HH, Tai BC, Chan MY, et al. Excessive daytime sleepiness is associated with longer culprit lesion and adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1267-72.
13. Castro-Diehl C, Diez Roux AV, Redline S, Seeman T, McKinley P, Sloan R, et al. Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Mesa). *Sleep*. 2016;39(11):1919-26.
14. Cho JHJ, Olmstead R, Choi H, Carrillo C, Seeman TE, Irwin MR. Associations of objective versus subjective social isolation with sleep disturbance, depression and fatigue in community-dwelling older adults. *Aging Ment Health*. 2019;23(9):1130-8.
15. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo CS, Barba MEF, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12(1):70-5.
16. Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Mizuno Y, Morita H, et al. Association between waist circumference and carotid intima-media thickness in the general population. *Int Heart J*. 2020;61(1):103-8.
17. Giavoni A, Melo GF, Parente I, Dantas G. Elaboration and validation of the Depression Scale for the Elderly. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(5):975-82.
18. Sleeman KE, Brito M, Etkind S, Nkhoma K, Guo P, Higginson IJ, et al. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. *Lancet Glob Health*. 2019;7(7):e883-92.
19. Zueras P, Rutigliano R, Trias-Llimós S. Marital status, living arrangements, and mortality in middle and older age in Europe. *Int J Public Health*. 2020;65(5):627-36.
20. Zhu AQ, Kivork C, Vu L, Chivukula M, Piechniczek-Buczek J, Qiu WQ, et al. The association between hope and mortality in homebound elders. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(12):e150-6.
21. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(4):515-23.
22. Wu CS, Hsu LY, Wang SH. Association of depression and diabetes complications and mortality: a population-based cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020 Jan 29;29:e96.
23. Lima MC, Barros MBA, Alves MCGP. Sleep duration and health status self-assessment (SF-36) in the elderly: a population-based study (ISA-Camp 2008). *Cad Saúde Pública*. 2012;28(9):1674-84.
24. Smith DJ, Court H, McLean G, Martin D, Martin JL, Guthrie B, et al. Depression and multimorbidity: a cross-sectional study of 1,751,841 patients in primary care. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(11):1202-8.
25. Gallo JJ, Hwang S, Hui Joo J, Bogner HR, Morales KH, Bruce ML, et al. Multimorbidity, depression and mortality in primary care: randomized clinical trial of an Evidence-Based Depression Care Management Program on Mortality Risk. *J Gen Intern Med*. 2016;31(4):380-6.
26. Campbell CM, Buenaver LF, Finan P, Bounds SC, Redding M, McCauley L, et al. Sleep, pain catastrophizing and central sensitization in Knee osteoarthritis patients with and without insomnia. *Arthritis Care Res*. 2015;67(10):1387-96.
27. Parthasarathy S, Vasquez MM, Halonen M, Bootzin R, Quan SF, Martinez FD, et al. Persistent insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med*. 2015;128(3):268-75.
28. Xiao Q, Blot WJ, Matthews CE. Weekday and weekend sleep duration and mortality among middle-to-older aged white and black adults in a low-income southern US cohort. *Sleep Health*. 2019;5(5):521-7.
29. Chen HC, Su TP, Chou P. A nine-year follow-up study of sleep patterns and mortality in community-dwelling older adults in Taiwan. *Sleep*. 2013;36(8):1187-98.
30. Kawada T. Insomnia and cardiac events in patients with heart failure. *Circ J*. 2016;81(1):125.
31. Lopes JM, Sanchis GJB, Medeiros JLA, Dantas FG. Hospitalization for ischemic stroke in Brazil: an ecological study on the possible impact of Hipertensão. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(1):122-34.
32. Martinez R, Lloyd-Sherlock P, Soliz P, Ebrahim S, Vega E, Ordunez P, et al. Trends in premature avertable mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990-2017: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e511-23.



Avaliação Ativa de Sono e Depressão em Pacientes Idosos no Cenário da Cardiologia Ambulatorial: O Que Estamos Esperando?

Active Assessment of Sleep and Depression for elderly Patients in the Outpatient Cardiology Setting: What Are We Waiting for?

Ana Vitória Vitoreti Martins¹  e Luciano F. Drager¹ 

Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Risco de Morte em Idosos com Sonolência Excessiva Diurna, Insônia e Depressão: Estudo de Coorte Prospectiva em População Urbana no Nordeste Brasileiro

O interesse nas relações entre distúrbios do sono, depressão e doença cardiovascular tem aumentado nas últimas décadas. A maioria das evidências disponíveis sugere que vários distúrbios do sono (incluindo privação de sono, insônia, e apneia obstrutiva do sono) não são somente meros espectadores, mas podem contribuir no aumento do risco cardiovascular.¹⁻³ A prevalência e o impacto dos distúrbios do sono podem variar dependendo de algumas características clínicas (por exemplo: idade, sexo e comorbidades). Idade avançada é claramente um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios do sono; evidências consistentes mostraram um maior número de queixas associadas ao sono com o avançar da idade,⁴ incluindo insônia⁵ e apneia obstrutiva do sono.^{2,3} A redução no número de horas de sono e uma má qualidade do sono podem prejudicar vários domínios relacionados à qualidade de vida nos idosos.⁴⁻⁶ Ainda, a depressão está associada com várias consequências cognitivas e cardiovasculares.⁷ Com base na plausibilidade biológica que relaciona distúrbios do sono e depressão com risco cardiovascular,^{7,8} e a elevada prevalência de doenças cardiovasculares em idosos, é razoável afirmar que os distúrbios do sono contribuem para o alto risco cardiovascular observado nesse subgrupo de pacientes.

Nesta edição dos Arquivos de Brasileiro de Cardiologia, Lopes et al.⁹ apresentam um estudo prospectivo do tipo coorte com 160 pacientes idosos (entre 60 e 98 anos de idade) com o objetivo de estimar o risco de morte e de eventos cardiovasculares após oito anos de acompanhamento (de 2009 a 2017) naqueles que apresentaram insônia e sonolência excessiva durante o dia no basal. Sonolência excessiva durante o dia, qualidade do sono, e presença de sintomas depressivos foram avaliados por Escala de Sono de Epworth, Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, e Escala de Depressão Geriátrica respectivamente.

Palavras-chave

Sono; Depressão; Idosos.

Correspondência: Dr. Luciano F. Drager •

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

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210624>

Os desfechos cardiovasculares propostos avaliados oito anos depois (infarto do miocárdio, arritmias, valvulopatias, ataque isquêmico transitório e acidente vascular isquêmico ou hemorrágico) foram relatados pelos participantes ou seus familiares, e confirmados por revisão dos prontuários médicos nas respectivas unidades de saúde. Durante o seguimento, 40 mortes e 48 eventos cardiovasculares (incluindo eventos cerebrovasculares) ocorreram no período. Os autores observaram que os homens apresentaram um risco 88% maior de morte em comparação às mulheres. Além disso, depressão (RR=2,04; IC95%: 1,06-3,89), gravidade da insônia (RR=2,39; IC95%: 1,52-4,56), e latência do sono de 16-30 minutos (RR=3,54; IC95%: 1,26-9,94) e de 31-60 minutos (RR=2,23; IC 95%: 1,12-4,47) foram independentemente associados com risco aumentado de morte em idosos da comunidade. Os eventos cardiovasculares e cerebrovasculares foram preditos somente por hipertensão e diabetes. Os autores argumentaram que a maior mortalidade em homens está associada ao fato de eles apresentarem uma maior taxa de doenças crônicas, tais como doenças cardiovasculares. De fato, dados da população brasileira mostram a diferença na prevalência de doenças cardiovasculares e mortalidade entre os sexos, com maior taxa nos homens.¹⁰

Além disso, o presente estudo reforça o papel negativo de vários distúrbios do sono^{2,3} e depressão^{11,12} em pacientes idosos. Os mecanismos potenciais que ligam distúrbios do sono e depressão com mortalidade são múltiplos, incluindo mudanças na modulação do sistema nervoso autônomo, aumento da atividade simpática, inflamação sistêmica e aterogênese. Além disso, a ruptura em alguns sistemas de regulação cerebral, por exemplo, no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e na variação circadiana de cortisol e melatonina, pode contribuir para essa associação.¹ A depressão está frequentemente associada com pobreza e baixo nível educacional, o que impõe limitações significativas no acesso aos serviços de saúde.¹² Esses pacientes podem estar predispostos a uma adesão mais baixa a tratamentos crônicos, e a mudanças nos padrões de sono e no estilo de vida.^{11,12}

As principais contribuições do estudo estão relacionadas ao delineamento prospectivo do estudo e a localidade da população estudada. O padrão de sono e o estado de depressão da população do nordeste brasileiro são pouco explorados. A elevada porcentagem de pobreza, baixo

nível de educação, e vulnerabilidade social em comparação a outras regiões do país podem ter afetado os resultados do estudo, mas destacaram a necessidade de políticas de saúde direcionadas. Apesar dos pontos fortes do estudo, é importante discutirmos suas limitações. Primeiramente, esta é uma amostra relativamente pequena de pacientes para se avaliar desfechos duros, tais como morte e doença cardiovascular. Segundo, o delineamento observacional pode não capturar potenciais fatores residuais que possam contribuir para os desfechos propostos. Terceiro, as queixas relacionadas ao sono foram baseadas em relatos subjetivos. É razoável se esperar algum viés de memória e percepções

errôneas sobre o sono em uma proporção significativa de pacientes. A disponibilidade de análises objetivas da duração do sono e da apnéia obstrutiva do sono ajudaria a determinar o real impacto dos distúrbios do sono nos idosos.

Concluindo, o presente estudo reforça o potencial papel dos distúrbios do sono e da depressão na modulação da mortalidade em idosos. Esses resultados também destacam a necessidade de mais colaboração entre especialistas do sono e psiquiatras no manejo desses pacientes. Mais estudos abordando intervenções apropriadas a respeito desses fatores importantes contribuirão para avanços significativos nessa importante área de pesquisa.

Referências

1. Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest*. 2017;152(2):435-44. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.026.
2. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, Morón IDC, et al. Cardiovascular Mortality in Obstructive Sleep Apnea in the Elderly: Role of Long-term Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Prospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-16. doi: 10.1164/rccm.201203-0448OC.
3. Drager LF, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Giatti S, Aiello AN, et al. OSA, Short Sleep Duration, and Their Interactions with Sleepiness and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: The ELSA-Brasil Study. *Chest*. 2019;155(6):1190-8. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.003.
4. Crowley K. Sleep and Sleep Disorders in Older Adults. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(1):41-53. doi: 10.1007/s11065-010-9154-6.
5. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(6):1017-24. doi: 10.5664/jcsm.7172.
6. Newman AB, Spiekerman CF, Enright P, Lefkowitz D, Manolio T, Reynolds CF, et al. Daytime Sleepiness Predicts Mortality and Cardiovascular Disease in Older Adults. The Cardiovascular Health Study Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(2):115-23. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb03901.x.
7. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients with Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1827-45. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.041.
8. Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LRA, Poyares D, et al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):290-340. doi: 10.5935/abc.20180154.
9. Lopes JM, Galvão FD, Oliveira AGRDC. Risk of Death in the Elderly with Excessive Daytime Sleepiness, Insomnia and Depression: Prospective Cohort Study in an Urban Population in Northeast Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3):446-454. doi: 10.36660/abc.20200059.
10. 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.
11. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, et al. Depression and Coronary Heart Disease: 2018 Position Paper of the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Eur Heart J*. 2020;41(17):1687-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehy913.
12. Brandão DJ, Fontenelle LF, Silva SA, Menezes PR, Pastor-Valero M. Depression and Excess Mortality in the Elderly Living in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(1):22-30. doi: 10.1002/gps.5008.



Associação da Composição Corporal com Rigidez Arterial em Longevos

Association of Body Composition with Arterial Stiffness in Long-lived People

Flávia Veríssimo Melo e Silva,¹ Franciellen Bruschi Almonfrey,¹ Cinthia Medice Nishide de Freitas,² Flávia Kurebayashi Fonte,¹ Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda,¹ Clineu de Mello Almada-Filho,¹ Maysa Seabra Cendoroglo,¹ Egli Belinazzi Quadrado,¹ Celso Amodeo,¹ Rui Pova,¹ Roberto Dischinger Miranda¹

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp- EPM),¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),² Campinas, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Pouco se conhece sobre a relação entre sarcopenia e hemodinâmica central em idosos longevos.

Objetivo: Estudar a relação da rigidez arterial com a composição corporal em idosos longevos.

Métodos: A composição corporal foi avaliada por meio da absorptometria de Raio X de dupla energia (DEXA) e dos parâmetros de circulação central (PCC) obtidos por método oscilométrico não invasivo, com o Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor®. Os parâmetros centrais avaliados foram: velocidade da onda de pulso (VOP), *augmentation index* (Alx), índice de amplificação da pressão de pulso (iAPP) e pressão de pulso central (PPc). Estes foram correlacionados com massa magra total (MM) e apendicular (MA), percentual de gordura corporal e índice de Baumgartner (IB). Aceitou-se nível de significância de 5%.

Resultados: Participaram 124 longevos, com idade média de 87,1 anos (DP±4,3 anos), sendo 74,2% mulheres e 57,3% brancos. Houve correlação inversa do Alx com as variáveis MM ($r = -0,391$, $p < 0,001$), MA ($r = -0,378$, $p < 0,001$) e IB ($r = -0,258$, $p = 0,004$). A PPc apresentou associação inversa com MM ($r = -0,268$, $p = 0,003$), MA ($r = -0,288$, $p = 0,001$) e IB ($r = -0,265$, $p = 0,003$). Houve relação direta apenas entre Alx e percentual de gordura corporal ($r = 0,197$, $p = 0,029$).

Conclusão: Em idosos longevos, o percentual de gordura corporal se associa diretamente com a rigidez arterial e tem associação inversa com a quantidade de MM. Esses achados podem estar associados ao maior risco cardiovascular.

Palavras-chave: Idoso; Gordura; Rigidez Arterial; Composição Corporal; DEXA.

Abstract

Background: Arterial stiffness, obesity and sarcopenia correlate with each other and with cardiac outcomes in younger adults. However, there is little evidence of the association between body composition and markers of central arteries stiffness in long-lived people.

Objective: To evaluate the relationship between arterial stiffness and body composition in functionally independent long-lived individuals.

Methods: This is a cross-sectional analysis of the association between markers of arterial stiffness and body composition among participants in a longitudinal cohort of elderly individuals aged 80 years or older who were functionally independent and lived in the community. Body composition measurements were performed using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) and central circulation parameters (CCP) obtained by a non-invasive oscillometric method through the Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor® device. The central parameters evaluated were: pulse wave velocity (PWV), augmentation Index (Alx), pulse pressure amplification index (PPAi) and central pulse pressure (cPP). These were correlated to total lean mass (LM) and appendicular lean mass (aLM), body fat percentage, and Baumgartner's Index (BI). The level of significance was set at 5% for all tests.

Results: Data from 124 elderly people with a mean age of 87.1 years (SD ± 4.3 years) were analyzed, with 74.2% of women and 57.3% of white. There was a statistically significant inverse correlation of Alx with LM ($r = -0.391$, $p < 0.001$), aLM ($r = -0.378$, $p < 0.001$), and BI ($r = -0.258$, $p = 0.004$). Also, cPP had an inversely proportional association with LM ($r = -0.268$, $p = 0.003$), aLM ($r = -0.288$, $p = 0.001$), and BI ($r = -0.265$, $p = 0.003$). When assessing the relationship between fat mass and CCP, a statistically significant direct relationship was observed only between Alx and body fat percentage ($r = 0.197$, $p = 0.029$).

Conclusion: In long-lived people, body fat percentage is directly associated with arterial stiffness and inversely associated with the amount of LM. These findings may be associated with increased cardiovascular risk.

Keywords: Aged; Fats; Vascular Stiffness; Body Composition; DEXA.

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

Correspondência: Celso Amodeo •

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp- EPM) - Rua Loefgren, 1350. CEP 04023-062, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: camodeo@cardiol.br, camodeo@terra.com.br

Artigo recebido em 20/12/2019, revisado em 03/07/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190774>

Introdução

O envelhecimento é um fenômeno global, e a população com 80 anos ou mais (idosos longevos) irá triplicar de 2015 a 2050, sendo esse aumento mais acelerado nos países em desenvolvimento.¹

Em faixas etárias mais elevadas, há maior prevalência de doenças crônicas. Assim, além da própria idade, somam-se vários fatores de risco que elevam a taxa de eventos cardiovasculares (CV), que continuam sendo a principal causa de morbimortalidade nessa faixa etária.²⁻⁴ A rigidez arterial também contribui para o aumento do risco de eventos CV maiores, tais como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE), independentemente da presença de hipertensão arterial (HA), em adultos e idosos jovens.⁵⁻⁷ Existem poucos estudos correlacionando a rigidez arterial ao risco CV na população de idosos longevos.^{6,7}

Outro fator que apresenta correlação com o risco CV é a distribuição e a quantidade de gordura e de massa magra (MM) corporal. A gordura visceral abdominal está associada ao aumento da síndrome metabólica e do risco CV, mesmo naqueles que possuem um peso adequado para a altura.^{8,9} Esta representa uma melhor associação com o risco CV do que o índice de massa corporal (IMC) na população idosa.¹⁰⁻¹² Além disso, a redução da MM associa-se com maior mortalidade global e CV.^{13,14}

Alguns estudos sugerem que a rigidez arterial contribua para a relação entre a composição corporal e o aumento do risco CV.¹⁵⁻¹⁷ Entretanto, essa relação não está clara, principalmente quando se trata de idosos longevos, pois apesar de serem uma população em crescimento exponencial, ainda são pouco estudados.

Dessa maneira, mesmo não se conhecendo exatamente o mecanismo que une a obesidade e a sarcopenia ao dano vascular, acredita-se que possa haver associação com a rigidez arterial.^{18,19}

O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre rigidez arterial e composição corporal em idosos longevos que vivem na comunidade.

Método

Foi realizada uma análise transversal de uma coorte prospectiva de idosos com 80 anos ou mais, com independência funcional e cognitiva (Estudo Longevos). Este foi composto tanto por uma avaliação clínica, cognitiva, funcional e nutricional quanto pela realização de exames de rotina e de interesse científico. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para serem admitidos no programa.

Foram excluídos os indivíduos que apresentavam: insuficiência renal em programa de diálise; instabilidade hemodinâmica com necessidade de uso de fármacos vasoativos; insuficiência cardíaca com classe funcional III ou IV; doenças psiquiátricas que pudessem comprometer a realização das avaliações propostas no protocolo; doenças graves e/ou câncer com prognóstico menor que um ano.

Esta análise inclui todos aqueles indivíduos que realizaram uma avaliação da composição corporal e uma medida não

invasiva dos parâmetros da circulação central (PCC), com um intervalo de tempo de no máximo um ano entre elas. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (CEP- UNIFESP) com Nº CEP 0190/2017 e Nº do parecer 2.381.489.

Os PCC foram obtidos de modo não invasivo com a utilização do equipamento Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor® (I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) validado para essa finalidade, o qual capta simultaneamente a pressão arterial braquial e a forma da onda de pulso.²⁰⁻²²

A pressão arterial foi aferida em todos os pacientes no dia de aplicação do protocolo, usando como base as recomendações da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.²³ Utilizamos a média das medidas válidas dos seguintes parâmetros centrais: velocidade da onda de pulso (VOP), *augmentation index* (Alx), índice de amplificação da pressão de pulso (iAPP), pressão de pulso central (PPC), e os correlacionamos aos dados da composição corporal.

A composição corporal foi avaliada pela DEXA (Absortometria de Raio X de Dupla Energia ou Dual Energy X-Ray Absorptiometry) com o equipamento de densitometria Hologic (Modelo Discovery A, Waltham, USA), permitindo quantificar a MM total, a massa apendicular (MA) e o percentual de gordura corporal.^{24,25} A MA foi calculada pela razão da quantidade de MM em braços e pernas, em gramas, e a altura do indivíduo ao quadrado, em metros (MA em g/m²). Além disso, a DEXA permite calcular o índice de Baumgartner (IB), que utiliza a MA no numerador da fórmula do IMC, em substituição à massa corporal total.

Análise estatística

Como o estudo utilizou uma coorte prospectiva de idosos longevos, o tamanho da amostra foi decidido por conveniência. Inicialmente os dados foram analisados descritivamente.

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas numéricas com distribuição normal foram descritas como média e desvio-padrão.

Para se avaliar a associação linear entre duas variáveis numéricas, foi utilizada a correlação de Pearson. Foram apresentadas também as correlações parciais ajustadas pela idade.

Para todos os testes estatísticos, foi utilizado um nível de significância de 5%.

As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software estatístico SPSS 20.0.

Resultados

Foram analisados 124 idosos longevos, dos 74,2% eram mulheres e 57,3% eram de cor branca, com média de idade de 87,1 ± 4,3 anos, sendo observada uma idade mínima de 80 anos e máxima de 100 anos.

O tempo médio entre a realização das medidas de pressão e da DEXA foi 43,4 dias. Da amostra obtida, 41,9% eram eutróficos, pela classificação de Lipschitz (IMC 22 a 27 kg/m²) e 41,1% obesos (IMC > 27 kg/m²). Na distribuição do percentual de gordura obtido na DEXA em tercís, percebeu-se que 1/3

Artigo Original

da amostra possuía mais de 42,9% da composição corporal composta por massa gorda, 1/3 possuía de 36,4 a 42,9%, e 1/3 possuía menos de 36,4% de massa gorda.

Houve uma associação inversa da quantidade de MM, seja apendicular ou total, com a rigidez arterial (Figura 1). Observou-se associação estatisticamente significativa de dois PCC (PPc e Alx) com a MM (Tabela 1).

Foi observada uma associação inversamente proporcional entre o Alx e as variáveis MM ($r = -0,391$, $p < 0,001$), MA ($r = -0,378$, $p < 0,001$) e IB ($r = -0,258$, $p = 0,004$). A PPc também apresentou significância estatística em suas relações inversas com a MM ($r = -0,268$, $p = 0,030$), MA ($r = -0,288$, $p = 0,001$) e IB ($r = -0,265$, $p = 0,003$). A VOP não apresentou significância estatística nesta análise.

Houve relação direta, mas sem significância estatística, entre iAPP e MM (Tabela 1).

As correlações entre as variáveis de rigidez arterial e composição corporal foram ajustadas pela idade, e os resultados apresentaram-se semelhantes (Tabela 1 e Figura 1). Assim, o Alx continuou a apresentar relação inversa com a quantidade de MM e o IB. O mesmo ocorreu na comparação ajustada pela idade entre a PPc e a MM. (Tabela 1)

Ao avaliar a relação da gordura corporal e os parâmetros da rigidez arterial, houve uma relação direta e estatisticamente significativa entre o Alx e o percentual de gordura corporal,

mas não com o peso total de gordura corporal ($r = -0,029$, $p = 0,746$). Esta associação se manteve após ajuste para a idade, conforme demonstrado na Tabela 2. Os demais parâmetros analisados (VOP, iAPP e PPc) não apresentaram relação estatística com a gordura corporal. Nenhum dos parâmetros de rigidez arterial analisados (PPc, Alx, VOP, iAPP) mostrou relação com o IMC (Tabela 2).

Discussão

Este é o primeiro estudo a avaliar a associação entre a rigidez arterial e composição corporal em idosos longevos. Nesta avaliação, houve relação entre a composição corporal e rigidez arterial, sendo que, quanto maior a quantidade de massa muscular, menor a rigidez da parede das artérias centrais. Esse resultado se deu pela associação do Alx e da PPc com a MM e a MA, com significância estatística ($p < 0,001$), mesmo após a correção para a idade.

Observou-se também relação direta entre o percentual de gordura corporal e a rigidez arterial por meio do Alx ($p = 0,029$).

Esses resultados foram equivalentes àqueles encontrados em alguns estudos com adultos de meia idade. Wohlfahrt et al. avaliaram 136 voluntários com idade média de 45 anos, não obesos e sem doenças CV.¹⁹ Concluíram que os indivíduos com maior MM e menor percentual de gordura possuíam artérias

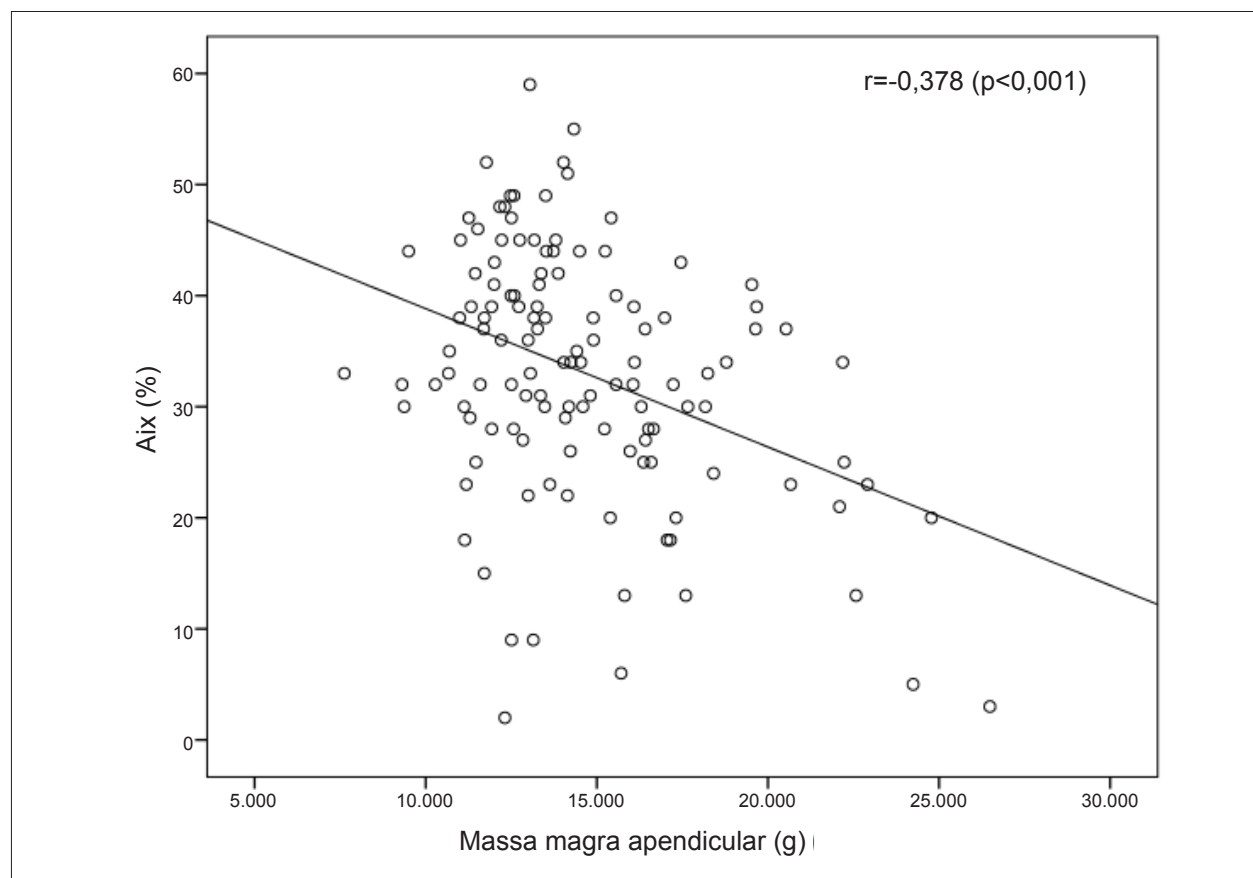


Figura 1 – Gráfico de dispersão mostrando a relação inversa ($r = -0,378$; $p < 0,001$) entre Alx (%) e massa magra apendicular (g).

Tabela 1 – Correlação de Pearson entre as variáveis de rigidez arterial e a massa magra corporal, após ajuste pela idade

	MM (g)		Massa apendicular (g)		Índice de Baumgartner (Kg/m ²)	
	r	p	r	p	r	p
PPc (mmHg)	-0,267*	0,003	-0,283*	0,002	-0,263*	0,003
Alx (%)	-0,393**	<0,001	-0,382**	<0,001	-0,260**	<0,004
VOP (m/s)	-0,052	0,571	-0,082	0,369	-0,102	0,263
iAPP (%)	0,168	0,063	0,147	0,106	0,128	0,159

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$. N=124; MM (massa magra total); PPc (pressão de pulso central); Alx (augmentation index); VOP (velocidade de onda de pulso); iAPP (índice de ampliação da pressão de pulso).

Tabela 2 – Correlação de Pearson entre as variáveis de rigidez arterial e gordura corporal após o ajuste para a idade

	MM (g)		% massa gorda	
	r	p	r	p
PPc (mmHg)	-0,004	0,962	0,174	0,054
Alx (%)	-0,042	0,642	0,197*	0,029
VOP (m/s)	0,005	0,952	0,048	0,601
iAPP (%)	0,064	0,479	-0,042	0,647

* $p < 0,05$. N=124; MG (massa gorda); PPc (pressão de pulso central); Alx (augmentation index); VOP (velocidade de onda de pulso); iAPP (índice de ampliação da pressão de pulso)

mais elásticas, e também foi mais forte a associação da rigidez aórtica com a MM do que com a massa gorda. Schouten et al.,²⁶ acompanharam adultos saudáveis e constataram que o aumento da gordura abdominal ou a perda de MA estava relacionado à maior rigidez arterial.²⁶

Por outro lado, Benetos et al.,²⁷ ao analisarem 169 idosos, não encontraram associação da MM com a VOP, apenas com a gordura corporal. Porém, a amostra desse estudo era formada apenas por homens e com uma faixa etária mais jovem de 60 a 85 anos, em que 90% da amostra tinha abaixo de 75 anos. Além disso, não foram avaliados outros marcadores de rigidez arterial, como a PPc e o Alx.

Já Tanaka et al.,²⁸ avaliaram uma população exclusivamente de mulheres diabéticas, com idade média de 65 anos, e apontaram a associação de rigidez arterial, medida pela VOP, tanto com o percentual de gordura corporal quanto com a MM.²⁸

No presente estudo, não houve relação estatística entre VOP e composição corporal, diferentemente dos artigos supracitados. Porém, o estudo PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population), realizado com 1.126 idosos com mais de 80 anos, ou seja, com idade similar à dos participantes do presente estudo, também não demonstrou correlação da VOP com desfechos CV e mortalidade global.⁷ Nesse estudo, o iAPP se mostrou o melhor marcador de risco para os eventos, podendo sugerir que, em idosos longevos, para medir a rigidez arterial, além da VOP, outros parâmetros devam ser analisados. É necessário destacar que o estudo aqui apresentado avaliou idosos da comunidade, enquanto, no PARTAGE, os idosos eram institucionalizados, apesar de também independentes para atividades básicas de vida diária.

Para a obtenção dos parâmetros arteriais centrais, utilizamos o equipamento não invasivo Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor®, que utiliza um método oscilométrico validado. Uma revisão sistemática com metanálise publicada recentemente comparou os equipamentos comercialmente existentes para aferição indireta dos PCC.²⁹ Sua conclusão foi de que não há evidências suficientes para recomendar uma forma não invasiva de estimar a pressão arterial central como padrão-ouro. Apesar de a tecnologia do SphygmoCor® ter sido a mais estudada e validada até então, apresenta maior erro na estimativa da pressão arterial na raiz da aorta em relação ao método invasivo, o que dispositivos que usam um método automático oscilométrico. Estes possuem maior acurácia e parecem ser mais promissores.

No vigente estudo, foi utilizada a ferramenta de escolha para avaliação da densidade mineral óssea conforme recomendação do Consenso Europeu de Sarcopenia para avaliação da MA na prática clínica, mas não há consenso sobre seu uso para a definição de obesidade.^{30,31}

A fraca associação encontrada entre rigidez arterial e gordura corporal corrobora a teoria do paradoxo da obesidade no idoso.³² A menor associação de doenças CV com a obesidade pode ocorrer devido um viés de sobrevivência, em que os idosos que chegaram a essa faixa etária não estão suscetíveis aos malefícios metabólicos do excesso de gordura. Contudo, é importante enfatizar que, apesar de não possuir correlação com a mortalidade após os 75 anos, o excesso de gordura corporal aumenta a chance de fragilidade e de perda da funcionalidade, levando à dependência para atividades de vida diária.³³

Dentre as limitações do presente estudo, podemos destacar que foi conduzido em centro único, em população de muitos

idosos da comunidade, não permitindo generalização dos seus resultados para populações diversas. O tamanho amostral, relativamente pequeno, pode ter sido um importante limitador para os achados. Porém, este é o primeiro estudo específico para a população de 80 anos ou mais que vive na comunidade e não está institucionalizada, cujo acesso para pesquisa clínica é mais limitado, devido às dificuldades inerentes ao envelhecimento.

O desenho deste estudo não permite sugerir um mecanismo ou uma relação de causa e efeito entre as associações encontradas. Não foram levadas em consideração outras variáveis que podem interferir no enrijecimento vascular, tais como: hipertensão, diabetes, síndrome metabólica e dislipidemia. Também não foram avaliadas as medicações em uso, como os anti-hipertensivos, que podem influenciar diretamente os PCC.³⁴

Estudos longitudinais de coorte e ensaios clínicos são necessários para a confirmação das relações apresentadas com os desfechos CV,

Conclusão

O percentual de gordura corporal se associa diretamente com a rigidez arterial, em idosos longevos, enquanto a quantidade de MM tem associação inversa.

Levando-se em conta que a rigidez arterial pode ter relação direta com o aumento do risco CV, podemos levantar

a hipótese de que a massa muscular esteja inversamente associada com o risco de desfechos CV em idosos longevos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Melo e Silva FV, Almonfrey FB, Freitas CMN, Almada-Filho CM, Cendoroglo MS, Miranda RD; Obtenção de dados: Melo e Silva FV, Almonfrey FB, Freitas CMN, Fonte FK, Sepulveda MBC, Quadrado EB; Análise e interpretação dos dados: Melo e Silva FV, Sepulveda MBC, Almada-Filho CM, Cendoroglo MS, Miranda RD; Redação do manuscrito: Amodeo C, Povea R, Miranda RD; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Melo e Silva FV, Amodeo C, Miranda RD.

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 Flávia Veríssimo Melo e Silva pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

1. He W, Goodkind D, and Kowal P; U.S. Census Bureau, International Population Reports. An Aging World: 2015. U.S. Government Publishing Office, Washington, DC. 2016; 16(1):1-13.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
3. Carmo EH, Barreto ML, Silva Jr. JB. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. *Epidemiol Serv Saúde*. 2003;12:63-75.
4. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99 (2):755-61.
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
6. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2046-50.
7. Benetos A, Gautier S, Labat C, et al. Mortality and Cardiovascular Events Are Best Predicted by Low Central/Peripheral Pulse Pressure Amplification But Not by High Blood Pressure Levels in Elderly Nursing Home Subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60 (16):1503-11.
8. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008;117(13):1658-67.
9. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, Coutinho T, et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med*. 2015;163(11):827-35.
10. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010;31(6):737-46.
11. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008;117(13):1658-67.
12. Bowman K, Atkins JL, Delgado J, Kos K, Kuchel GA, Ble A, et al. Central adiposity and the overweight risk paradox in aging: follow-up of 130,473 UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(1):130-5.
13. Sanada K, Iemitsu M, Murakami H, Gando Y, Kawano H, Kawakami R, et al. Adverse effects of coexistence of sarcopenia and metabolic syndrome in Japanese women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012;66(10):1093-8.
14. Spahillari A, Mukamal KJ, DeFilippi C, Kizer JR, Gottdiener JS, Djoussé L, et al. The association of lean and fat mass with all-cause mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(11):1039-47.
15. Ochi M, Kohara K, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, et al. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):327-32.
16. Wohlfahrt P, Somers VK, Cifkova R, Filipovsky J, Seidlerova J, Kravcovichova A, Sochor O, et al. Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):625-31.

17. Strasser B, Arvandi M, Pasha EP, Haley AP, Stanforth P, Tanaka H. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(5):495-502.
18. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol.* 2007; 20 Suppl 12:S45-50.
19. Wohlfahrt P, Somers VK, Sochor O, Kullo I, Jean N, Lopez-Jimenez F. Influence of body fatness distribution and total lean mass on aortic stiffness in nonobese individuals. *Am J Hypertens.* 2015;28(3):401-8.
20. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens.* 2010;24(8):498-504.
21. Wei W1, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit.* 2010;15(4):225-8.
22. Franssen PM1, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit.* 2010;15(4):229-31.
23. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83.
24. Mazess RB, Howard SB, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy X-ray absorptiometry for total-body and regional bone mineral and soft tissue composition. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:1106-12.
25. Martin AD, Drinkwater DT. Variability in the measures of body fat. Assumptions or technique? *Sports Med.* 1991;11(5):277-88.
26. Schouten F, Twisk JW, de Boer MR, Stehouwer CD, Serné EH, Smulders YM, et al. Increases in central fat mass and decreases in peripheral fat mass are associated with accelerated arterial stiffening in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):40-8.
27. Benetos A, Zervoudaki A, Kearney-Schwartz A, Perret-Guillaume C, Pascal-Vigneron V, Lacombe P, et al. Effects of lean and fat mass on bone mineral density and arterial stiffness in elderly men. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1385-91.
28. Tanaka KI, Kanazawa I, Sugimoto T. Reduced muscle mass and accumulation of visceral fat are independently associated with increased arterial stiffness in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;122:141-7.
29. Papaioannou TG, Karageorgopoulou TD, Sergentanis TN, Protogerou AD, Psaltopoulou T, Sharman JE, et al. Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure: a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies. *J Hypertens.* 2016;34(7):1237-48.
30. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
31. Kendler DL, Borges JL, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):496-507.
32. Dorner TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2012;155(1):56-65.
33. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S; American Society for Nutrition; NAASO, The Obesity Society. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):923-34.
34. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension.* 2007;50(1):154-60.



Idade Cronológica ou Idade Biológica, Principalmente uma Questão de Estilo de Vida

Chronological Age or Biological Age, Mainly a Matter of Lifestyle

Paulo César B. Veiga Jardim^{1,2}  e Thiago de Souza Veiga Jardim^{1,2,3} 

Universidade Federal de Goiás,¹ Goiânia, GO - Brasil

Hospital do Coração de Goiás,² Goiânia, GO - Brasil

Harvard Medical School/Brigham and Womens Hospital,³ Boston, Massachusetts – Estado Unidos da América

Minieditorial referente ao artigo: Associação da Composição Corporal com Rigidez Arterial em Longevos

Apesar das grandes disparidades socioeconômicas globais, a população mundial tem crescido de maneira exponencial e a vida média segue aumentando de maneira significativa.¹⁻⁴

Se, no início do século 19, a expectativa de vida na Europa estava em torno dos 35 anos, na atualidade, apenas o continente africano tem populações com expectativa de vida média menor que 60 anos.¹⁻³

Temos, em um extremo, o Japão, onde a vida média alcança 84 anos e no outro, Serra Leoa, na África, onde a expectativa é de 46 anos. No Brasil, em 2019, a expectativa de vida passou a 76,6 anos, sendo de 73,1 para homens e 80,1 anos para mulheres.¹⁻⁴

Um conjunto de fatores determinou esta avassaladora modificação e, entre eles, destacam-se claramente as melhores condições de higiene, oferta de maior quantidade de alimentos, avanços na medicina e tecnologia e, dentro desta vertente, o desenvolvimento fantástico da imunização.

Com estas transformações, o conceito de idade passa a ser revisado, com o progressivo abandono da simples idade cronológica, para a agregação da moderna concepção de idade biológica.⁴⁻⁶

A própria convivência social e os costumes já se antecipam a esta realidade, reclassificando as faixas etárias, e no Brasil, a par dos considerados idosos por lei (≥ 60 anos), Lei n.10.048, existem os que têm prioridade perante os demais idosos (> 80 anos), Lei n.13.466.

Com esta nova perspectiva, o estudo do envelhecimento vascular ganha cada vez mais importância, no sentido de identificar na população geral indivíduos que apresentem diferentes estágios de envelhecimento vascular e, conseqüentemente, diferentes riscos do aparecimento de doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morte, modificando a história natural do indivíduo e encurtando sua vida útil.^{4,7,8}

Palavras-chave

Idoso; Envelhecimento Saudável; Estilo de Vida; Rigidez Arterial; Índice de Massa Corporal; Obesidade; Estresse; Sedentarismo; Genética; Espiritualidade.

Correspondência: Paulo César B. Veiga Jardim •

Universidade Federal de Goiás – RUA, 115-F,135. CEP 74085-300, Setor Sul, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: fvjardim.ufg@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210732>

Os clássicos fatores de risco continuam a “comandar” o rol de possibilidades de desfechos circulatórios. Entretanto, o reconhecimento progressivo da associação e correlação destes, com o envelhecimento vascular, medido com mais precisão, começa a permitir uma atuação mais vigorosa para modificar o curso natural destas doenças.^{4,9,10,11}

A composição corporal inadequada está incluída no rol dos fatores que interferem no risco cardiovascular e, neste particular, o artigo de Melo e Silva et al.,¹² traz interessantes “insights”, é instigante e indica um caminho novo que vem sendo explorado mundialmente.

Trata-se de estudo transversal de uma coorte prospectiva de idosos com 80 anos ou mais, vivendo em comunidade, com independência funcional e cognitiva.

Foram estudados 124 longevos com idade média de 87,1 anos (74,5% mulheres e 57,3% brancos). A metodologia de investigação, tanto da composição corporal quanto da rigidez arterial, utilizou instrumentos precisos e validados, dando confiabilidade às medidas.

Foram correlacionados dados de rigidez arterial representados pela velocidade de onda de pulso (VOP), *augmentation index* (Aix), índice de amplificação da pressão de pulso (iAPP), pressão de pulso central (PPc), com os dados de composição corporal representados pela massa magra total (MM), a massa apendicular (MA), o percentual de gordura corporal e ainda o índice de Baumgartner (IB), calculado pelo equipamento que substitui a massa corporal total.

Os interessantes e provocativos achados mostraram correlação inversa significativa do Aix com a MM ($r = -0,391$, $p < 0,001$), MA ($r = -0,378$, $p < 0,001$) e IB ($r = -0,258$, $p = 0,004$). Além disso, a PPc apresentou associação inversa com MM ($r = -0,268$, $p = 0,003$), MA ($r = -0,288$, $p = 0,001$) e IB ($r = -0,265$, $p = 0,003$). Houve relação direta apenas entre Aix e percentual de gordura corporal ($r = 0,197$, $p = 0,029$). Para a VOP não foram encontradas significâncias estatísticas.

O trabalho tem o mérito de ser o primeiro a avaliar a associação entre a rigidez arterial e composição corporal em idosos longevos na comunidade. Os resultados mostram que, quanto maior a quantidade de massa muscular, menor a rigidez arterial central e, ao contrário, quanto maior o percentual de gordura corporal, maior a rigidez arterial. Com relação à VOP, os achados foram semelhantes aos encontrados no estudo Partage (Predictive Values of

Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) que avaliou indivíduos com idades semelhantes, mais numeroso, com a diferença de serem institucionalizados.¹³

O encontro da fraca associação entre rigidez arterial e gordura corporal vai ao encontro da teoria do paradoxo da obesidade,¹⁴ o chamado viés da sobrevivência, ou seja, quem chegou à idade muito avançada, estaria livre dos malefícios metabólicos do excesso de gordura. Este fato, no entanto, não ameniza a diminuição da qualidade de vida, causada pela gordura corporal, pela perda da funcionalidade e o aumento da fragilidade.¹⁵

As limitações próprias de um estudo transversal, unicêntrico, com um número pequeno de indivíduos, não invalidam sua importância e mostram interessantes possibilidades futuras

para estudos longitudinais, com amostras representativas que nos indicarão caminhos para a prevenção e tratamento precoce de agravos.

Este conceito moderno de envelhecimento, como propõem Sanderson e Scherbov, descreve que “a idade cronológica é a idade retrospectiva e mede quantos anos a pessoa já viveu. Todos da mesma idade viveram o mesmo número de anos. Em contraste, a idade prospectiva diz respeito ao futuro. Fala sobre os anos de vida a serem vividos. Os que tiverem a mesma idade prospectiva, estes sim, terão os mesmos anos de vida futura.”^{5,6}

Este futuro está diretamente ligado à genética, mas, de maneira não menos importante, aos hábitos de vida, relações sociais, capacidade de lidar com estresse e o conceito mais amplo de espiritualidade. Um caminho novo que se descortina.

Referências

1. 1-World Population Prospects 2019 - United Nations Population. [Internet] [Cited in 2020 June 12] Available from: <https://population.un.org/wpp>.
2. He W, Goodkind D, Kowal P; U.S. Census Bureau. An Aging World: 2015. International Population Reports. 2016 March;1:1-13 Washington, DC. 2016; 16(1):1-13.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. [Internet] [Citado em 2020 16 nov] Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/sociais/populacao/9126-t...>
4. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):516-658
5. Sanderson, W. and Scherbov S. Remeasuring Aging, Science, 2010 329(5997):1287-8.
6. Scherbov S, Sanderson W.C. New Approaches to the Conceptualization and Measurement of Age and Aging. Journal of Aging and Health, 2016, 28(7):1159-77.
7. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009;119(3):480-6.
8. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM, Ribeiro ALP. Cardiovascular Disease Mortality According to the Brazilian Information System on Mortality and the Global Burden of Disease Study Estimates in Brazil, 2000-2017. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(2):152-160.
9. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas et al. Effect of potentially modifiable risk factors associate with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet, 2004;364(9438):937-52.
10. Cicero AFG, Fogacci F, Tocci G, Ventura F, Presta V, Grandi E, et al. Awareness of major cardiovascular risk factors and its relationship with markers of vascular aging: Data from the Brisighella Heart Study. Nutr, Metabol Cardiovasc Dis. 2020;30(6):907-14.
11. Fagundes RR, Vitorino PVO, Lelis ES, Jardim PCB, Souza ALL, Jardim TSV, Cunha PMGM, Barroso, WKS. Relationship between Pulse Wave Velocity and Cardiovascular Biomarkers in Patients with Risk Factors. Arq. Bras. Cardiol. 2020; 115(6): 1125-1132.
12. Melo e Silva FV, Almonfrey FB, Freitas CN, Fonte FK, Sepulveda MBC, Almada-Filho CM, et al. Associação da Composição Corporal com Rigidez Arterial em Longevos. Arq Bras Cardiol. 2021; 117(3):457-462. doi: 10.36660/abc.20190774 ABC-2019-0774
13. Benetos A, Gautier S, Labat C, et al. Mortality and Cardiovascular Events Are Best Predicted by Low Central/Peripheral Pulse Pressure Amplification But Not by High Blood Pressure Levels in Elderly Nursing Home Subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. J Am Coll Cardiol. 2012.;60 (16):1503-11.
14. Dörner TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. Int J Cardiol. 2012;155(1):56-65.
15. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S; American Society for Nutrition; NAASO, The Obesity Society. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. Am J Clin Nutr. 2005;82(5):923-34.



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

Associação entre Parâmetros Plasmático de Tiol e Níveis de Troponina em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e Predição de Arritmia Ventricular Hospitalar

Association between Plasma Thiol Parameters and Troponin Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome and Prediction of In-Hospital Ventricular Arrhythmia

Mehmet Erdoğan,¹ Selcuk Ozturk,² Elçin Özdemir Tutar,³ Esmâ Arslan,³ Muhammet Cihat Çelik,¹ Serdal Baştuğ,³ Salim Neşelioglu⁴

Ministry of Health Ankara City Hospital-Cardiology,¹ Ankara - Turquia

Yozgat Bozok University Faculty of medicine-Cardiology,² Yozgat - Turquia

Yildirim Beyazit University Faculty of Medicine-Biochemistry,³ Ankara - Turquia

Yildirim Beyazit University Faculty of Medicine-Biochemistry,⁴ Ankara - Turquia

Resumo

Fundamento: As arritmias ventriculares (AVs) são a principal causa de mortalidade e morbidade hospitalar em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e sua relação com o tiol é desconhecida.

Objetivo: Investigar a relação entre os níveis plasmáticos de tióis e os níveis de troponina em pacientes com SCA e estimar o desenvolvimento de AV intra-hospitalar durante a internação.

Método: O estudo incluiu 231 pacientes consecutivos com SCA com supradesnivelamento do segmento ST (SCA-SDST) e pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA-SSDST). Após a aplicação dos critérios de exclusão, 191 pacientes foram incluídos na análise estatística. Os pacientes foram classificados em dois grupos: grupo SCA-SDST (n=94) e grupo SCA-SSDST (n=97). Os níveis plasmáticos de tiol, dissulfeto e troponina foram medidos e a razão de troponina para tiol nativo (RTTN) foi calculada. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de p bilateral inferior a 0,05.

Resultados: Tiol nativo plasmático, tiol total, dissulfeto e suas razões foram semelhantes entre os grupos. A RTTN se mostrou significativamente maior no grupo SCA-SDST em comparação com o grupo SCA-SSDST. Houve correlação negativa significativa entre os níveis de troponina e tiol. Verificou-se que o tiol nativo é preditor independente do desenvolvimento de AV em pacientes com SCA-SDST e em todos os pacientes com SCA. Verificou-se que o RTTN é preditor independente do desenvolvimento de AV em pacientes com SCA-SSDST e em todos os pacientes com SCA.

Conclusão: Os níveis plasmáticos de tiol podem ser usados para identificar pacientes com alto risco de desenvolvimento de AV intra-hospitalar em pacientes com SCA. A correlação entre os níveis de troponina e tiol pode sugerir que os tióis possam ser marcadores importantes para o diagnóstico e prognóstico da SCA com a ajuda de estudos futuros.

Palavras-chave: Aterosclerose; Doença da Artéria Coronariana; Síndrome Coronariana Aguda; Estresse Oxidativo; Arritmias Cardíacas; Acetil-CoAc-Aciltransferase.

Abstract

Background: Ventricular arrhythmias (VAs) are the main cause of in-hospital mortality and morbidity in acute coronary syndrome (ACS) patients and its relationship with thiol is not known.

Objective: To investigate the relationship between plasma thiol levels and troponin levels in patients with ACS and to estimate in-hospital VA development during hospital stay.

Method: The study included 231 consecutive ST-segment elevation ACS (STE-ACS) and non-ST-segment elevation ACS (NSTEMI-ACS) patients. After application of exclusion criteria, 191 patients were included in the statistical analysis. Patients were classified into two groups: STE-ACS

Correspondência: Mehmet Erdoğan •

Ministry of Health Ankara City Hospital – Cardiology - University District, Bilkent Street, No: 1, Çankaya Ankara 06105 – Turquia

E-mail: mhmt Erdogan@windowslive.com

Artigo recebido em 01/10/2019, revisado em 13/08/2020, aceito em 19/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190672>

group (n=94) and NSTEMI-ACS group (n=97). Plasma thiol, disulphide and troponin levels were measured and troponin-to-native thiol ratio (TNTR) was calculated. A two-sided p value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results: Plasma native thiol, total thiol, disulphide and their ratios were similar between the groups. TNTR was significantly higher in the STE-ACS group compared to the NSTEMI-ACS group. Troponin and thiol levels correlated negatively and significantly. Native thiol was found to be an independent predictor of VA development in STE-ACS patients and in all ACS patients. TNTR was found to be an independent predictor of VA development in NSTEMI-ACS patients and in all ACS patients.

Conclusion: Plasma thiol levels can be used to identify ACS patients at high risk for in-hospital VA development. Correlation between troponin and thiol levels may suggest that thiols may be an important marker for diagnosis and prognosis of ACS with the help of future studies.

Keywords: Atherosclerosis; Coronary Artery Disease; Coronary Acute, Syndrome; Oxidative Stress; Arrhythmias, Cardiac; Acetyl- CoA-Acyltransferase.

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

Introdução

A aterosclerose é uma doença multifatorial causada por dano endotelial em pessoas com fatores de risco como dislipidemia, diabetes, tabagismo e predisposição genética. A síndrome coronariana aguda (SCA), resultado dessa doença, inclui pacientes com supradesnivelamento persistente do segmento ST (SCA-SDST) e pacientes sem supradesnivelamento persistente do segmento ST (SCA-SSDST) detectada por eletrocardiografia (ECG).¹ O supradesnivelamento do segmento ST está principalmente associado à oclusão coronária aguda total, enquanto a SCA-SSDST está principalmente relacionada à placa aterosclerótica sensível e trombose subtotal.

Nos últimos dez anos, diversos estudos demonstraram o papel da superprodução de espécies reativas de oxigênio (ERO) e o estresse oxidativo resultante na patogênese da aterosclerose.² De fato, o processo metabólico do ERO desempenha papéis significativos nas funções fisiológicas das células e esse processo é contrabalançado pelo sistema antioxidante do organismo. A oxidação de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) consiste na fase preliminar e principal da aterosclerose. Além disso, a formação de ERO contribui para os processos de apoptose, inflamação e proliferação celular.³

O status da homeostase de tiol e dissulfeto exerce um papel importante na proteção antioxidante, desintoxicação, apoptose e regulação da atividade enzimática.⁴ Estudos recentes mostraram que alterações no nível plasmático de tiol e o equilíbrio de dissulfeto estão associados a diversas doenças cardiovasculares, como angina pectoris estável,⁵ agudo infarto do miocárdio (IAM),⁶ síndrome cardíaca X,⁷ fluxo lento coronariano,⁸ hipertensão primária⁹ e diabetes mellitus (DM).¹⁰ Sabe-se que as arritmias ventriculares (AVs), que podem ser decorrentes de necrose miocárdica, desequilíbrio autonômico e eletrolítico, acidose e lesão de reperfusão são as principais causas de mortalidade e morbidade intra-hospitalar em pacientes com SCA.¹¹ No entanto, não há estudos na literatura sobre a relação entre processo oxidativo, necrose miocárdica e desenvolvimento de AV intra-hospitalar em pacientes com SCA. Nesse contexto, nosso objetivo foi investigar a relação entre os níveis plasmáticos de tiol e troponina em pacientes com SCA e sua associação com o desenvolvimento de AV durante o seguimento hospitalar.

Métodos

Este estudo transversal observacional foi conduzido de fevereiro a maio de 2018 e incluiu 231 pacientes consecutivos de nossa clínica de cardiologia. Pacientes internados em unidade de terapia intensiva coronariana com diagnóstico de SCA submetidos a angiocoronariografia foram incluídos no estudo de forma prospectiva. Pacientes com doenças infecciosas ou inflamatórias ativas, malignidade, distúrbios hematológicos, doença renal importante, doença hepática importante, doença reumática, doença valvar importante, pacientes em uso de antioxidantes e/ou em terapia de reposição de vitaminas e pacientes em choque cardiogênico foram excluídos do estudo. Além disso, pacientes com dados clínicos insuficientes também foram excluídos. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Nº: 39/Data: 21.02.2018) e foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque. Todos os pacientes assinaram o consentimento informado.

Após a aplicação dos critérios de exclusão, 191 pacientes foram incluídos na análise estatística. Os pacientes foram classificados em dois grupos: Grupo SCA-SDST (n=94) e grupo SCA-SSDST (n=97). Foi feito diagnóstico de SCA de acordo com as diretrizes atuais por meio de anamnese, ECG, métodos de imagem e níveis de troponina. Foram avaliados os parâmetros clínicos basais dos pacientes. Mortalidade intra-hospitalar, ocorrência de AV e tempo de internação também foram avaliados e registrados. O diagnóstico de SCA-SDST incluiu pacientes com dor torácica de início agudo e supradesnivelamento persistente do segmento ST ao ECG.¹² O diagnóstico de SCA-SSDST incluiu pacientes com dor torácica de início agudo, sem supradesnivelamento persistente do segmento ST ao ECG e/ou níveis de troponina cardíaca maiores que o limite superior da faixa normal.¹³ Definiu-se hipertensão arterial como pacientes com medidas repetidas de pressão arterial $\geq 140/90$ mm Hg ou diagnóstico prévio de hipertensão com medicamentos anti-hipertensivos. Definiu-se DM como níveis de glicose plasmática em jejum acima de 126 mg/dL em múltiplas medições ou nível de glicose acima de 200 mg/dL em qualquer medição ou uso ativo de medicamentos antidiabéticos e/ou terapia com insulina. Definiu-se tabagismo como tabagismo atual nos últimos seis meses. Definiu-se hipercolesterolemia como nível basal de colesterol > 200 mg/dL e/ou nível de colesterol LDL > 130 mg/dL ou hipercolesterolemia previamente diagnosticada e tratada.

Definiu-se AV intra-hospitalar como taquicardia ventricular (TV) sustentada ou não, e fibrilação ventricular (FV). Determinou-se o diagnóstico a partir de registros de ECG e/ou telemetria no início do estudo, de acordo com o estado clínico dos pacientes durante a internação. Além disso, os registros de telemetria foram analisados retrospectivamente no computador em busca de outros ataques de AV antes da alta hospitalar. Extrassístole ventriculares com mais de três batimentos consecutivos foram definidas como TV. TVs com duração superior a trinta segundos foram definidas como sustentadas, e as com duração mais curta foram definidas como TV não sustentada.

Para pacientes com SCA-SDST, calculou-se o escore de risco de Trombólie em Infarto do Miocárdio (TIMI), composto por 8 itens, que prevê mortalidade por todas as causas em 30 dias. Para pacientes com SCA-SSDST, calculou-se o escore de risco TIMI composto por 7 itens, que prevê mortalidade por todas as causas, IM novo ou recorrente, ou isquemia recorrente importante exigindo revascularização urgente em 14 dias.¹⁴ Em todos os pacientes, calculou-se o escore de risco do Registro Global de Eventos Coronários Agudos (GRACE) para estimar a probabilidade de óbito intra-hospitalar.¹⁵

Realizou-se ecocardiografia transtorácica com transdutor de arranjo faseado 3S-RS 1,5–3,6 MHz com aparelho de ultrassom General Electric Vivid 7 (GEMS Ultrasound, Israel) nas primeiras 48 horas de hospitalização. Calculou-se a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) a partir das imagens apicais 2 e 4 câmaras pelo método de Simpson modificado. Realizou-se angiocoronariografia por meio do aparelho Siemens Axiom Sensis XP por canulização da artéria femoral aplicando-se a técnica padrão de Judkins. Além do ácido acetilsalicílico, todos os pacientes receberam terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor de acordo com seu estado clínico.

As medições das amostras de sangue venoso dos pacientes foram feitas na admissão. Estudos bioquímicos de rotina foram realizados no autoanalisador Hitachi 747. Mediu-se o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) após a precipitação de sulfato de dextrano e magnésio. Calculou-se o colesterol LDL pelo método de Friedewald. Colesterol, triglicerídeos em jejum e concentrações plasmáticas de colesterol HDL foram medidos pelo método de limpeza química enzimática no analisador Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). Os níveis séricos de troponina I foram medidos quantitativamente no analisador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Basel, Suíça). Os níveis séricos de enzimas cardíacas (CK, CK-MB e troponina I) foram medidos na internação, e repetidos todos os dias. Os níveis plasmáticos de tiol e dissulfeto foram medidos de acordo com o método desenvolvido por Erel e cols. imediatamente após a internação. Amostras sanguíneas foram coletadas em tubos contendo ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) para determinar os níveis de tiol e dissulfeto. Resumidamente, as ligações de dissulfeto degradável foram reduzidas para formar grupos tiol funcionais livres. Posteriormente, utilizou-se redutor boro-hidreto de sódio não utilizado, tendo sido extraído com formaldeído e, em seguida, todos os grupos de tiol nativo e reduzido foram determinados após reação com ácido 5,5-ditiobis- (ácido 2-nitrobenzoico). Os níveis

de dissulfeto dinâmico foram calculados pela metade da diferença entre o tiol total e o nativo. Após a determinação dos níveis de tiol nativo e dissulfeto, calculou-se a razão tiol nativo-dissulfeto. Usando este método, determinou-se a homeostase dinâmica da razão tiol-dissulfeto de forma mais fácil e econômica em aproximadamente dez minutos.¹⁶

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas no equipamento IBM SPSS Statistics for Macintosh, versão 24.0 (IBM Corp., Armonk, Nova York, EUA). Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov de amostra única para avaliar a distribuição das variáveis numéricas. De acordo com os resultados desse teste, aplicou-se o teste T de duas amostras independentes aos dados numéricos em conformidade com a distribuição normal e os resultados foram inseridos como média e desvio padrão. Por outro lado, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney para variáveis distribuídas assimetricamente. Considerando os resultados desse teste, foram utilizados os valores medianos e do intervalo interquartil. Utilizou-se o teste qui-quadrado para as variáveis categóricas. Aplicou-se o teste exato de Fisher nos casos em que o teste do qui-quadrado não pôde ser aplicado. Para análises de correlação, utilizou-se a análise de correlação de Pearson para dados com distribuição normal. Ou então, utilizou-se a análise de correlação de Spearman. Os preditores independentes de AV intra-hospitalar foram determinados por meio de análise de regressão logística. Variáveis que pudessem ter uma relação clínica com AV intra-hospitalar, como LDL, idade, FEVE, níveis séricos de potássio e magnésio, razão neutrófilos-linfócitos (RNL), tempo até a internação, razão troponina/tiol nativo (RTTN) e troponina e tiol nativo foram incluídos na análise de regressão logística. Para evitar a multicolinearidade, realizamos uma análise multivariada usando três modelos separadamente. Cada modelo multivariado incluiu apenas um marcador (RTTN, troponina, tiol nativo). Realizou-se análise de regressão logística separadamente para todos os grupos com SCA-SDST, SCA-SSDST e todos os pacientes com ACS. Utilizou-se a análise da curva *receiver operating characteristic* (ROC) foi usada para determinar os valores de corte (índice de Youden¹⁷) para a sensibilidade e especificidade da RTTN na previsão de AV. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de *p* bilateral inferior a 0,05.

Resultados

A Tabela 1 apresenta as características demográficas, os parâmetros laboratoriais e as características clínicas dos grupos de pacientes. Não houve diferença entre os grupos em termos de idade, sexo, índice de massa corporal e fibrilação atrial. A porcentagem de hipertensão, DM e o tempo até a internação foi maior no grupo SCA-SSDST, enquanto a porcentagem de fumantes foi maior no grupo SCA-SDST. As contagens de neutrófilos, plaquetas e RNL foram significativamente maiores no grupo SCA-SDST em comparação com o grupo SCA-SSDST. Contagens de linfócitos, hemoglobina, albumina, eletrólitos séricos, incluindo potássio, cálcio e magnésio, testes de função renal e hepática e parâmetros lipídicos, exceto triglicerídeos, foram comparáveis entre os grupos. Os valores

Tabela 1 – Características demográficas e achados laboratoriais da população do estudo

Variáveis	SCA-SDST (n=94)	SCA-SSDST (n=97)	Valor de p
Idade, anos	58.7±11,1	62.1±13,7	0,06
Sexo masculino, n (%)	80 (85)	71 (73)	0,05
IMC (kg/m ²)	26.9±6,9	28.5±5,6	0,14
Hipertensão, n (%)	39 (41)	61 (62)	0,003*
Diabetes mellitus, n (%)	22 (23)	43 (44)	0,02*
Tabagismo, n (%)	65 (69)	44 (45)	0,001*
Fibrilação atrial, n (%)	0 (0)	8 (8)	0,07
Tempo até a internação, horas	2 (1–5)	28 (7–72)	<0,001*
Contagem de neutrófilos (K/uL)	7650 (5500–11525)	6100 (4600–8150)	<0,001*
Contagem de linfócitos (K/uL)	1900 (1222–3025)	1900 (1525–2500)	0,81
RNL	5,0 (2,0–7,9)	2,7 (2,1–4,5)	0,02*
Contagem de plaquetas (K/uL)	252±79	231±63	0,04*
Hemoglobina (g/dl)	14.4±1,7	13.7±1,8	0,08
Albumina (g/dl)	4.1±0,4	4.2±0,3	0,21
Colesterol total (mg/dl)	182±42	194±53	0,07
HDL (mg/dL)	37 (31–45)	39 (33–47)	0,06
LDL (mg/dl)	119±33,5	116±36,5	0,57
Triglicerídeos (mg/dl)	97,5 (60–154)	130 (91–189)	<0,001*
Potássio (mmol/L)	4.3±0,4	4.4±0,5	0,14
Creatinina (mg/dl)	0,9 (0,7–1,0)	0,9 (0,7–1,1)	0,31
TFG (ml/min/m ²)	90 (72–144)	86 (60–96)	0,07
Cálcio (mg/dl)	9.2±0,6	9.3±0,5	0,17
Magnésio (mg/dl)	2,0 (1,9–2,2)	2,0 (1,9–2,2)	0,79
AST (U/L)	30,5 (20–52)	30 (21–39)	0,34
ALT (U/L)	24 (16–34)	21 (14–30)	0,13
Massa CK-MB (ng/mL)	100 (26–209)	13 (3–66)	<0,001*
Troponina I (ug/L)	2571 (736–4810)	365 (43–1394)	<0,001*
FEVE (%)	43.9±8,5	49±11,2	<0,001*
Troponina/tiol nativo	6,7 (1,9–15,8)	1,0 (0,1–3,8)	<0,001*
Tiol plasmático nativo (μ mol/l)	359.8±78,4	366.6±68,5	0,52
Tiol plasmático total (μ mol/l)	401.3±81,7	407.6±74,4	0,57
Dissulfeto (μmol/l)	20.1±10,8	19.0±11,9	0,53
Dissulfeto/tiol nativo	0,04 (0,03–0,08)	0,05 (0,03–0,07)	0,49
Dissulfeto/tiol total	0,04 (0,03–0,07)	0,04 (0,02–0,06)	0,53
Tiol nativo/tiol total	0,90 (0,86–0,94)	0,91 (0,87–0,95)	0,16
Escore de risco TIMI	2 (1–4)	4 (3–5)	-
Escore GRACE	151.7±26,6	133.7±35,1	<0,001*
Arritmia ventricular, n (%)	13 (13,8)	10 (10,3)	0,45
Período de internação, dias	4 (3–5)	4 (3–5)	0,26
Mortalidade, n (%)	3 (3)	1 (1)	0,36

ALT: alanina transaminase; AST: aspartato transaminase; IMC: índice de massa corporal; CK-MB: creatina quinase-MB; TFG: taxa de filtração glomerular; HDL: lipoproteína de alta densidade; IIQ: intervalo interquartil; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; RNL: razão neutrófilos/linfócitos; SCA-SSDST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST; desvio padrão; SST: supradesnivelamento do segmento ST. Os parâmetros foram expressos como média±DP e mediana [IIQ]. *Considerou-se significativo para análises estatísticas um p<0,05.

máximos das enzimas cardíacas, incluindo CK-MB e troponina, foram significativamente maiores no grupo SCA-SDST do que no grupo SCA-SSDST, enquanto a FEVE se mostrou menor no grupo SCA-SDST. Os níveis de tiol nativo plasmático, tiol total, dissulfeto, razão dissulfeto-tiol nativo, razão dissulfeto-tiol total e razão tiol nativo-tiol total foram semelhantes entre os grupos. No entanto, a RTTN foi significativamente maior no grupo SCA-SDST em comparação com o grupo SCA-SSDST. Além disso, o escore GRACE foi significativamente maior no grupo SCA-SDST em comparação com o grupo SCA-SSDST. No total, 23 pacientes desenvolveram AV hospitalar. Dos pacientes que desenvolveram AV hospitalar, 14 pacientes tiveram AV sustentada, enquanto 9 pacientes tiveram AV não sustentada. Não houve diferença entre os grupos quanto à ocorrência de AV, tempo de internação e mortalidade intra-hospitalar.

A análise de correlação de variáveis múltiplas com tiol nativo, tiol total e RTTN em toda a população do estudo é apresentada na Tabela 2. Os níveis de tiol nativo apresentaram correlação significativa negativa com idade, escore GRACE, RNL, internação hospitalar e troponina (Figura 1A), e correlação significativa e positiva com TFG, FEVE e albumina. Os níveis de tiol total apresentaram correlação significativa e negativa com idade, escore GRACE, tempo de internação hospitalar e troponina (Figura 1B), e correlação significativa positiva com TFG, FEVE e albumina. Os níveis de RTTN apresentaram correlação inversa significativa com a FEVE, e correlação positiva significativa com o escore GRACE, RNL, CKMB e tempo de internação hospitalar. O coeficiente de correlação foi fraco ou moderado para todas as variáveis significativas incluídas na análise.

A Tabela 3 mostra a análise de regressão logística dos preditores de AV intra-hospitalar para pacientes com SCA-SDST, pacientes com SCA-SSDST e todos os pacientes com SCA. Considerou-se o tiol nativo um preditor independente do desenvolvimento de AV em pacientes com supradesnívelamento do segmento ST, ao passo que a RTTN

foi considerada preditora independente do desenvolvimento de AV em pacientes com SCA-SSDST. Quando se trata de toda a população de pacientes com ACS, verificou-se que a RTTN e o tiol nativo são preditores independentes do desenvolvimento de AV. Em todos os pacientes com ACS, a área sob a curva para RTTN foi de 0,783 e o valor de corte da RTTN (6,13) esteve associado a 78% de sensibilidade e 72% de especificidade na predição de AV intra-hospitalar, conforme mostrado na Figura 2.

Discussão

Os achados do presente estudo demonstraram uma correlação negativa entre os níveis de troponina e tiol plasmático em pacientes com SCA. Além disso, principalmente em pacientes com SCA-SSDST e em toda a população de pacientes com SCA, a RTTN se mostrou um marcador forte e independente para a predição de AV intra-hospitalar. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo na literatura que demonstra a relação entre o tiol e o desenvolvimento de AV intra-hospitalar em pacientes com SCA.

Um dos principais mecanismos fisiopatológicos da aterosclerose é o aumento do estresse oxidativo com inflamação.¹⁸ O nível sérico de tiol, que é um indicador de estresse oxidativo, pode ser detectado manualmente por eletroforese capilar fluorescente e/ou sistemas luminescentes. No entanto, esses sistemas são caros, demorados e difíceis de aplicar. Um método colorimétrico desenvolvido por Erel et al. em 2014 levou à determinação automática dos níveis de tiol. Além disso, esse novo método é mais preciso, rápido e barato em comparação com os métodos anteriores.¹⁶ Por outro lado, a RNL, que é um marcador inflamatório de fácil acesso e barato, é um parâmetro que demonstra resposta inflamatória sistêmica em diversas doenças cardiovasculares e não cardiovasculares.¹ Em um estudo realizado por Altıparmak et al.,⁷ os níveis de tiol sérico total e nativo mostraram-se menores em pacientes com síndrome cardíaca X e os níveis totais de tiol sérico e nativo

Tabela 2 – Parâmetros de índice de tiol plasmático nativo, tiol total e troponina/tiol nativo em pacientes com síndrome coronariana aguda e sua correlação com as variáveis

Variáveis	Tiol nativo		Tiol total		Razão troponina-tiol nativo	
	r	p	r	p	r	p
Idade	-0,25	<0,001*	-0,26	<0,001*	+0,06	0,34
TFG	+0,33	<0,001*	+0,33	<0,001*	-0,13	0,06
Escore GRACE	-0,36	<0,001*	-0,35	<0,001*	+0,40	<0,001*
FEVE (%)	+0,19	0,009*	+0,18	0,01*	-0,42	<0,001*
RNL	-0,14	0,04*	-0,14	0,054	+0,34	<0,001*
Albumina	+0,39	<0,001*	+0,41	<0,001*	-0,12	0,07
Troponina	-0,27	<0,001*	-0,28	<0,001*	-	-
Massa CK-MB	-0,11	0,12	-0,10	0,15	+0,63	<0,001*
Período de internação	-0,22	0,002*	-0,16	0,02*	+0,23	0,001*
LDL	+0,10	0,14	+0,13	0,06	+0,04	0,57

CK-MB: creatina quinase-MB; TFG: taxa de filtração glomerular; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; RNL: razão neutrófilo-linfócito. *Considerou-se significativo para análises estatísticas um $p < 0,05$.

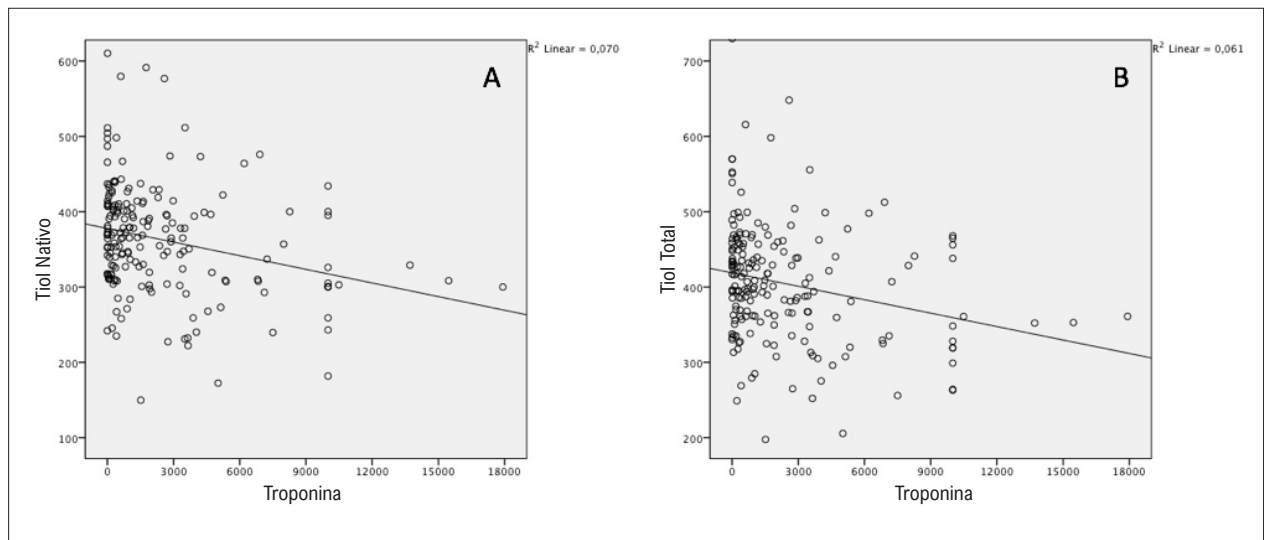


Figura 1 – Relação entre troponina e níveis de tiol nativo e total.

mostraram-se negativamente correlacionados com a RNL.⁷ Em nosso estudo, os níveis de RNL mostraram-se significativamente maiores no grupo de pacientes SCA-SSDST em comparação com o grupo de pacientes SCA-SSDST e houve uma correlação negativa entre a RNL e os níveis de tiol em toda a população com SCA. Com base nesses achados, pode-se especular que o tiol plasmático, um marcador de proteção antioxidante no corpo humano, está negativamente associado ao aumento da inflamação em pacientes com SCA.

O estresse oxidativo inicia o desenvolvimento da aterosclerose por meio da peroxidação lipídica e formação de radicais livres nos primeiros estágios e por meio da inflamação vascular em estágios avançados.¹⁹ A instabilidade da placa aterosclerótica é desencadeada pelo aumento do estresse oxidativo e radicais reativos de oxigênio, enquanto a capacidade antioxidante diminui durante esse processo. Posteriormente, o equilíbrio do sistema oxidativo e antioxidante, que é um importante regulador da proteção celular, desintoxicação, apoptose e atividades enzimáticas, começa a se deteriorar.²⁰ Um estudo anterior mostrou que os níveis de marcadores de estresse oxidativo aumentam após o IAM e reperfusão.²¹ Em nosso estudo, houve uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre os níveis plasmáticos de tiol e a idade e a troponina, ao passo que houve uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre os níveis de tiol e a FEVE. Esses resultados correspondem aos de um estudo publicado por Kundi et al.⁶ Sivri et al. demonstraram menores níveis de tiol total plasmático e tiol nativo em pacientes com SCA-SSDST em comparação com os pacientes do grupo controle. Além disso, eles demonstraram uma relação inversa entre o escore GRACE e os níveis totais de tiol plasmático e tiol nativo.²² De acordo com nosso estudo, que incluiu pacientes SCA-SDST e SCA-SSDST, observou-se uma correlação negativa entre o escore GRACE e os parâmetros de tiol. A correlação do tiol com esses fortes marcadores diagnósticos e prognósticos, como a troponina e o escore GRACE, pode reforçar que o tiol pode

ser um marcador importante para o diagnóstico e prognóstico de SCA com a ajuda de estudos futuros.

Mais de 80% das mortes súbitas cardíacas se devem a doença arterial coronariana aterosclerótica (DAC), e a causa mais comum são as AVs devido à isquemia resultante de DAC e SCA.²³ Portanto, a predição precoce, o diagnóstico e o tratamento eficaz das AVs são muito importantes. Durante o estresse oxidativo, aumenta a sensibilidade do coração de idosos à FV. Em um estudo, o estresse oxidativo induzido por peróxido de hidrogênio apresentou associação ao aumento de pós-potenciais precoces e atividade deflagrada em miócitos ventriculares.²⁴ Embora o miocárdio tenha um forte mecanismo de defesa, é suscetível ao estresse oxidativo devido à sua alta carga de trabalho e demanda por oxigênio. Como resultado da isquemia, ocorre diminuição dos níveis de antioxidantes, como a superóxido dismutase mitocondrial e a glutatona intracelular contra os radicais livres de oxigênio. Além disso, a produção de radicais livres de oxigênio aumenta nas mitocôndrias e leucócitos, e a produção de metabólitos de oxigênio aumenta durante o período de reperfusão, que podem ser mais tóxicos pela reintrodução de oxigênio. O estresse oxidativo causa primeiramente a oxidação dos grupos tiol, levando a um dano reversível no estágio inicial. Em estágios posteriores, esse processo leva à necrose acelerada e à predisposição a arritmias. No período inicial, pode induzir desequilíbrio elétrico da membrana miocárdica, alterações na permeabilidade dos canais iônicos e indução de alterações arritmogênicas no padrão potencial de ação ventricular.²¹ Observou-se aumento na duração do potencial de ação após a exposição aos radicais livres de oxigênio seguido do aparecimento de pós-potenciais precoces e pós-potenciais tardios.^{25,26} Com base em relatórios publicados anteriormente, formulamos a hipótese de que os níveis de tiol podem prever o desenvolvimento de AV em pacientes com SCA e verificamos que a RTTN pode ser usada para prever o desenvolvimento de AV em pacientes com SCA-SSDST, mas não em pacientes com SCA-SDST. Essa discordância pode ter origem nas

Tabela 3 – Preditores independentes de arritmia ventricular por análise de regressão logística

Variáveis	OR	IC 95%		valor de p
		Inferior	Superior	
Arritmia ventricular/SDST				
LDL	1,021	0,997	1,045	0,08
Idade	1,026	0,965	1,091	0,40
FEVE (%)	1,044	0,943	1,155	0,40
Potássio	0,849	0,214	3,366	0,81
Magnésio	1,072	0,121	9,518	0,95
RNL	1,142	0,997	1,308	0,05
Tempo até a internação	1,016	0,994	1,038	0,15
Troponina/tiol nativo	1,030	0,981	1,081	0,23
Troponina	1,000	1,000	1,000	0,64
Tiol nativo	0,962	0,937	0,986	0,03*
Nagelkerke R² = 0,257, p: 0,07				
Arritmia ventricular/SCA-SSDST				
LDL	0,970	0,940	1,001	0,05
Idade	1,086	0,985	1,196	0,09
FEVE (%)	1,034	0,917	1,165	0,58
Potássio	1,278	0,218	7,488	0,78
Magnésio	0,105	0,001	11,00	0,34
RNL	1,102	0,919	1,321	0,29
Tempo até a internação	1,003	0,988	1,019	0,68
Troponina/tiol nativo	1,263	1,061	1,504	0,009*
Troponina	1,001	1,000	1,001	0,05
Tiol nativo	0,969	0,947	0,992	0,08
Nagelkerke R² = 0,592, p<0,001				
Arritmia ventricular/Todos os pacientes				
LDL	1,001	0,987	1,015	0,90
Idade	1,040	0,998	1,084	0,06
FEVE (%)	0,994	0,940	1,051	0,82
Potássio	0,867	0,346	2,169	0,76
Magnésio	0,681	0,096	4,845	0,70
RNL	1,087	1,000	1,182	0,05
Tempo até a internação	1,002	0,995	1,008	0,57
Troponina/tiol nativo	1,059	1,022	1,098	0,002*
Troponina	1,000	1,000	1,000	0,10
Tiol nativo	0,976	0,966	0,986	<0,001*
Nagelkerke R² =0,240, p: 0,001				

Análise de regressão logística multivariada. O modelo de regressão incluiu idade, lipoproteína de baixa densidade (LDL), fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE, %), potássio sérico, magnésio sérico, razão neutrófilos-linfócitos (RNL) e tempo até a internação hospitalar como possíveis variáveis independentes. IC 95%: intervalo de confiança de 95%; OR: razão de chances. *Considerou-se significativo para análises estatísticas um p<0,05.

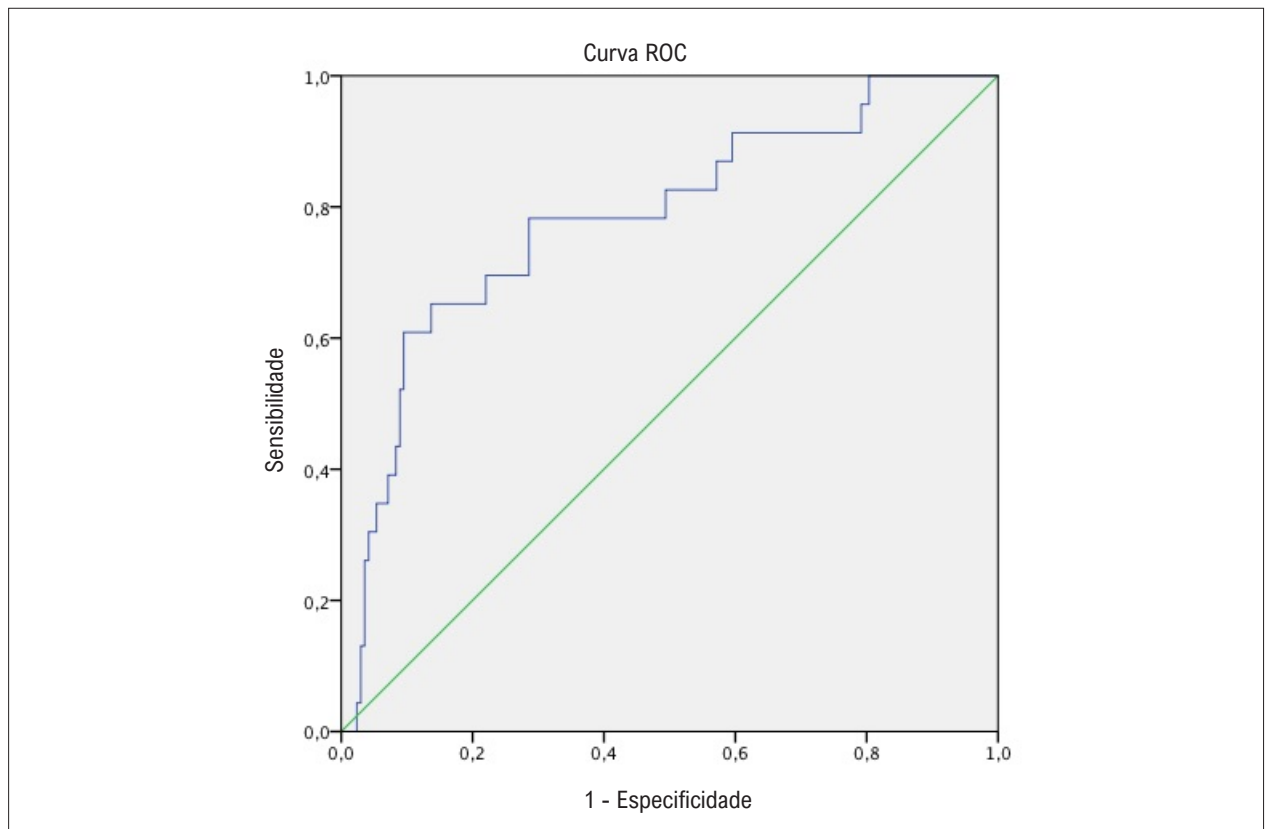


Figura 2 – Análises da curva receiver operating characteristic (ROC) para predição do desenvolvimento de arritmia ventricular em todos os pacientes.

diversidades fisiopatológicas e clínicas entre SCA-SDST e SCA-SSDST. A SCA-SDST é resultado da oclusão total do vaso com coágulo rico em fibrina, ao passo que a SCA-SSDST é resultado da oclusão subtotal do vaso com coágulo rico em plaquetas. Além disso, o tempo até a internação hospitalar é menor em pacientes com SCA-SDST e, conseqüentemente, o tempo de revascularização é mais rápido em comparação com pacientes com SCA-SSDST. Portanto, pode-se especular que não há tempo suficiente para o processo oxidativo progredir para o plasma em nível celular em pacientes com SCA-SDST. No entanto, devido ao fato de que o tempo de revascularização é maior em pacientes com SCA-SSDST, a progressão do estresse oxidativo dos cardiomiócitos para o plasma pode ser mais pronunciada. Além disso, os pacientes com SCA-SSDST têm mais idade do que os pacientes com SCA-SDST e sofrem de comorbidades como DM e/ou hipertensão com mais frequência em comparação com pacientes com SCA-SDST, conforme mostrado em nosso grupo de estudo. Essas comorbidades podem ter afetado o estado oxidativo em pacientes com SCA-SSDST.

Nosso estudo apresenta diversas limitações. Em primeiro lugar, o número de amostras é relativamente pequeno e este é um estudo unicêntrico. Em segundo lugar, este é um estudo observacional e deve ser respaldado por novos estudos de seguimento clínico e experimentais com o objetivo de explicar o prognóstico e as relações fisiopatológicas entre o tiol e as AVs em pacientes com SCA. Em terceiro lugar, outros

parâmetros oxidativos como estado antioxidante total, estado oxidante total, paraoxonase e outros parâmetros de inflamação como PCR e fibrinogênio não foram avaliados em nosso estudo devido ao desenho do estudo. Por último, o efeito da revascularização nos parâmetros oxidativos não foi avaliado devido ao desenho do estudo. Novos estudos envolvendo mais pacientes com características clínicas mais homogêneas podem produzir resultados mais generalizantes e consistentes.

Conclusão

Em conclusão, os parâmetros do tiol plasmático, que são marcadores de status oxidativo baratos e detectados rapidamente no sangue, podem ser usados para identificar pacientes com SCA com alto risco de desenvolvimento de AV intra-hospitalar. A correlação entre os níveis de troponina e tiol pode sugerir que o tiol pode ser um marcador importante para o diagnóstico e prognóstico da SCA com a ajuda de estudos futuros.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Erdoğan M, Oztürk S, Tutar EO, Arslan E, Çelik MC, Baştuğ S, Neşelioğlu S; Obtenção de dados: Erdoğan M, Tutar EO, Arslan E, Çelik MC, Neşelioğlu S; Análise estatística: Erdoğan M, Oztürk S, Çelik MC, Baştuğ S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual

importante: Ozturk S, Erdoğan M, Tutar EO, Arslan E, Çelik MC, Baştuğ S, Neşelioğlu S.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Referências

1. Tahto E, Jadric R, Pojskic L, Kicic E. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Its Relation with Markers of Inflammation and Myocardial Necrosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Med Arch. (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2017;71(5):312-5.
2. Kotur-Stevuljjevic J, Memon L, Stefanovic A, Spasic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem*. 2007;40(3-4):181-7.
3. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Ather Rep*. 2017;19(11):42.
4. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Rad Biol Med*. 2010;48(6):749-62.
5. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1346-53.
6. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1567-71.
7. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Kaya Z, Sezen Y, et al. Evaluation of thiol levels, thiol/disulphide homeostasis and their relation with inflammation in cardiac syndrome X. *Coron Arter Dis*. 2016;27(4):295-301.
8. Kundi H, Gok M, Cetin M, Kiziltunc E, Topcuoglu C, Neşelioğlu S, et al. Association of thiol/disulphide homeostasis with slow coronary flow. *Scand Cardiovasc J. (SCJ)*. 2016;50(4):213-7.
9. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens. JASH*. 2016;10(2):159-66.
10. Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, Inanc M, Neselioglu S, Erel O, et al. The significance of thiol/disulphide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(1-2):136-42.
11. Gorenek B, Lundqvist CB, Terradellas JB, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014;16:1655-73.
12. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömlund-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
13. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
14. Morrow DA1, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2031-7.
15. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
16. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-32.
17. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biomed J*. 2008;50(3):419-430.
18. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Int Med*. 2014;276(6):618-32.
19. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9(5):441-8.
20. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. 1987;235(4792):1043-6.
21. Ferrari R, Guardigli G, Mele D, Percoco GF, Ceconi C, Curello S. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure. *Curr Pharmacol Des*. 2004;10(14):1699-711.
22. Sivri S, Kasapkara HA, Polat M, Alsancak Y, Durmaz T, Erel Ö, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis and its prognostic value in patients with non-ST elevation-acute coronary syndromes. *Kardiol Pol*. 2018;76(2):426-32.
23. Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(3):182-8.
24. Morita N, Sovari AA, Xie Y, Fishbein MC, Mandel WJ, Garfinkel A, et al. Increased susceptibility of aged hearts to ventricular fibrillation during oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circul*. 2009;297(5):H1594-605.
25. Tarr MT, Valenzano DP. Modification of cardiac action potential by photosensitizer-generated reactive oxygen. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21(6):539-43.
26. Barrington PL, Meier CF Jr, Weglicki WB. Abnormal electrical activity induced by free radical generating systems in isolated cardiocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 1988;20(12):1163-78.

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 de Yildirim Beyazit University Medical School Clinical sob o número de protocolo 39. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.



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

Níveis Altos de Tiol: Um Novo Marcador de Arritmias Ventriculares na Síndrome Coronária Aguda?

Elevated Thiol Levels: A New Marker of Ventricular Arrhythmias in Acute Coronary Syndrome?

Bruno Ferraz de Oliveira Gomes^{1,2} 

Hospital Barra D'Or - Rede D'Or São Luiz,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Cardiologia Edson Saad,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre Parâmetros Plasmático de Tiol e Níveis de Troponina em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e Predição de Arritmia Ventricular Hospitalar

Arritmias ventriculares em pacientes com síndrome coronária aguda não são frequentes, mas levam a um aumento nas ocorrências de complicações e morte.^{1,2} Sua prevalência é mais alta em infarto com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) e tem um prognóstico pior quando ocorre 48 horas após a admissão.³ Portanto, um marcador capaz de prever a ocorrência desses eventos é bem-vindo.

Três mecanismos justificam a ocorrência de arritmias na fase aguda do infarto:

- O miocárdio lesionado, que pode ser um substrato para o desenvolvimento de circuitos de reentrada ou um foco de aumento de automatismo;
- Desencadeamento de arritmias resultantes de variação da frequência cardíaca;
- Fatores moduladores, tais como distúrbios eletrolíticos, disfunção autonômica, isquemia persistente, ou redução da função do ventrículo esquerdo.

Portanto, a identificação dos marcadores que influenciam esses mecanismos pode ser a chave para um novo preditor. Tióis têm atividade antioxidante e, durante processos oxidativos, podem ser transformados em moléculas diferentes, tais como o tiol-dissulfeto.⁴ Estudos já demonstraram que a razão tiol-dissulfeto é um marcador promissor de stress oxidativo.^{5,6}

Erdoğan et al.⁷ estudaram a associação entre parâmetros de tiol de plasma e níveis de troponina em pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) e a previsão de arritmia ventricular hospitalar.⁷

Foram estudados 191 pacientes diagnosticados com SCA, subdivididos em SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA-SSDST) e com supradesnivelamento do segmento ST (SCA-SDST). Além da dosagem de tiol nativo, dissulfeto, e a razão tiol-dissulfeto, outros parâmetros foram avaliados em um modelo univariado e no modelo de regressão logística, tais

como LDL, idade, FEVE, potássio sérico, e níveis de magnésio, razão neutrófilo-linfócito (RNL), tempo de hospitalização, razão troponina-tiol nativo (RTTN) e troponina.

Não houve diferença nos níveis de tiol plasmático (nativo ou total), dissulfetos, razão tiol-dissulfeto nativo, razão tiol-dissulfeto total na comparação entre a SCA-SSDST e a SCA-SDST, demonstrando que ambos os diagnósticos são semelhantes em termos de grau de stress oxidativo. Da mesma forma, não se encontraram diferenças em relação à ocorrência de arritmias ventriculares.

Na análise da correlação de variáveis múltiplas com parâmetros de stress oxidativo, muitos demonstraram resultados significativos, mas com correlação fraca ou moderada. A melhor correlação foi observada com a dosagem de CK-MB massa com a razão de troponina-tiol nativo ($r = 0,63$; $p < 0,001$) provavelmente devido à correlação desse biomarcador com a troponina.

Por último, foi realizada a regressão logística para prever arritmias ventriculares em três cenários: SCA-SSDST, SCA-SDST, e toda a população. Na SCA-SDST, o tiol nativo foi um preditor independente, enquanto a RTTN foi um preditor na SCA-SSDST. No caso de toda a população com SCA, ambos os marcadores (tiol nativo e RTTN) foram variáveis preditoras. Foi dada ênfase maior à RTTN, que apresentou uma boa área sob a curva (AUC = 0,783) com boa especificidade e sensibilidade para prever arritmias ventriculares.

Este é o primeiro estudo a demonstrar a correlação entre marcadores de stress oxidativo e arritmias ventriculares, destacando a RTTN. O principal marcador conhecido atualmente é a área de lesão do miocárdio, documentada pela fração de ejeção.⁸ Pacientes com fração de ejeção reduzida merecem atenção especial em relação à necessidade de desfibriladores implantáveis, devido ao risco de arritmias ventriculares.

Os níveis de troponina influenciam diretamente a RTTN e podem demonstrar lesão miocárdica aumentada e, portanto, maior risco de arritmias ventriculares. O presente estudo não apresenta a curva ROC para tiol nativo, embora ele também tenha sido considerado um marcador em regressão logística, limitando a avaliação desse marcador. Sabemos que a troponina é um marcador de prognóstico importante em pacientes com SCA⁹ e tem uma correlação com a área de dano miocárdico.

Por outro lado, este e outros estudos demonstraram uma correlação entre níveis de tiol e gravidade (escore GRACE), incluindo a ocorrência de eventos adversos.¹⁰ Além disso, Rajic et al.¹¹ demonstraram que o nível de tiol sérico era um preditor independente de complicações

Palavras-chave

Compostos de Sulfidril; Arritmias Cardíacas; Síndrome Coronariana Aguda.

Correspondência: Bruno Ferraz de Oliveira Gomes •

Rede D'Or São Luiz – Cardiologia – Av. Ayrton Senna, 3079.

CEP 22775-002, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: drbrunoferraz@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210602>

relacionadas ao infarto, especialmente a disfunção ventricular.¹¹ Portanto, surge a pergunta se o tiol é um preditor independente de arritmia ventricular ou outro marcador de lesão e disfunção ventriculares.

A dosagem de tiol sérico não faz parte da avaliação de pacientes com SCA. Portanto, são necessários estudos maiores para avaliar o impacto real da incorporação dessa tecnologia ao controle desses pacientes.

Referências

1. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients Receiving Thrombolytic Therapy: Incidence and Outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2567-73. doi: 10.1161/01.cir.98.23.2567.
2. Gorenk B, Lundqvist CB, Terradellas JB, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al. Cardiac Arrhythmias in Acute Coronary Syndromes: Position Paper from the Joint EHRA, ACCA, and EAPCI TASK Force. *Europace*. 2014;16(11):1655-73. doi: 10.1093/europace/euu208.
3. Orvin K, Eisen A, Goldenberg I, Gottlieb S, Komowski R, Matetzky S, et al. Outcome of Contemporary Acute Coronary Syndrome Complicated by Ventricular Tachyarrhythmias. *Europace*. 2016;18(2):219-26. doi: 10.1093/europace/euv027.
4. Korkmaz A, Doğanay B, Basyigit F, Çöteli C, Yıldız A, Gursay T, et al. Serum Thiol Levels and Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients with Rheumatic Mitral Valve Disease and Healthy Subjects. *Arq Bras Cardiol*. 2021:S0066-782X2021005009203. doi: 10.36660/abc.20200161.
5. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A Novel Oxidative Stress Marker in Acute Myocardial Infarction; Thiol/Disulphide Homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1567-71. doi: 10.1016/j.ajem.2015.06.016.
6. Kiziltunc E, Gök M, Kundi H, Çetin M, Topcuoğlu C, Gülkan B, et al. Plasma Thiols and Thiol-Disulfide Homeostasis in Patients with Isolated Coronary Artery Ectasia. *Atherosclerosis*. 2016;253:209-13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.904.
7. Erdoğan M, Ozturk S, Tutar EÖ, Arslan E, Çelik MC, Baştuğ S, et al. Association between Plasma Thiol Parameters and Troponin Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome and Prediction of In-Hospital Ventricular Arrhythmia. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3):465-473. doi: 10.36660/abc.20190672.
8. Bhar-Amato J, Davies W, Agarwal S. Ventricular Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction: 'The Perfect Storm'. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017;6(3):134-9. doi: 10.15420/aer.2017.24.1.
9. Castro LT, Santos IS, Goulart AC, Pereira AC, Staniak HL, Bittencourt MS, et al. A Troponina I de Alta Sensibilidade Elevada na Fase Estabilizada após Síndrome Coronariana Aguda prevê Mortalidade por todas as causas e Mortalidade Cardiovascular em uma População Altamente Miscigenada: uma Coorte de 7 Anos. *Arq. Bras. Cardiol*. 2019;112(3):230-7. doi: 10.5935/abc.20180268.
10. Sivri S, Kasapkara HA, Polat M, Alsancak Y, Durmaz T, Erel Ö, et al. Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis and its Prognostic Value in Patients with Non-ST Elevation-Acute Coronary Syndromes. *Kardiol Pol*. 2018;76(2):426-32. doi: 10.5603/KPa.2017.0208.
11. Rajic D, Jeremic I, Stankovic S, Djuric O, Zivanovic-Radnic T, Mrdovic I, et al. Oxidative Stress Markers Predict Early Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(2):185-91. doi: 10.17219/acem/64464.



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

VEGF121 como Mediador de Efeitos Cardioprotetores Pós-Hipóxia via CaSR e via da Protease Dependente de Mitocôndria

VEGF121 Mediates Post-Hypoxia Cardioprotective Effects Via CaSR and Mitochondria-Dependent Protease Pathway

Yan Zhang,^{1*} Wei-hua Yin,^{2*} Fan Yang,¹ Yun-qiang An,² Wei Zhou,¹ Hui Yu,¹ Hong Xie,¹ Yan-ling Zhang,¹ Yue Zhu,¹ Xiang-chun Shen,¹ Ruiqing Tian^{3*}

Hospital of Guizhou Medical University,¹ Guiyang - China

Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College,² Beijing - China

The First People's Hospital of Guiyang,³ Guiyang - China

* Os autores contribuíram igualmente para este trabalho

Resumo

Fundamento: A doença cardiovascular é a principal causa de morte em todo o mundo. A apoptose mediada por hipóxia em cardiomiócitos é uma das principais causas de distúrbios cardiovasculares. O tratamento com a proteína do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*) foi testado, mas as dificuldades operacionais limitaram seu uso. Entretanto, com os avanços da terapia gênica, aumentou o interesse na terapia gênica baseada no VEGF em doenças cardiovasculares. No entanto, o mecanismo preciso pelo qual a reposição de VEGF resgata os danos pós-hipóxia em cardiomiócitos não é conhecido.

Objetivos: Investigar o efeito da expressão de VEGF121 pós-hipóxia utilizando cardiomiócitos de ratos neonatos.

Métodos: Cardiomiócitos isolados de ratos neonatos foram utilizados para estabelecer um modelo *in vitro* de lesão cardíaca induzida por hipóxia. O efeito da superexpressão de VEGF, isolado ou em conjunto com inibidores de moléculas pequenas que têm como alvo os canais de cálcio, receptores sensíveis ao cálcio (CaSR, do inglês *calcium-sensitive receptors*) e calpaína, no crescimento e proliferação celular em lesão de cardiomiócitos induzidos por hipóxia, foram determinados com ensaio de MTT, coloração TUNEL, coloração com Anexina V/PI, lactato desidrogenase e atividade da caspase. Para análise estatística, um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Verificou-se que o efeito do VEGF121 foi mediado por CaSR e calpaína, mas não foi dependente dos canais de cálcio.

Conclusões: Nossos resultados, mesmo em um ambiente *in vitro*, estabelecem as bases para uma validação futura e testes pré-clínicos da terapia gênica baseada em VEGF em doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Fator A de Crescimento do Endotélio Vascular; Receptores de Detecção de Cálcio; Doenças Cardiovasculares.

Abstract

Background: Cardiovascular disease is the major cause of death worldwide. Hypoxia-mediated apoptosis in cardiomyocytes is a major cause of cardiovascular disorders. Treatment with vascular endothelial growth factor (VEGF) protein has been tested but operational difficulties have limited its use. However, with the advancements of gene therapy, interest has risen in VEGF-based gene therapy in cardiovascular disorders. However, the precise mechanism by which VEGF replenishment rescues post-hypoxia damage in cardiomyocytes is not known.

Objectives: To investigate the effect of post-hypoxia VEGF121 expression using neonatal rat cardiomyocytes.

Methods: Cardiomyocytes isolated from neonatal rats were used to establish an *in vitro* model of hypoxia-induced cardiac injury. The effect of VEGF overexpression, alone or in combination with small-molecule inhibitors targeting calcium channel, calcium sensitive receptors (CaSR), and calpain on cell growth and proliferation on hypoxia-induced cardiomyocyte injury were determined using an MTT assay, TUNEL staining, Annexin V/PI staining, lactate dehydrogenase and caspase activity. For statistical analysis, a value of $P < 0.05$ was considered to be significant.

Results: The effect of VEGF121 was found to be mediated by CaSR and calpain but was not dependent on calcium channels.

Conclusions: Our findings, even though using an *in vitro* setting, lay the foundation for future validation and pre-clinical testing of VEGF-based gene therapy in cardiovascular diseases.

Keywords: Vascular Endothelial Growth Factor A; Calcium Sensing Receptors; Cardiovascular Disease.

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

Correspondência: Ruiqing Tian •

The First People's Hospital of Guiyang - No.97, Bo'ai Road, Guiyang, Guizhou 550002, China Guiyang 550002 - China

E-mail: tianruiqing_med@163.com

Artigo recebido em 05/04/2020, revisado em 24/06/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190902>

Introdução

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em todo o mundo. O principal mecanismo de doença cardiovascular causada por hipóxia-isquemia é a apoptose de cardiomiócitos, a proliferação de fibroblastos e dano às células endoteliais vasculares, levando à remodelação vascular e disfunção cardíaca.^{1,2}

Embora os tratamentos atuais, como angioplastia coronária e cirurgia de revascularização do miocárdio tenham melhorado significativamente o prognóstico em pacientes com doença cardiovascular e prolongado a vida, a taxa de mortalidade permanece alta.³ Nos últimos anos, com o rápido desenvolvimento da tecnologia de recombinação gênica, a terapia genética potencial para cardiomiopatia isquêmica tornou-se uma área de foco importante.⁴⁻⁸

A apoptose é um mecanismo importante para a deterioração da doença cardíaca após a hipóxia.⁹ A via de ativação da apoptose exógena estimula o receptor Fas através de fatores externos, como a hipóxia, e o complexo de morte na membrana celular é ativado, causando a apoptose. Na via de ativação endógena ou na via de apoptose mediada pela mitocôndria, o fator indutor de apoptose (AIF, do inglês *apoptosis-inducing factor*) e o citocromo c (Cyt-c) são liberados após a ativação do sinal do poro de transição de permeabilidade (PTP) mitocondrial, a proteína pró-apoptótica Bid é clivada para uma forma truncada chamada tBid, que juntos ativam a apoptose induzida pela caspase.¹⁰

A apoptose miocárdica está intimamente relacionada à sobrecarga de cálcio e acredita-se que esta sobrecarga esteja intimamente relacionada à via de apoptose mediada pela mitocôndria.¹⁰ O receptor sensível ao cálcio (CaSR), como um membro da família do receptor C acoplado à proteína G, mantém o Ca^{2+} e a homeostase de outros íons metálicos, regula o Ca^{2+} extracelular e atua como um inibidor e agonista no miocárdio.¹¹ A calpaína é uma proteína apoptótica dependente da ativação da via mitocondrial de influxo de Ca^{2+} . Após a ativação, ela pode induzir a ativação final da caspase-3, levando à apoptose dos cardiomiócitos.¹²

Foi demonstrado que os cardiomiócitos expressam receptores VEGF;¹³ a ligação do VEGF a esses receptores ativou as proteínas quinases ativadas por mitógenos.¹⁴ O VEGF também demonstrou promover a reentrada de cardiomiócitos no ciclo celular, levando ao aumento da divisão celular no coração. Este último processo, se não controlado, pode resultar em hipertrofia cardíaca.¹⁵ Utilizando um modelo de isquemia miocárdica crônica em porco, foi demonstrado que o VEGF também pode induzir a cariocinese de cardiomiócitos.¹⁶ Isso estabelece um papel importante e frequentemente negligenciado do VEGF na homeostase dos cardiomiócitos.

A terapia com proteína do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido utilizada para tratar doenças cardiovasculares. Entretanto, seu uso tem sido limitado devido ao alto custo da terapia com proteína de VEGF e a necessidade de repetidas administrações do medicamento.¹⁷ No entanto, com os avanços na terapia gênica, a pesquisa em terapia gênica com VEGF está sendo ativamente considerada. Todavia, o mecanismo através do qual a reposição do VEGF ocorre ainda precisa ser determinado. Aqui, utilizamos a transfecção mediada por lipossoma de VEGF121 em cardiomiócitos de cultura primária

submetidos à hipóxia para investigar os efeitos *downstream* da reposição de VEGF em cardiomiócitos.

Métodos

Isolamento de cardiomiócito primário de rato

Este estudo foi aprovado pelo *Institutional Animal Care and Use Committee of The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University* (Certificado de Aprovação nº SCXK (Qian) 2002-0001). Os cardiomiócitos foram isolados de ratos da linhagem Sprague-Dawley neonatos de 0-3 dias de idade, como descrito anteriormente.¹⁴

Cultura de células primárias e agrupamento

Os cardiomiócitos foram contados e cultivados em placas de cultura de 6 cm revestidas com gelatina (1×10^7 células/placa) em DMEM de alta glicose sem soro de bezerro. Havia 6 grupos experimentais – Grupo 1 (grupo controle negativo); Grupo 2 (grupo modelo de hipóxia); Grupo 3 (grupo modelo de hipóxia transfectado com VEGF121); Grupo 4 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor do canal de cálcio $CdCl_2$); Grupo 5 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor do receptor CaSR NPS2390); Grupo 6 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor da calpaína, calpeptina).

Para os Grupos 2-6, as células foram tratadas com solução tampão de isquemia ($NaCl$ 137 mM, KCl 15,8 mM, $MgCl_2$ 0,49 mM, $CaCl_2$ 0,9 mM, HEPES 4 mM, 2-desoxiglicose 10 mM, lactato de sódio 20 mM e ditionito de sódio 1 mM, pH 6,5)^{18,19} por 2h. Para os Grupos 3-6, as células foram então transfectadas com pcDNA3.1(+)/VEGF121 utilizando Lipofectamina 2000 (Thermo Fisher Scientific), de acordo com as diretrizes do fabricante, e em seguida incubadas em DMEM contendo 8% de soro fetal bovino isolado (Grupo 3) ou com os respectivos inibidores (Grupos 4-6). Vinte e quatro horas após a transfecção, o sobrenadante de cardiomiócitos foi removido para ser utilizado.

Ensaio MTT

O ensaio MTT (Sigma Millipore, EUA) foi utilizado para detectar o crescimento dos cardiomiócitos nos diferentes grupos experimentais, como descrito anteriormente.²⁰ A absorvância foi medida a 570 nm.

Atividade intracelular de lactato desidrogenase (LDH) e taxa de extravasamento de LDH

A atividade de LDH foi medida utilizando-se o kit Lactate Dehydrogenase Activity Assay (Sigma Millipore, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. A taxa de extravasamento externa foi calculada como $= [LDH \text{ do meio de cultura} / (LDH \text{ do meio de cultura} + LDH \text{ das células})] \times 100\%$.

Ensaio TUNEL

Para o ensaio TUNEL, os cardiomiócitos foram cultivados em placas de 24 poços (1×10^4 células/poço) por 24h e fixados em paraformaldeído 4% por 15 minutos. Após duas lavagens com PBS, os cardiomiócitos foram incubados com solução

de reação de desoxinucleotidil transferase terminal (TdT) por 2h a 37°C. As células coradas foram contadas utilizando microscópio fluorescente. A taxa de apoptose foi calculada de acordo com a fórmula: taxa de apoptose (%) = [número de células apoptóticas/número total de células] × 100%.

Coloração com anexina V/PI

As células transfectadas foram desalojadas através de tratamento com Accutase (BD Biosciences, EUA) durante 2 minutos à temperatura ambiente, lavadas rapidamente em PBS e depois coradas com Anexina V-FITC e iodeto de propídio (PI; BD Biosciences, San Jose, CA, EUA). A análise de citometria de fluxo (Cytomics FC500; Beckman Coulter, Miami, FL, EUA) foi utilizada para medir as células apoptóticas. Os eventos de aquisição foram padronizados utilizando células de controle. A anexina V⁺PI⁻ e a anexina V⁺PI⁺ foram consideradas as células apoptóticas precoces e tardias, respectivamente.

Análise da atividade da caspase-3

A atividade da caspase-3 foi medida utilizando um kit comercial de acordo com os protocolos do fabricante (APOPCYTO Caspase-3 Colorimetric Assay Kit; Medical and Biological Laboratories, Japão) como descrito em um estudo anterior.²¹

Análise de Western blot

Ao final dos pontos de tempo experimentais, as células foram lavadas com PBS gelado e, em seguida, lisadas com solução-tampão RIPA. O lisado foi centrifugado a 12.000 g por 3 minutos e a concentração de proteína no sobrenadante foi quantificada através do kit BSA (Thermo Fisher, EUA). Vinte microgramas de proteína de cada amostra foi resolvida em SDS-PAGE e, em seguida, processada para *immunoblotting* (Western blot) utilizando metodologias de rotina.¹⁴ O blot recebeu sondas com anticorpos contra VEGF, CaSR, calpaína, AIF, a proteína pró-apoptótica Bid (tBid) truncada e β -actina (todos os anticorpos foram obtidos da Abcam, EUA). O mesmo blot foi removido e testado para diferentes anticorpos. A β -actina foi utilizada como controle de carregamento. A análise de densitometria foi realizada com o software NIH Image J.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS 20.0 (IBM Corporation, NY, EUA). Todos os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP). Dado o pequeno tamanho da amostra, o teste de normalidade foi realizado com o teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste *t* de Student não pareado foi utilizado para comparar as médias de dois grupos, enquanto as diferenças entre os vários grupos foram analisadas utilizando ANOVA de uma via. O tamanho da amostra não foi determinado por uma metodologia definida, mas foi amplamente estabelecido por conveniência; entretanto, cada experimento teve pelo menos três réplicas biológicas e técnicas independentes. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

A superexpressão de VEGF pode resgatar o crescimento celular de cardiomiócitos submetidos à hipóxia

A contagem de células e as características morfológicas (Figura 1A) de cardiomiócitos cultivados em cultura primária do Grupo 1 no dia 3, confirmaram que os cardiomiócitos isolados estavam proliferando e crescendo de forma robusta *in vitro*. A coloração com azul de tripano foi utilizada para determinar a morte celular relativa após 3 dias de cultura, e mais de 95% dos cardiomiócitos eram viáveis. Em seguida, foi determinado o efeito da hipóxia (solução tampão de isquemia) na expressão da proteína de VEGF em cardiomiócitos (Grupo B). A cultura na solução tampão de isquemia diminuiu a expressão da proteína de VEGF (Figura 1B), indicando o estabelecimento bem-sucedido do sistema do modelo *in vitro*. A técnica de *immunoblotting* no Grupo C (grupo modelo de hipóxia transfectado com VEGF121) confirmou a superexpressão bem-sucedida de VEGF (Figura 1B).

Em seguida, o ensaio MTT foi utilizado para determinar o crescimento celular relativo nos diferentes grupos experimentais em comparação com o Grupo 1 (controle negativo). A hipóxia inibiu significativamente o crescimento celular no Grupo 2 (grupo modelo) em comparação com o Grupo 1 (Figura 1C; $p < 0,001$). Em seguida, o efeito da superexpressão de VEGF121 foi testado isoladamente ou em combinação com o inibidor do canal de Ca^{2+} CdCl₂, o inibidor de CaSR NPS2390 e o inibidor de calpaína, a calpeptina. A superexpressão de VEGF121 aumentou significativamente o crescimento celular nos cardiomiócitos expostos à hipóxia. A adição adicional de NPS2390 e calpeptina, mas não de CdCl₂, resultou em um efeito sinérgico, aumentando ainda mais o crescimento dos cardiomiócitos (Figura 1C).

CdCl₂CdCl₂ Detecção de apoptose de cardiomiócitos

Considerando que a superexpressão de VEGF demonstrou estar aumentando a proliferação de células de cardiomiócitos, decidimos investigar se a superexpressão de VEGF também estava atenuando a morte apoptótica induzida por hipóxia nos cardiomiócitos. A apoptose foi detectada pela coloração de TUNEL e Anexina V/PI. Em comparação com o Grupo 1 controle negativo, a hipóxia induziu morte celular significativa por apoptose (Figura 2A, B). A superexpressão de VEGF121 atenuou significativamente a morte celular induzida por hipóxia (Figura 2A, B). Tal como acontece com a proliferação celular, tanto o NPS2390 quanto a calpeptina apresentaram efeito sinérgico com a superexpressão de VEGF121 na atenuação da morte celular induzida por hipóxia, enquanto a adição de CdCl₂ não teve nenhum efeito adicional (Figura 2A, B). Tomados em conjunto, esses resultados indicaram que a expressão de VEGF atenua a morte celular induzida por hipóxia via ativação do receptor CaSR e calpaína.

Efeitos do VEGF no extravasamento de LDH e na atividade da caspase-3

Em seguida, investigamos se o efeito do VEGF na inibição da morte celular em cardiomiócitos estava sendo mediado pela diminuição do extravasamento de LDH e/ou diminuição da atividade da caspase-3. A atividade de LDH

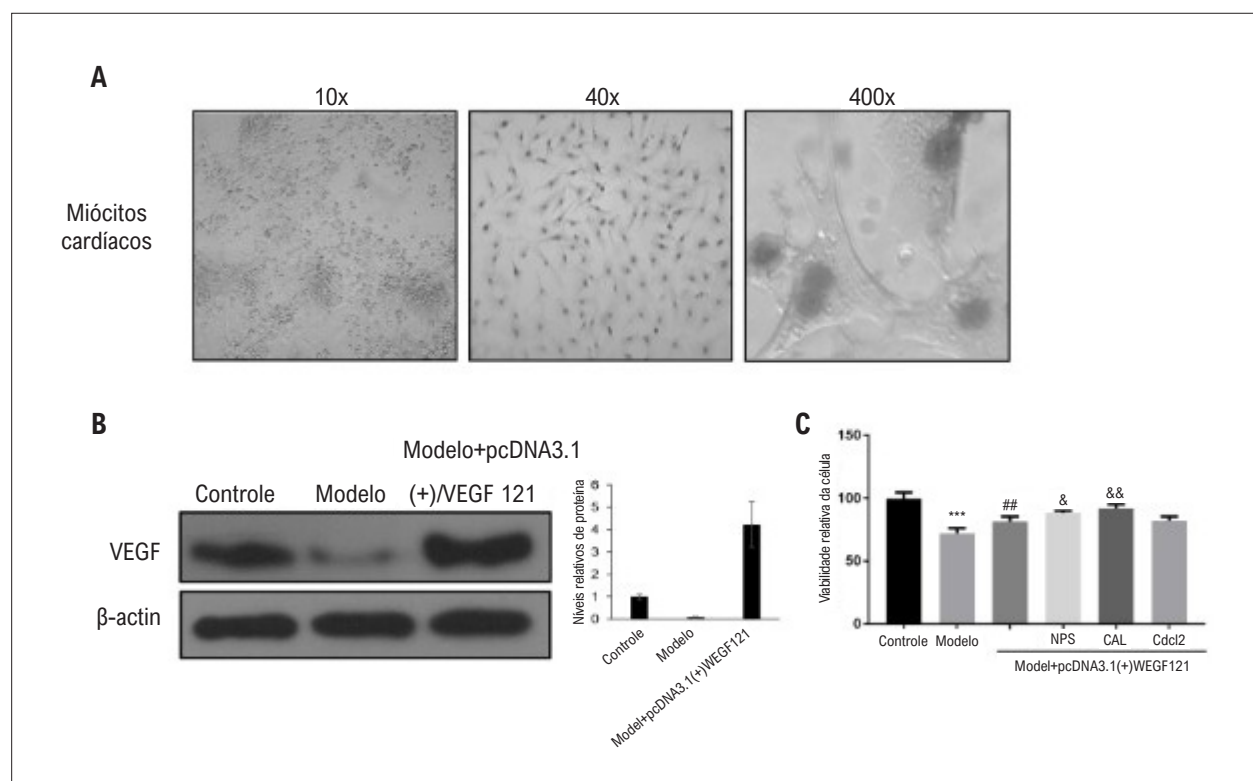


Figura 1 – Modelo de hipóxia de cardiomiócitos de rato e determinação do crescimento de células de cardiomiócitos em diferentes condições experimentais. (A) Morfologia de miócitos cardíacos de rato neonatos normais após 3 dias (diferentes ampliações de 10x, 40x e 400x são mostradas). (B) Análise de Western blot de VEGF em miócitos cardíacos de rato neonato. O gráfico mostra a expressão relativa normalizada para β-actina. * $P < 0,05$; $n = 6$. (C) Ensaio de proliferação de MTT após tratamentos indicados (por 5h) em miócitos cardíacos de rato neonato. Os dados são representativos de 6 experimentos repetidos diferentes. *** $P < 0,001$ vs. grupo controle; ** $P < 0,01$ vs. grupo modelo; $^{\#}P < 0,05$, $^{\&}P < 0,01$ vs. grupo Modelo + pcDNA3.1 (+) / VEGF121.

em cardiomiócitos foi medida e os resultados mostraram que a taxa de extravasamento de LDH em cardiomiócitos aumentou após a indução de hipóxia ($p < 0,001$). A superexpressão de VEGF121 diminuiu significativamente a taxa de extravasamento de LDH (Figura 3A). Tanto o NPS2390 quanto a calpeptina apresentaram efeito sinérgico com a superexpressão de VEGF121 na redução da taxa de extravasamento de LDH, enquanto a adição de CdCl₂ não mostrou nenhum efeito adicional (Figura 3A). Uma observação semelhante foi feita com a atividade da caspase-3 (Figura 3B).

Impacto da hipóxia e VEGF na expressão de CaSR, Calpaína, AIF e tBid

A hipóxia induziu significativamente a expressão das proteínas CaSR, calpaína, AIF e tBid (Figura 4; $p < 0,001$). Os níveis de expressão de CaSR, calpaína, AIF e proteína tBid diminuíram após a transfecção de cardiomiócitos com pcDNA 3.1(+)/VEGF121, o que foi estatisticamente significativo em comparação com o grupo modelo de hipóxia ($p < 0,001$). Após o tratamento dos cardiomiócitos com NPS2390 e Calpeptina, a expressão de tBid e AIF diminuiu em comparação com o grupo do Modelo + pcDNA 3.1(+)/VEGF121 ($p < 0,05$). Após a intervenção com pcDNA 3.1(+)/VEGF121 em cardiomiócitos, a expressão de CaSR diminuiu, o que foi estatisticamente significativo em comparação com o

grupo modelo ($p < 0,001$). Novamente, o efeito sinérgico foi observado com NPS2390 e calpeptina, mas não com CdCl₂.

Discussão

Os principais mecanismos de doença cardiovascular causada por hipóxia-isquemia são a apoptose miocárdica, proliferação de fibroblastos e lesão de células endoteliais vasculares.²²⁻²⁴ O VEGF, um mitógeno específico de células endoteliais vasculares, representa uma família de proteínas secretadas, incluindo VEGF121, VEGF165, VEGF189 e VEGF206, dos quais o VEGF121 e o VEGF165 são os principais tratamentos para a cardiomiopatia isquêmica. Foi relatado que o VEGF121 só pode se ligar ao receptor VEGFR-2, e sua ligação específica ao VEGF pode atenuar a angiogênese, mas outros estudos também descobriram que sua capacidade de se ligar à heparina é enfraquecida, o que é mais propício ao ambiente anóxico. A injeção direta do plasmídeo VEGF121 no modelo de infarto do miocárdio de porco demonstrou melhorar o suprimento de sangue e aumentar o número de vasos colaterais ao mesmo tempo, destacando o potencial da terapia genética baseada em VEGF. No entanto, existem limitações de instabilidade, preço alto e falta de aplicação de altas doses na prática clínica. Ao mesmo tempo, estudos também descobriram que o produto do gene que codifica a proteína secretada tem um efeito parácrino, em comparação com a proteína da própria célula.²⁵

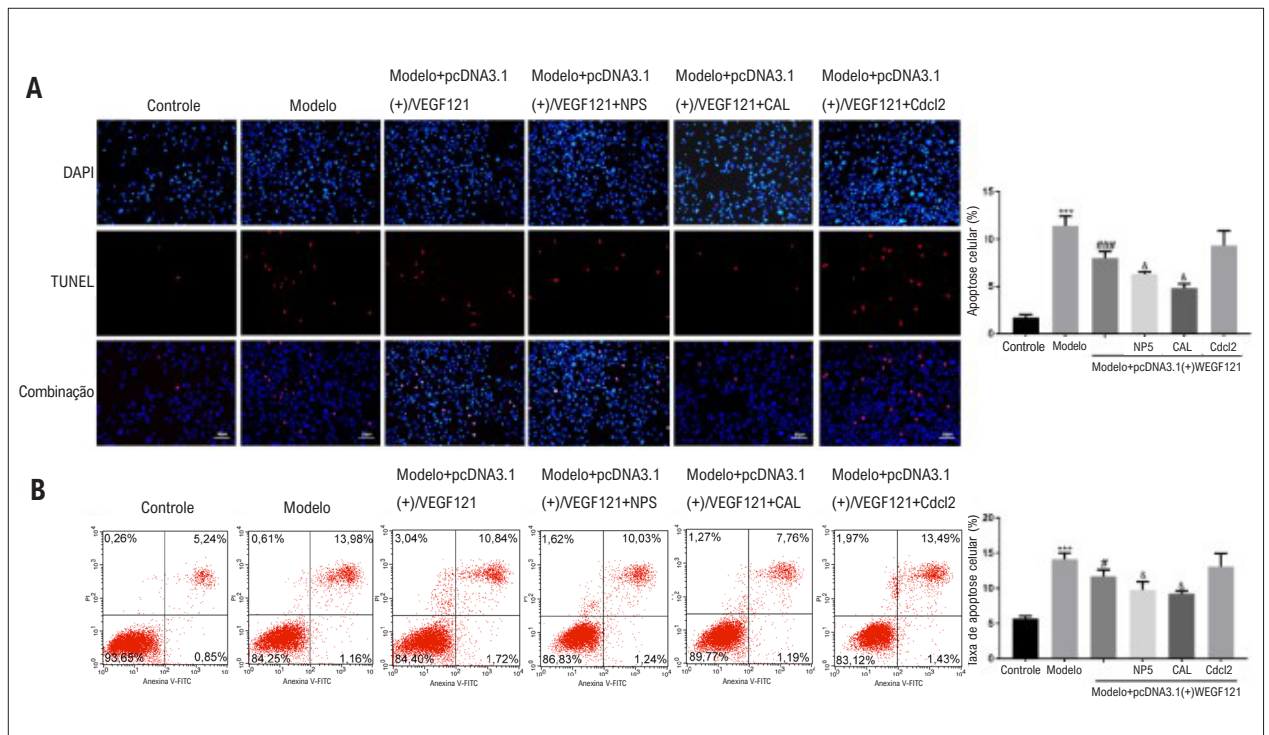


Figura 2 – O VEGF pode resgatar morte celular induzida por hipóxia em cardiomiócitos. Os grupos experimentais foram - Grupo 1 (grupo controle negativo); Grupo 2 (grupo modelo de hipóxia); Grupo 3 (grupo modelo de hipóxia transfectado com VEGF121); Grupo 4 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor do canal de cálcio CdCl₂); Grupo 5 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor do receptor CaSR NPS2390); Grupo 6 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor da calpaina Calpeptina). (A) Coloração TUNEL de miócitos cardíacos após diferentes tratamentos. O gráfico mostra a quantificação das imagens. (B) Coloração com anexina V/PI de miócitos cardíacos após diferentes tratamentos. O gráfico mostra a quantificação dos dados de citometria de fluxo. *** $p < 0,001$ vs. grupo controle; ### $p < 0,01$ vs. grupo modelo; & $p < 0,05$ vs. grupo modelo + pcDNA3.1(+)/VEGF121; $n = 10$ em A e $n = 3$ em B.

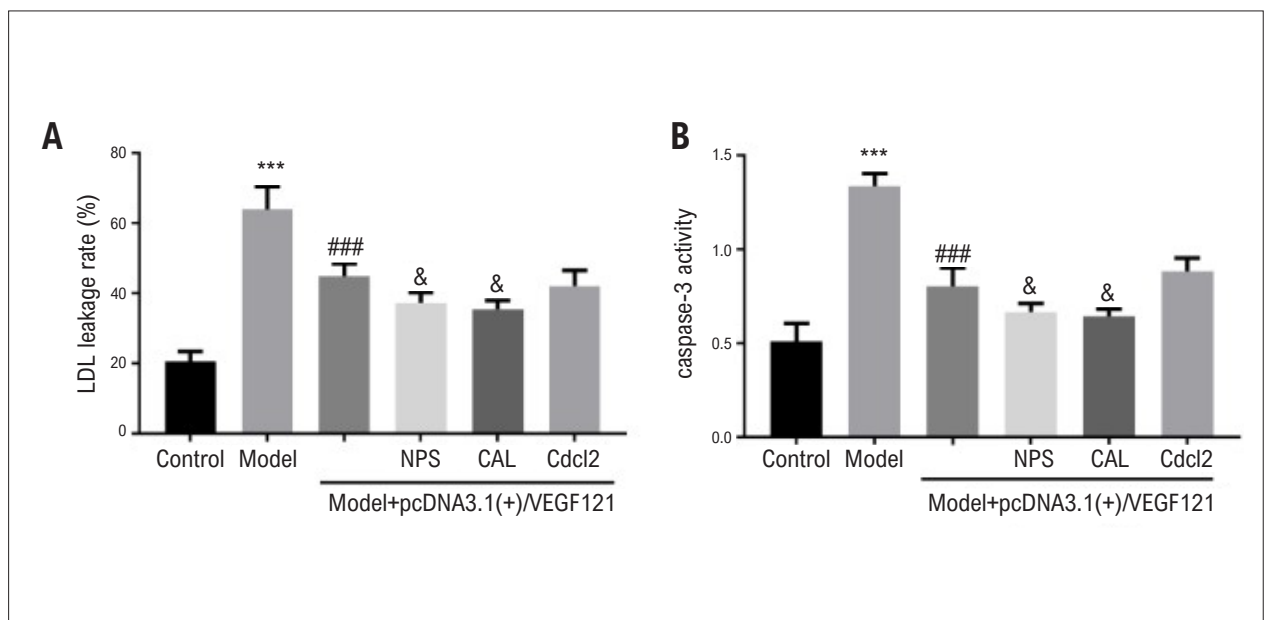


Figura 3 – O VEGF pode inibir o extravasamento de LDH e a atividade da Caspase-3 em cardiomiócitos tratados com hipóxia. Os grupos experimentais foram - Grupo 1 (grupo controle negativo); Grupo 2 (grupo modelo de hipóxia); Grupo 3 (grupo modelo de hipóxia transfectado com VEGF121); Grupo 4 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor do canal de cálcio CdCl₂); Grupo 5 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor do receptor de CaSR NPS2390); Grupo 6 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor da calpaina Calpeptina). São mostrados dados para o extravasamento de LDH (A) e atividade da caspase-3 (B) de cinco experimentos repetidos independentes. *** $p < 0,001$ vs. grupo controle; ### $p < 0,05$ vs. grupo modelo; & $p < 0,05$ vs. grupo modelo + pcDNA3.1(+)/VEGF121.

Artigo Original

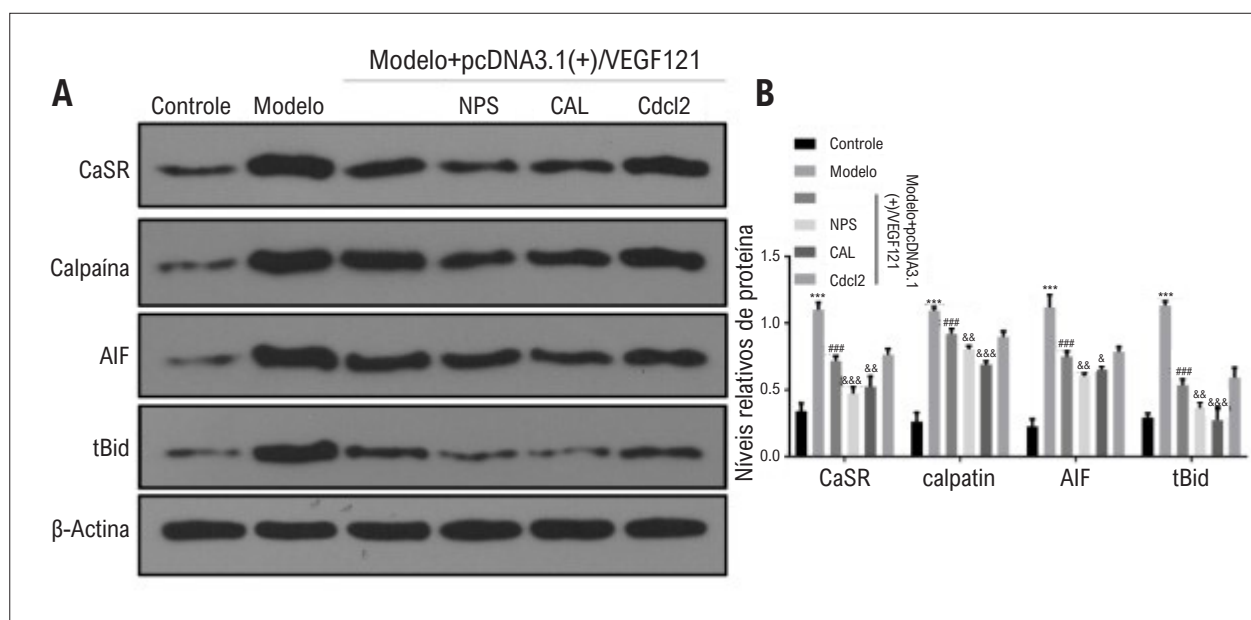


Figura 4 – Impacto da hipóxia, VEGF e inibidores indicados na expressão da proteína CaSR, Calpaína, AIF e tBid. Os grupos experimentais foram - Grupo 1 (grupo controle negativo); Grupo 2 (grupo modelo de hipóxia); Grupo 3 (grupo modelo de hipóxia transfectado com VEGF121); Grupo 4 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor do canal de cálcio CdCl₂); Grupo 5 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor do receptor CaSR NPS2390); Grupo 6 (igual ao Grupo 3, mas com inibidor da calpaína Calpeptina). (A, B) CaSR, Calpaína, AIF e tBid foram detectados pela análise de Western blotting. A Figura mostra os blots de 4 experimentos independentes. Os gráficos mostram a análise densitométrica dos blots dos quatro experimentos repetidos. ****p* < 0,001 vs. grupo controle; ##*p* < 0,001 vs. grupo modelo; &#p < 0,05, &#p < 0,01, &#p < 0,001 vs. grupo Modelo + pcDNA 3.1(+)/VEGF121.

Os cardiomiócitos são células terminalmente diferenciadas, cuja apoptose está intimamente relacionada à doença miocárdica. A caspase-3 é o mediador comum de apoptose em cardiomiócitos.^{26,27} A insuficiência cardíaca mostra diferentes taxas de apoptose de cardiomiócitos. Em experimentos com insuficiência cardíaca em animais causada por hipóxia-reperfusão, a taxa apoptótica de cardiomiócitos pode chegar a 14%, e a insuficiência cardíaca é causada por excesso de sobrecarga de pressão. A taxa de apoptose dos cardiomiócitos no modelo é de apenas 1%,²⁴ o que sugere que o estudo da apoptose em modelo de hipóxia miocárdica é de grande valor.

A análise de *immunoblotting* confirmou a expressão bem-sucedida de VEGF121 em cardiomiócitos pós-transfecção no estudo atual. Alguns estudos também confirmaram que a quantificação⁹ de VEGF121 no sobrenadante celular pode confirmar a secreção e expressão de cardiomiócitos de um vetor de expressão eucariótico e tem um forte efeito proliferativo nas células endoteliais. A LDH atua como uma taxa de extravasamento extra para enzimas intracelulares e seu aumento é um marcador de dano celular. A taxa de extravasamento de LDH no grupo do modelo hipóxico foi alta e resgatada pelo VEGF121.

A ativação da caspase-3 na hipóxia foi inibida pelo VEGF121 e o inibidor de CaSR NPS2390, sugerindo que o receptor de calpaína e a calpaína estão intimamente relacionados ao mecanismo de apoptose de cardiomiócitos.¹⁰ Considerando que nossos achados sugeriram que o VEGF121 reverte a apoptose em cardiomiócitos pós-hipóxia e o inibidor de CaSR tem um efeito semelhante, supõe-se que o VEGF121 esteja mediando sua atividade ao inibir a ativação do CaSR.

Como as alterações dinâmicas dos níveis de cálcio intracelular são um dos mecanismos importantes da apoptose,^{28,29} as vias intracelulares que afetam os níveis de cálcio principalmente através dos canais de Ca²⁺ e da troca Na⁺/Ca²⁺, ativam as vias do receptor de Ca²⁺, como CaSR. Em outras vias,³⁰ quando a hipóxia é estimulada, o influxo de Ca²⁺ intracelular aumenta, CaN e Bad são ativados, e a permeabilidade da membrana mitocondrial é significativamente aumentada, liberando Cyt-c para ativação citoplasmática de Caspase-3, promovendo assim dano aos cardiomiócitos. Uma vez que calpaína é dependente da ativação do influxo de Ca²⁺, a calpaína ativada pode clivar e ativar a Bid. Devido ao seu domínio BH3 especial, a tBid pode induzir a translocação de Bax/Bak, resultando em aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial, e tBid também pode passar através dela. O domínio não-BH3 induz alterações estruturais da membrana mitocondrial, abre o PTP e ativa a calpaína para degradar proteínas inibitórias de CaN e, assim, ativando CaN, que promove a fosforilação de Bad, levando à apoptose.³¹⁻³³

A Bid é única proteína da família Bcl-2 que pode ser clivada em uma pequena molécula Bid. Após sua ativação, ela promove a polimerização de Bak e Bax, ou se homopolimeriza, promovendo o remodelamento da membrana mitocondrial interna e a abertura dos mPTP (poros de transição de permeabilidade mitocondrial), resultando na liberação de Cyt-c.^{34,35} Nossos resultados mostraram que a expressão de tBid em cardiomiócitos hipóxicos estava significativamente aumentada. O nível de tBid diminuiu com a superexpressão de VEGF e diminuiu ainda mais sinergicamente com a

adição de NPS2390 e calpeptina, mas não com a adição de CdCl₂. Isso indicou que o íon cálcio e a calpaína causaram uma diminuição na atividade de Bid após a apoptose miocárdica causada pela hipóxia. O AIF está localizado na membrana mitocondrial interna. Quando a apoptose dos cardiomiócitos ocorre, a protease flavina, com atividade da NADH oxidase, é liberada da mitocôndria para o citoplasma e, em seguida, translocada para o núcleo, envolvida na condensação da cromatina e fragmentação do DNA.³⁶ Neste experimento, o inibidor do receptor CaSR (NPS2390) e o inibidor da calpaína (calpeptina) foram adicionados para induzir uma diminuição nos níveis da proteína AIF, a qual foi estatisticamente significativa. Nossos resultados sugeriram que o VEGF121 está envolvido na apoptose dos cardiomiócitos após AIF. A liberação foi associada à ativação de CaSR, enquanto o grupo de antagonista da calpaína calpeptina e o grupo de intervenção pcDNA 3.1(+)/VEGF121 não foram estatisticamente significativos, sugerindo que não é exclusivamente dependente das vias *downstream* de apoptose induzida por protease dependente de cálcio.

Uma possível limitação de nosso estudo é que os experimentos foram realizados com cardiomiócitos neonatais; a relevância precisa ser investigada em cardiomiócitos isolados de ratos mais velhos e em modelos pré-clínicos *in vivo*.

Conclusão

Foi demonstrado anteriormente que o VEGF pode tratar a isquemia miocárdica, aumentar a proliferação de células endoteliais vasculares, aumentar a circulação colateral miocárdica e a densidade capilar, melhorando assim o suprimento sanguíneo miocárdico na área isquêmica e melhorando a função cardíaca.³⁷⁻³⁹ Entretanto, danos às células endoteliais vasculares, hipertrofia de cardiomiócitos, apoptose de cardiomiócitos e proliferação de fibroblastos também são alterações fisiopatológicas importantes da miocardiopatia isquêmica. Neste estudo, com base nos grupos de intervenção, o VEGF121 afetou a proliferação dos cardiomiócitos, confirmando a atividade biológica dos plasmídeos eucariotos sobre os cardiomiócitos. Em conclusão, nossos resultados

fornece uma base para futuras abordagens de terapia genética baseada em VEGF em doenças cardiovasculares.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Ai-tao Guo por sua ajuda.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Zhang Y, Wei-hua Y, Ruiqing T; Obtenção de dados: Yang F, Yun-qiang A, Zhou W, Yu H, Xie H, Yan-ling Z, Zhu Y; Análise e interpretação dos dados: Yang F, Yun-qiang A, Zhou W, Yu H, Xie H, Yan-ling Z, Zhu Y, Xiang-chun S; Análise estatística: Xiang-chun S; Obtenção de financiamento: Ruiqing T; Redação do manuscrito: Zhang Y, Wei-hua Y.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por *The Joint Fund of Guizhou Province* (No. LH2017-7210) e parcialmente financiado *Science and Technology Department Academic New Seedling Project* (No. 2017-5718) e 2020 Department of Education Natural Science Youth Talent project of Guizhou Province (No. Qian Jiao He KY [2021]148).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Xiang-chun Shen pela Guizhou Medical University.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital of Guizhou Medical University sob o número de protocolo SCXK (Qian) 2002-0001. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72. doi: 10.1161/01.cir.81.4.1161.
2. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodelling. *Nature*. 2002;415(6868):240-3. doi: 10.1038/415240a.
3. Einstein AJ, Berman DS, Min JK, Hendel RC, Gerber TC, Carr JJ, et al. Patient-centered imaging: shared decision making for cardiac imaging procedures with exposure to ionizing radiation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(15):1480-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.092.
4. Koransky ML, Robbins RC, Blau HM. VEGF gene delivery for treatment of ischemic cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12(3):108-14. doi: 10.1016/s1050-1738(01)00158-x.
5. Hargrave B, Strange R Jr, Navare S, Stratton M, Burcus N, Murray L, et al. Gene electro transfer of plasmid encoding vascular endothelial growth factor for enhanced expression and perfusion in the ischemic swine heart. *PLoS One*. 2014;29;9(12):e115235. doi: 10.1371/journal.pone.0115235.
6. Won YW, Bull DA, Kim SW. Functional polymers of gene delivery for treatment of myocardial infarct. *J Control Release*. 2014;10;195:110-9. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.07.041.
7. Ylä-Herttuala S, Baker AH. Cardiovascular gene therapy: past, present, and future. *mol ther*. 2017;3;25(5):1095-1106. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.027.
8. Kang PM, Izumo S. Apoptosis in heart: basic mechanisms and implications in cardiovascular diseases. *Trends Mol Med*. 2003;9(4):177-82. doi: 10.1016/s1471-4914(03)00025-x.
9. Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF). *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;396(1):95-100. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.163.
10. Rizzuto R, Pinton P, Ferrari D, Chami M, Szabadkai G, Magalhães PJ, et al. Calcium and apoptosis: facts and hypotheses. *Oncogene*. 2003;22(53):8619-27. doi: 10.1038/sj.onc.1207105.

11. Lu FH, Tian Z, Zhang WH, Zhao YJ, Li HL, Ren H, et al. Calcium-sensing receptors regulate cardiomyocyte Ca²⁺ signaling via the sarcoplasmic reticulum-mitochondrion interface during hypoxia/reoxygenation. *J Biomed Sci.* 2010;17(1):50. doi: 10.1186/1423-0127-17-50.
12. Vandenberghe P, Orrenius S, Zhivotovsky B. Serine proteases and calpains fulfill important supporting roles in the apoptotic tragedy of the cellular opera. *Cell Death Differ.* 2005;12(9):1219-24. doi: 10.1038/sj.cdd.4401719.
13. Levy AP, Levy NS, Loscalzo J, Calderone A, Takahashi N, Yeo KT, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor in cardiac myocytes. *Circ Res.* 1995;76(5):758-66. doi: 10.1161/01.res.76.5.758.
14. Seko Y, Takahashi N, Tobe K, Ueki K, Kadowaki T, Yazaki Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) activates Raf-1, mitogen-activated protein (MAP) kinases, and S6 kinase (p90rsk) in cultured rat cardiac myocytes. *J Cell Physiol.* 1998;175(3):239-46. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199806)175:3<239::AID-JCP1>3.0.CO;2-P.
15. Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, Sawyer DB, Colucci WS, Walsh K. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension.* 2006;47(5):887-93. doi: 10.1161/01.HYP.0000215207.54689.31.
16. Laguens R, Meckert PC, Janavel GV, Del Valle H, Lascano E, Negroni J, et al. Entrance in mitosis of adult cardiomyocytes in ischemic pig hearts after plasmid-mediated rhVEGF165 gene transfer. *Gene Ther.* 2002;9(24):1676-81. doi: 10.1038/sj.gt.3301844.
17. Salimath AS, Phelps EA, Boopathy AV, Che PL, Brown M, García AJ, et al. Dual delivery of hepatocyte and vascular endothelial growth factors via a protease-degradable hydrogel improves cardiac function in rats. *PLoS One.* 2012;7(11):e50980. doi: 10.1371/journal.pone.0050980.
18. Wood EJ. Molecular Cloning. A Laboratory Manual. Analytical Biochemistry. 1983;11(2):182-3.
19. Sun X, Yang Y, Xie Y, Shi X, Huang L, Tan W. Protective role of STVNa in myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting mitochondrial fission. *Oncotarget.* 2017;9(2):1898-1905. doi: 10.18632/oncotarget.22969.
20. Li MS, Li PF, He SP, Du GG, Li G. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. *World J Gastroenterol.* 2002;8(3):469-75. doi: 10.3748/wjg.v8.i3.469.
21. Li M, Li H, Li C, Zhou S, Guo L, Liu H, et al. Alpha fetoprotein is a novel protein-binding partner for caspase-3 and blocks the apoptotic signaling pathway in human hepatoma cells. *Int J Cancer.* 2009;124(12):2845-54. doi: 10.1002/ijc.24272.
22. Gill C, Mestril R, Samali A. Losing heart: the role of apoptosis in heart disease--a novel therapeutic target? *Faseb J.* 2002;16(2):135-46. doi: 10.1096/fj.01-0629com.
23. Blomgren K, Zhu C, Wang X, Karlsson JO, Leverin AL, Bahr BA, et al. Synergistic activation of caspase-3 by m-calpain after neonatal hypoxia-ischemia: a mechanism of "pathological apoptosis"? *J Biol Chem.* 2001;276(13):10191-8. doi: 10.1074/jbc.M007807200.
24. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;359(5):473-81. doi: 10.1056/NEJMoa071142.
25. Masuda S, Doi K, Satoh S, Oka T, Matsuda T. Vascular endothelial growth factor enhances vascularization in microporous small caliber polyurethane grafts. *Asaio J.* 1997;43(5):M530-4.
26. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. *Cardiovasc Res.* 2008;15;77(2):334-43. doi: 10.1093/cvr/cvm005.
27. Condorelli G, Morisco C, Stassi G, Notte A, Farina F, Sgaramella G, et al. Increased cardiomyocyte apoptosis and changes in proapoptotic and antiapoptotic genes bax and bcl-2 during left ventricular adaptations to chronic pressure overload in the rat. *Circulation.* 1999;99(23):3071-8. doi: 10.1161/01.cir.99.23.3071.
28. Funabiki K, Onishi K, Dohi K, Koji T, Imanaka-Yoshida K, Ito M, et al. Combined angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor on myocardial fibrosis and left ventricular stiffness in dogs with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(6):H2487-92. doi: 10.1152/ajpheart.00462.2004.
29. Ajiro K, Bortner CD, Westmoreland J, Cidlowski JA. An endogenous calcium-dependent, caspase-independent intranuclear degradation pathway in thymocyte nuclei: antagonism by physiological concentrations of K(+) ions. *Exp Cell Res.* 2008;314(6):1237-49. doi: 10.1016/j.yexcr.2007.12.028.
30. Zheng H, Liu J, Liu C, Lu F, Zhao Y, Jin Z, et al. Calcium-sensing receptor activating phosphorylation of PKC ζ translocation on mitochondria to induce cardiomyocyte apoptosis during ischemia/reperfusion. *Mol Cell Biochem.* 2011;358(1-2):335-43. doi: 10.1007/s11010-011-0984-1.
31. Kim MJ, Jo DG, Hong GS, Kim BJ, Lai M, Cho DH, et al. Calpain-dependent cleavage of cain/cabin1 activates calcineurin to mediate calcium-triggered cell death. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(15):9870-5. doi: 10.1073/pnas.152336999.
32. Lee WK, Abouhamed M, Thévenod F. Caspase-dependent and -independent pathways for cadmium-induced apoptosis in cultured kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291(4):F823-32. doi: 10.1152/ajprenal.00276.2005.
33. Zhang WH, Fu SB, Lu FH, Wu B, Gong DM, Pan ZW, et al. Involvement of calcium-sensing receptor in ischemia/reperfusion-induced apoptosis in rat cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;347(4):872-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.06.176.
34. Franco SJ, Huttenlocher A. Regulating cell migration: calpains make the cut. *J Cell Sci.* 2005;118(Pt 17):3829-38. doi: 10.1242/jcs.02562.
35. Ghibelli L, Diederich M. Multistep and multitask Bax activation. *Mitochondrion.* 2010;10(6):604-13. doi: 10.1016/j.mito.2010.08.003.
36. Joza N, Pospisilik JA, Hangen E, Hanada T, Modjtahedi N, Penninger JM, et al. AIF: not just an apoptosis-inducing factor. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1171:2-11. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04681.x.
37. Zhu H, Jiang X, Li X, Hu M, Wan W, Wen Y, et al. Intramyocardial delivery of VEGF165 via a novel biodegradable hydrogel induces angiogenesis and improves cardiac function after rat myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2016;31(6):963-75. doi: 10.1007/s00380-015-0710-0.
38. Zhang L, Hoffman JA, Ruoslahti E. Molecular profiling of heart endothelial cells. *Circulation.* 2005;112(11):1601-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529537.
39. Valiente-Alandi I, Schafer AE, Blaxall BC. Extracellular matrix-mediated cellular communication in the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;91:228-37. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.01.011.



Fatores Associados à Ocorrência de Hipertensão Arterial em Trabalhadores da Indústria do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil

Factors Associated with the Occurrence of Arterial Hypertension in Industry Workers of State of Rio Grande do Sul, Brazil

Paula Brustolin Xavier,^{1,2} Anderson Garcez,^{1,3}  Gabriela Herrmann Cibeira,⁴ Antonino Germano,⁴ Maria Teresa Anselmo Olinto^{1,5}

Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS),¹ São Leopoldo, RS - Brasil

Área de Ciências da Vida - Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC),² Joaçaba, SC - Brasil

Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA),³ Porto Alegre, RS - Brasil

Serviço Social da Indústria do Estado do Rio Grande do Sul (SESI-RS),⁴ Porto Alegre, RS - Brasil

Programa de Pós-graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁵ Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão é um importante e persistente problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de doenças cardiovasculares e mortalidade geral.

Objetivos: Este estudo buscou verificar a prevalência e os fatores associados à hipertensão arterial sistêmica em trabalhadores da indústria do estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal com dados secundários de 20.792 industriários de 18 a 59 anos de idade. A presença de hipertensão arterial foi determinada a partir da pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, ou estar fazendo uso de medicação anti-hipertensiva. Os fatores investigados incluíram características demográficas, socioeconômicas, comportamentais, de estado nutricional e de história familiar. Regressão de Poisson foi utilizada na análise multivariável, adotando-se um $p < 0,05$ como nível de significância. Todas as análises foram estratificadas por sexo.

Resultados: A amostra incluiu 12.349 homens e 8.443 mulheres com média de idade geral de 32,8 anos (Desvio-padrão=9,8 anos). A prevalência de hipertensão foi de 10,3% (IC95%:9,8-10,7), sendo esta significativamente maior entre os homens do que entre as mulheres (10,9% vs 9,4%; $p=0,001$). A hipertensão mostrou-se associada à elevação da faixa etária, baixa escolaridade, viver com companheiro, ter sobrepeso ou obesidade, e ter pelo menos um parente com história de hipertensão para ambos os sexos. As mulheres com melhores condições socioeconômicas apresentaram menores prevalências de hipertensão.

Conclusões: Os principais fatores associados à hipertensão arterial compreenderam características sociodemográficas, nutricionais e de história familiar. Ademais, as condições socioeconômicas demonstraram uma associação com a ocorrência de hipertensão, principalmente entre as mulheres.

Palavras-chave: Hipertensão; Fatores de Risco; Epidemiologia; Hereditariedade; Obesidade; Trabalhadores; Indústrias.

Abstract

Background: Hypertension is a serious and persistent public health problem and is one of the main causes of cardiovascular diseases and general mortality.

Objectives: This study aimed to verify the prevalence and factors associated with systemic arterial hypertension in workers from the state of Rio Grande do Sul, Brazil.

Methods: This is a cross-sectional study using the secondary data from 20,792 industry workers from 18 to 59 years of age. The presence of arterial hypertension was determined from systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or taking

Correspondência: Maria Teresa Anselmo Olinto •

Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS) Av. Unisinos 950, C. P. 275.

CEP 93022-000, São Leopoldo, RS - Brasil

E-mail: mtolinto@gmail.com

Artigo recebido em 18/11/2019, revisado em 07/08/2020, aceito em 09/09/2020.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190815>

Artigo Original

antihypertensive medication. Factors investigated included demographic, socioeconomic, behavioral, nutritional status, and family history characteristics. Poisson regression was used in multivariate analysis, adopting a significance level of $p < 0.05$. All analyses were stratified by sex.

Results: The sample included 12,349 men and 8,443 women with a mean age of 32.8 years (Standard Deviation = 9.8). The prevalence of arterial hypertension was 10.3% (95% CI: 9.8-10.7), which was significantly higher in men than in women (10.9% vs 9.4%; $p = 0.001$). Arterial hypertension was associated with increased age, a low level of education, living with a partner, being overweight or obese, and having at least one relative with a history of hypertension for both sexes. Women with better socioeconomic conditions presented a lower prevalence of hypertension.

Conclusions: The main factors associated with hypertension included sociodemographic, nutritional, and family history characteristics. In addition, socioeconomic conditions showed an association with the occurrence of hypertension, especially among women.

Keywords: Hypertension; Risk Factors; Epidemiology; Heredity; Obesity; Workers; Industry.

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

Introdução

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um importante problema de saúde pública, além de ser um fator de risco para doenças cardiovasculares.¹⁻⁴ Estima-se que a prevalência de HAS na população mundial seja em torno de 22%.⁵ Na América Latina, o Brasil apresenta uma das maiores prevalências de HAS, com diferença significativa entre homens (26,7%) e mulheres (19,9%).⁶ Em trabalhadores da indústria, a prevalência de HAS diverge conforme a localização geográfica, sendo mais prevalente na região Nordeste (35,1%), seguido do Centro-Oeste (19%) e Sul do Brasil (19,8%).⁷

Potenciais fatores de risco para a ocorrência de HAS têm sido explorados em diferentes grupos populacionais de trabalhadores, evidenciando-se uma forte influência de fatores sociodemográficos, comportamentais e ocupacionais.⁷⁻⁹ A HAS tem sido associada principalmente aos hábitos comportamentais como o consumo de álcool e tabaco, dieta desequilibrada, inatividade física, além do possível efeito do histórico familiar da doença.¹⁰ Dessa forma, hábitos de vida não saudáveis também podem influenciar na ocorrência de outras doenças associadas a HAS, especialmente quando associados ao histórico familiar e presença de obesidade.⁹

Os fatores de risco cardiometabólicos normalmente são assintomáticos, e identificá-los precocemente permite que medidas e ações de prevenção possam ser estabelecidas.¹¹ Além disso, os diferentes cenários ocupacionais e formas de gestão produtiva têm incorporado mudanças no cotidiano dos trabalhadores.¹² Apesar de estudos prévios terem investigado a ocorrência de hipertensão entre trabalhadores da indústria no Brasil,^{8,13} não se identificaram estudos conduzidos no estado do Rio Grande do Sul, um dos estados mais industrializados do país. Dessa forma, o presente estudo buscou verificar a prevalência e investigar os fatores associados com a HAS em trabalhadores do setor da indústria do estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

Métodos

Estudo transversal com dados secundários do “Projeto Coração” do Serviço Social da Indústria do Rio Grande do Sul (SESI-RS), realizado no período de 2006 a 2009. A amostra contemplou trabalhadores adultos com 18 a 59 anos de idade e que atuavam em indústrias de pequeno (20 - 99 empregados), médio (100 - 499 empregados) e grande porte

(> 500 empregados), distribuídas pelas regiões de maior industrialização do estado do Rio Grande do Sul. Embora o presente estudo tenha utilizado dados secundários, este foi submetido (CAAE: 90968018.9.0000.5344/2018) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Parecer n. 2.719.764). Dessa forma, a preservação do anonimato dos trabalhadores foi estabelecida junto ao termo de responsabilidade submetido à instituição-fonte dos dados.

Amostragem

No sentido de garantir uma representatividade dos trabalhadores da indústria do Estado, e considerando a impossibilidade de relacionar todos os empregados, um processo de amostragem em duas etapas foi realizado. Na primeira, foi selecionada uma amostra aleatória simples das indústrias. Na segunda, obteve-se uma amostra de empregados registrados nas indústrias selecionadas na primeira etapa. A seleção das empresas foi realizada por meio de levantamento da sua localização (municípios) e número total de empregados, incluindo todas as atividades econômicas da Relação Anual de Informações Sociais (RAIS), ano-base 2004. Para determinar quais municípios deveriam ser incluídos na pesquisa, foi organizada uma lista contemplando os municípios que concentravam 80% dos empregos industriais do estado, distribuídos segundo o tamanho da empresa e Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAEs). Por meio de escolha aleatória simples e estratificada segundo porte, foram sorteadas 145 empresas, contemplando indústrias do setor de alimentos e bebidas (CNAE 10 e 11), de produtos de couro (CNAE 15), de produtos metalmeccânicos (CNAEs 24, 25, 28 e 29), e de fumo (CNAE 12). Esse processo visou contemplar uma amostra representativa em relação à população de empresas, considerando um nível de confiança de 95%, uma variância para o estimador na proporção de 0,25, e um erro máximo nas estimativas de proporções de 3,6 pontos percentuais. Posteriormente, obteve-se uma amostra proporcional ao número total de trabalhadores registrados nas empresas. Assim, ao final das duas etapas, contemplou-se a avaliação de 21.341 trabalhadores.

Coleta de dados e instrumentos

A coleta de dados ocorreu por meio de entrevistas presenciais, durante o horário de trabalho e incluindo

todos os turnos de trabalho existentes na empresa. Para garantir a padronização, todos os entrevistadores receberam treinamento sobre os procedimentos adequados para a coleta dos dados. Todas as entrevistas e avaliações foram realizadas dentro das dependências das empresas, sendo que os trabalhadores foram previamente liberados pelas empresas. Além disso, a adesão dos trabalhadores foi totalmente voluntária e consentida.

Foi utilizado um questionário padronizado, pré-codificado e pré-testado. O questionário contemplou informações demográficas, socioeconômicas, comportamentais, de estado nutricional, e de histórico familiar. As características demográficas investigadas foram: sexo, idade (faixas etárias de 10 anos), cor da pele (brancas e não-brancas) e situação conjugal (com e sem companheiro). Dentre as socioeconômicas, incluíram-se renda familiar mensal (estratificada em valores absolutos de reais) e escolaridade (estratificada em grau de ensino).

Quanto às características comportamentais, investigou-se tabagismo (fumante, não fumante e ex-fumante), considerando-se “fumante” o trabalhador que estivesse em uso de qualquer tipo ou quantidade de tabaco, diariamente, por ao menos seis meses. “Ex-fumante” foi definido como aquele que, tendo sido fumante, não tenha feito uso de tabaco nos últimos seis meses; e “não fumante” aquele que nunca fez uso de tabaco em qualquer período da vida. Já o consumo de álcool foi definido com base no consumo regular de qualquer tipo de bebida alcoólica em, no mínimo, uma vez por semana. Outra característica comportamental investigada foi a prática de atividade física regular, em que os participantes foram divididos entre ativos e inativos, considerando-se como atividade física regular aquelas praticadas de forma regular e constante.

O estado nutricional foi avaliado por meio do Índice de Massa Corporal – IMC, obtido pelas medidas de peso e altura, considerando a seguinte equação: peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) ao quadrado. Foram classificados com sobrepeso todos os trabalhadores com IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m², e com obesidade todos aqueles com 30,0 kg/m² ou mais.¹⁴ Para a mensuração do peso corporal em quilogramas, foi utilizada balança digital previamente calibrada. A aferição da altura em centímetros foi realizada por meio de um estadiômetro móvel mantido sobre piso plano, sem rodapé e apoiado na parede. As medidas foram realizadas com os trabalhadores descalços, com roupas leves (sem casacos ou EPIs), totalmente eretos e com calcanhares unidos. O histórico familiar de hipertensão (mãe, pai e avós), foi relatado pelos participantes.

A variável “desfecho” foi obtida por meio da mensuração das pressões sistólicas e diastólicas, utilizando-se de estetoscópio e esfigmomanômetro do tipo aneróide, testados e calibrados pelo INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia). As aferições foram realizadas em duplicata, utilizando-se a média entre as duas medidas observadas. Todas as medidas foram obtidas no braço direito, com intervalo de 3 minutos, estando o indivíduo na posição sentada. Todas as mensurações foram executadas por estagiários de graduação em enfermagem. Estes foram previamente treinados, considerando a aplicação do protocolo de recomendações

estabelecido pelo III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial.¹⁵ As aferições foram realizadas, durante o horário de trabalho e previamente à aplicação dos questionários, em um espaço físico adequado e disponibilizado pelas empresas (afastado da área de produção e com baixos níveis de ruído).

A hipertensão arterial foi definida pela presença de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, ou estar fazendo uso de medicação anti-hipertensiva regular ou esporádica.^{4,16} Trabalhadores com diagnóstico prévio de HAS e sem tratamento atual (uso de medicação) foram classificados com base no nível de pressão arterial mensurado no presente estudo.

Análise estatística

Estatística descritiva foi utilizada para a distribuição geral da amostra e distribuição do desfecho em estudo, utilizando-se de frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas e média, com os seus respectivos desvios-padrões, para as variáveis numéricas. Para as análises brutas, entre a variável desfecho (HAS) e as variáveis de exposição (independentes), utilizou-se do teste do Qui-quadrado de Pearson para heterogeneidade de proporções (variáveis categóricas) ou de tendência linear (variáveis ordinais). Uma possível presença de colinearidade entre as variáveis de exposição foi avaliada por meio da associação entre elas.

Análise multivariável foi realizada por meio da Regressão de Poisson com variância robusta,¹⁷ considerando os valores de significância estatística obtidos por meio do teste Wald para heterogeneidade de proporções (variáveis categóricas) ou de tendência linear (variáveis ordinais). A análise multivariável baseou-se num modelo conceitual de determinação e das inter-relações das variáveis,¹⁸ considerando dois níveis hierárquicos de ajuste. No primeiro nível, foi realizada análise ajustada entre as características demográficas e socioeconômicas entre si. Já no segundo nível, foi realizada a análise ajustada incluindo as variáveis do primeiro nível com $p < 0,20$, e as variáveis comportamentais, de estado nutricional e de história familiar. Todas as análises foram estratificadas por sexo, considerando a heterogeneidade da prevalência do desfecho (HAS). Todas as análises foram realizadas por meio do programa *Stata versão 12* (StataCorp LP, College Station, Texas, USA), considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Dos 21.341 trabalhadores qualificados neste estudo, 489 (2,3%) foram classificados como perdas ou exclusões por falta de informações ou por estarem fora da faixa etária alvo, e em 60 trabalhadores (0,28%) não foi possível obter a medida de pressão arterial. Assim, um total de 20.792 trabalhadores com média de idade de $32,8 \pm 9,8$ anos foi incluída na análise final, considerando 12.349 homens (59,4%) e 8.443 (40,6%) mulheres, com médias de idade de $33,5 \pm 10,1$ anos e $31,9 \pm 9,3$ anos, respectivamente. Em relação aos setores da indústria, o presente estudo incluiu 4.356 trabalhadores do setor de alimentos e bebidas (20,9%), 9.692 do setor de produtos de couro (46,6%), 6.168 do setor de produtos metalmeccânicos (29,7%), e 576 do setor de fumo (2,8%).

Artigo Original

Tabela 1 – Distribuição da amostra e prevalências de hipertensão arterial sistêmica (HAS $\geq 140/90$ mmHg ou tratamento) segundo características demográficas, socioeconômicas, comportamentais, estado nutricional e hereditárias, na amostra de homens e mulheres trabalhadores da indústria do estado do Rio Grande do Sul, RS, Brasil, 2006-2009. (N=20.792)

Características	Homens (12.349)			Mulheres (8.443)		
	n (%)	% HAS	p-valor	n (%)	% HAS	p-valor
Idade (anos)			<0,001			<0,001
18 a 29	5.180 (42,0)	2,6		3.925 (46,5)	2,0	
30 a 39	3.613 (29,2)	9,5		2.622 (31,1)	8,6	
40 a 49	2.593 (21,0)	20,1		1.522 (18,0)	22,6	
50 a 59	963 (7,8)	35,5		374 (4,4)	39,0	
Cor da pele			0,936			0,508
Branca	9.595 (77,7)	10,8		7.031 (83,3)	9,5	
Não Branca	2.754 (22,3)	10,9		1.412 (16,7)	8,9	
Situação conjugal			<0,001			<0,001
Sem companheiro	3.976 (32,2)	5,8		2.724 (32,3)	7,0	
Com companheiro	8.373 (67,8)	13,2		5.719 (67,7)	10,5	
Escolaridade			<0,001			<0,001
Fundamental incompleto	4.039 (32,7)	15,8		3.469 (41,1)	14,3	
Fundamental completo	2.932 (23,8)	8,6		2.060 (24,4)	7,5	
Médio completo	3.699 (29,9)	7,9		2.021 (24,0)	5,4	
Superior incompleto/completo	1.679 (13,6)	9,5		893 (10,6)	3,6	
Renda familiar mensal (reais)			0,004			0,002
≤ 800	2.973 (25,3)	10,6		2.410 (29,7)	10,6	
801 a 1.200	3.113 (26,4)	10,0		2.819 (34,7)	9,5	
1.201 a 1.800	2.518 (21,3)	10,0		1.578 (19,5)	9,9	
> 1.800	3.183 (27,0)	12,9		1.313 (16,2)	7,1	
Tabagismo			<0,001			0,014
Não fumante	9.051 (73,3)	9,8		7.153 (84,8)	9,2	
Ex-fumante	1.267 (10,3)	16,7		519 (6,1)	12,9	
Fumante	2.031 (16,4)	12,0		771 (9,1)	8,4	
Consumo de álcool			0,435			0,001
Não consome	7.650 (61,9)	10,7		7.483 (88,6)	9,8	
Consome	4.699 (38,1)	11,1		960 (11,4)	6,6	
Atividade física			<0,001			0,324
Ativo	4.419 (36,0)	8,9		2.054 (24,5)	9,9	
Inativo	7.860 (64,0)	11,9		6.347 (75,5)	9,2	
Estado nutricional (IMC)			<0,001			<0,001
Normal (< 25 kg/m ²)	5.664 (46,0)	4,7		4.538 (53,9)	3,6	
Sobrepeso (25 a 29,9 kg/m ²)	5.014 (40,6)	13,0		2.505 (29,8)	11,9	
Obeso (≥ 30 kg/m ²)	1.660 (13,5)	25,4		1.380 (16,3)	24,0	
Presença de hipertensão na família			<0,001			<0,001
Não	6.442 (52,2)	7,8		3.477 (41,2)	4,8	
Mãe ou Pai	4.987 (40,5)	12,5		3.950 (46,8)	10,3	
Mãe e Pai	674 (5,5)	22,9		657 (7,8)	22,2	
Mãe, Pai e Avós	226 (1,8)	25,7		349 (4,1)	21,2	

IMC: índice de massa corporal. p-valor para teste do Qui-quadrado para heterogeneidade de proporções (variáveis categóricas) ou tendência linear (variáveis ordinais)

A Tabela 1 apresenta as características gerais da amostra para homens e mulheres e as respectivas prevalências de HAS conforme as variáveis investigadas. Na amostra geral, verificou-se uma prevalência de hipertensão arterial (HAS $\geq$ 140/90 mmHg ou tratamento) de 10,3% (IC95%: 9,8 - 10,7), sendo que 43,7% desses participantes não faziam uso de medicação anti-hipertensiva ($n=931$). A prevalência de HAS foi maior nos homens (10,9%; IC95%: 10,3 - 11,4) do que entre as mulheres (9,4%; IC95%: 8,8 - 10,0; $p=0,001$), sendo que 24,3% dos homens e 25,8% das mulheres com idade acima de 40 anos apresentavam HAS. Verificou-se, também, que as mulheres com melhores condições socioeconômicas apresentaram menores prevalências de HAS quando comparado aos homens (Tabela 1). Não foi identificada colinearidade entre nenhuma das variáveis independentes, incluindo idade e estado marital, assim como entre IMC, renda familiar e escolaridade.

A Tabela 2 apresenta as razões de prevalências brutas e ajustadas, estratificadas entre homens e mulheres, para a ocorrência de HAS conforme os fatores investigados. Após análise ajustada, a prevalência de HAS mostrou-se associada à elevação da faixa etária, baixa escolaridade, viver com companheiro, ter sobrepeso ou obesidade, e ter pelo menos um familiar com história de hipertensão. Quanto aos fatores socioeconômicos, a menor escolaridade manteve-se associada com maiores prevalências de HAS apenas entre as mulheres. Associação diretamente proporcional foi observada entre estado nutricional e HAS em ambos os sexos. Ainda, a prevalência de HAS foi direta e significativamente maior entre aqueles que tinham um dos pais, ou ambos os pais e mais os avós, com histórico de hipertensão. Embora renda familiar, tabagismo, consumo de álcool e prática de atividade física tenham apresentado uma tendência de associação na análise bruta, estas foram contraditórias e todas perderam significância após o ajuste (Tabela 2).

Discussão

Nossos achados apontaram que fatores sociodemográficos, nutricionais e de história familiar estão associados com a ocorrência de HAS nos trabalhadores da indústria. Ademais, identificou-se que a prevalência de HAS aumentou conforme o avanço da idade e situação conjugal, em ambos os sexos. Além disso, as condições socioeconômicas desfavoráveis se associaram com a presença de HAS, principalmente entre as mulheres.

A prevalência de HAS verificada neste estudo ficou abaixo do verificado em estudos conduzidos com trabalhadores da indústria no Brasil.^{8,13} Essa variabilidade pode ser potencialmente explicada pelo período de coleta de dados do presente estudo (2006 a 2009), pela diversidade de critérios utilizados para definir a presença de HAS, além do tipo de aparelho e momento de aferição da pressão arterial sistêmica, dificultando as comparações entre os estudos.¹⁹ Ademais, os trabalhadores homens apresentaram uma maior prevalência de HAS, quando comparados às mulheres, convergindo com um estudo prévio conduzido com trabalhadores da indústria.⁷

Embora estudos transversais não permitam estabelecer relações de causa-efeito, é possível considerar que as alterações fisiológicas relacionadas ao avanço da idade

podem elevar os riscos no sistema cardiovascular.^{1,20,21} Neste estudo, a prevalência de HAS foi significativamente maior entre os trabalhadores com 40 anos ou mais de idade. Achado semelhante foi observado em um estudo conduzido com trabalhadores do setor de metalúrgica e siderúrgica,¹³ evidenciando que o trabalhador acima de quarenta anos é uma prioridade para ações de prevenção e intervenção para HAS.

Trabalhadores que relataram viver com companheiro(a) apresentaram uma maior prevalência de HAS. Achado semelhante foi previamente observado, em que viver com companheiro(a) esteve associado a presença de outras morbidades e HAS.²² Já ao analisar a influência da escolaridade na HAS, nosso estudo identificou que as mulheres com menor escolaridade apresentaram uma maior probabilidade para HAS, assemelhando-se a achados prévios em amostras de trabalhadores.^{23,24} Embora tenha-se buscado identificar diferenças entre os potenciais fatores de risco para HAS entre trabalhadores de ambos os sexos, destaca-se que a suscetibilidade biológica relacionada ao sexo ou a diferenças de gênero, seja desvinculada dos riscos de saúde inerentes ao processo de trabalho para ambos os sexos.²⁵ Contudo, cabe destacar que as mulheres muitas vezes ocupam os cargos de menor prestígio e com menores salários nas empresas,²⁶ aspectos que podem refletir nas maiores prevalências de HAS em mulheres de menor posição socioeconômica.

Neste estudo, os trabalhadores com sobrepeso ou obesidade apresentaram uma probabilidade de duas a três vezes maior de ter HAS. Estudos prévios corroboram uma associação significativa entre estado nutricional e HAS, incluindo estudos conduzidos com trabalhadores.^{12,20,27,28} Esse achado demonstra uma possível relação entre o aumento da prevalência da HAS com a transição nutricional da população.^{6,28} Já no que se refere ao histórico familiar de HAS, verificamos uma prevalência de HAS significativamente maior entre aqueles trabalhadores que reportaram história familiar pregressa de HAS em pai, mãe ou avós. Estudos prévios sobre o tema, demonstram uma importância significativa da carga hereditária para o desenvolvimento da HAS.^{29,30}

Destaca-se como principal ponto positivo deste estudo o seu tamanho amostral, incluindo trabalhadores de diferentes setores da indústria do estado do Rio Grande do Sul. O presente estudo adotou uma coleta padronizada dos dados, assim como todos os procedimentos necessários para a adequada aferição da pressão arterial. Ressalta-se, ainda, que procurou-se explorar os potenciais fatores associados à ocorrência de HAS, considerando a adoção de um modelo de análise multivariável. Contudo, os achados deste estudo devem ser interpretados considerando-se algumas limitações. Trata-se de um estudo com o uso de dados secundários, coletados entre os anos de 2006 e 2009, não incluindo a coleta de variáveis ocupacionais. Por se tratar de um estudo com desenho transversal, este pode estar sujeito a presença de causalidade reversa entre as associações investigadas. A presença do viés do trabalhador saudável ou sobrevivente também não pode ser totalmente descartada, uma vez que se consideraram no estudo apenas os trabalhadores ativos, ou seja, aqueles que estavam exercendo suas atividades laborais no momento de aplicação do estudo, excluindo

Artigo Original

Tabela 2 – Razões de prevalência (RP) brutas e ajustadas de hipertensão arterial sistêmica (HAS $\geq$ 140/90 mmHg ou tratamento) segundo características demográficas, socioeconômicas, comportamentais, estado nutricional e hereditárias, na amostra de homens e mulheres trabalhadores da indústria do estado do Rio Grande do Sul, RS, Brasil, 2006-2009. (N=20.792)

	Homens (12.349)		Mulheres (8.443)	
	RP Bruta*	RP Ajustada†	RP Bruta*	RP Ajustada†
Idade (anos)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
18 a 29	1	1	1	1
30 a 39	3,66 (3,01-4,45)	3,43 (2,78-4,21)	4,32 (3,35-5,56)	3,79 (2,93-4,90)
40 a 49	7,78 (6,48-9,35)	7,13 (5,84-8,71)	11,37 (9,00-14,44)	9,85 (7,70-12,60)
50 a 59	13,7 (11,38-16,56)	12,09 (9,81-14,90)	19,64 (15,24-25,31)	17,28 (13,29-22,47)
Cor da pele	p=0,936	-	p=0,509	-
Branca	1		1	
Não Branca	1,01 (0,89-1,13)		0,95 (0,78-1,13)	
Situação conjugal	p<0,001	p=0,028	p<0,001	p<0,001
Sem companheiro	1	1	1	1
Com companheiro	2,27 (1,98-2,60)	1,17 (1,02-1,35)	1,50 (1,28-1,76)	1,28 (1,09-1,51)
Escolaridade	p<0,001	p=0,182	p<0,001	p=0,001
Fundamental incompleto	1,67 (1,41-1,96)	1,05 (0,87-1,26)	4,00 (2,82-5,67)	1,58 (1,08-2,29)
Fundamental completo	0,91 (0,75-1,10)	0,84 (0,70-1,03)	2,10 (1,45-3,05)	1,46 (1,00-2,14)
Médio completo	0,83 (0,69-1,00)	0,88 (0,73-1,06)	1,51 (1,02-2,21)	1,30 (0,87-1,92)
Superior incompleto/completo	1	1	1	1
Renda familiar mensal (reais)	p=0,005	p=0,701	p=0,002	p=0,055
≤ 800	0,83 (0,72-0,95)	0,96 (0,83-1,12)	1,50 (1,19-1,88)	1,30 (1,02-1,66)
801 a 1.200	0,77 (0,67-0,89)	0,89 (0,77-1,03)	1,35 (1,07-1,69)	1,20 (0,95-1,51)
1.201 a 1.800	0,78 (0,67-0,90)	0,89 (0,76-1,03)	1,40 (1,09-1,79)	1,16 (0,91-1,49)
> 1.800	1	1	1	1
Tabagismo	p<0,001	p=0,262	p=0,014	p=0,133
Não fumante	1	1	1	1
Ex-fumante	1,70 (1,48-1,96)	1,03 (0,91-1,18)	1,40 (1,10-1,77)	0,96 (0,77-1,20)
Fumante	1,23 (1,08-1,40)	1,08 (0,95-1,23)	0,91 (0,71-1,16)	0,83 (0,67-1,05)
Consumo de álcool	p=0,435	-	p=0,002	p=0,824
Não consome	1		1	1
Consome	1,04 (0,94-1,16)		0,67 (0,52-0,86)	0,98 (0,77-1,25)
Atividade física	p<0,001	p=0,361	p=0,323	-
Ativo	1	1	1	
Inativo	1,35 (1,20-1,51)	1,04 (0,94-1,16)	0,93 (0,80-1,08)	
Estado nutricional (IMC)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Normal (< 25 kg/m ²)	1	1	1	1
Sobrepeso (25 a 29,9 kg/m ²)	2,78 (2,42-3,18)	1,94 (1,69-2,22)	3,34 (2,78-4,02)	2,04 (1,69-2,45)
Obeso (≥ 30 kg/m ²)	5,43 (4,71-6,27)	3,36 (2,90-3,89)	6,76 (5,66-8,08)	3,60 (2,98-4,36)
Presença de HAS na família	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Não	1	1	1	1
Mãe ou Pai	1,61 (1,44-1,80)	1,49 (1,34-1,65)	2,17 (1,82-2,58)	1,78 (1,50-2,10)
Mãe e Pai	2,94 (2,50-3,46)	2,16 (1,86-2,52)	4,68 (3,81-5,76)	2,77 (2,27-3,38)
Mãe, Pai e Avós	3,31 (2,61-4,19)	2,95 (2,40-3,62)	4,47 (3,48-5,74)	3,22 (2,54-4,07)

* p-valor para teste Wald para heterogeneidade de proporções (variáveis categóricas) ou tendência linear (variáveis ordinais) obtido por meio da regressão de Poisson com variância robusta; † Análise ajustada por modelo multivariável, incluindo as variáveis com p<0,20 na análise bruta. Primeiro Nível: ajuste entre as variáveis sociodemográficas; Segundo Nível: ajuste entre as variáveis do primeiro nível com p<0,20 mais as variáveis comportamentais, estado nutricional e hereditariedade.

os que se encontravam afastados por algum fator de saúde, por exemplo. Outra limitação do estudo deve-se à falta de uma análise de variabilidade intra e interobservador para as mensurações das pressões sistólicas e diastólicas obtidas. Por fim, a realização de análises por setores da indústria, assim como possíveis diferenças sociodemográficas dentre os setores, ficaram prejudicadas em decorrência da grande heterogeneidade do número de trabalhadores investigados em cada setor.

Embora a prevalência de HAS encontrada em nosso estudo tenha sido relativamente baixa, observou-se que a ocorrência de HAS em trabalhadores da indústria é influenciada por fatores sociodemográficos, nutricionais e de história familiar. Contudo, é pertinente que outros estudos sejam realizados, tendo como objetivo identificar os potenciais fatores de risco ocupacionais (tipo de ocupação; turno de trabalho; tempo de serviço; presença de programa alimentar no trabalho; entre outros) associados a HAS, visando a medidas e ações específicas voltadas para a ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis, e focadas na saúde integral do trabalhador.

Conclusões

Nossos achados, na amostra estudada, apontaram que fatores sociodemográficos, nutricionais e de história familiar estão associados à ocorrência de HAS. Identificou-se que a prevalência de HAS aumentou conforme o avanço da idade e situação conjugal, em ambos os sexos. De maneira semelhante, as condições socioeconômicas desfavoráveis

se associaram à presença de HAS, principalmente entre as mulheres. Tal evidência pode contribuir na formulação de intervenções efetivas para a prevenção da HAS junto às políticas voltadas à saúde do trabalhador.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Xavier PB, Cibeira GH, Germano A, Olinto MTA; Obtenção de dados: Xavier PB, Cibeira GH, Germano A; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Xavier PB, Garcez A, Olinto MTA; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Xavier PB, Garcez A, Cibeira GH, Germano A, Olinto MTA.

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 Paula Brustolin Xavier pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Referências

1. Coelho EF, Ferreira RE, Oliveira TFB, Navarro CA, Ferreira RM, Vianna JM, et al. Prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular em trabalhadores de empresa siderúrgica. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2014;18(Supl 4):51-8. DOI: 10.4034/rbcs.2014.18.S4.07.
2. Psaltopoulou T, Hatzis G, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Tousoulis D. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. *Hellenic J Cardiol*. 2017;58(1):32-42. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.01.022.
3. Montalti M, Zanobini A, Luchetti E, Arcangeli G. 827 Arterial hypertension risk in a working population. *Occupational and Environmental Med*. 2018; 75(Suppl 2):A 65-A2-65. DOI: 10.1136/oemed-2018-icoabstracts.186.
4. Malachias MV. 7th brazilian guideline of arterial hypertension: Presentation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3). DOI: 10.5935/abc.20160140.
5. World Health Organization.(WHO) Global Status Report on Non-communicable diseases. Geneva ;2014.
6. Organização Pan Americana da Saúde. (OPAS)Análisis de salud, métricas y evidencia: Situación de salud en las américas: Indicadores básicos 2018. Washington, D.C., Estados Unidos de América; 2018. Available from: http://www.paho.org/data/index.php/es/%0A223435_ESPANOL.indd.1-20.
7. Vinholes DB, Bassanesi SL, Chaves Junior HC, Machado CA, Melo IMF, Fuchs FD, et al. Association of workplace and population characteristics with prevalence of hypertension among Brazilian industry workers: a multilevel analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e015755. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015755.
8. Cassani RS, Nobre F, Pazin Filho A, Schmidt A. Prevalence of cardiovascular risk factors in a population of Brazilian industry workers. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(1):16-22. DOI: 10.1590/s0066-782x2009000100004.
9. Wang L, Rosenman K. Adverse Health Outcomes Among Industrial and Occupational Sectors in Michigan. *Prev Chronic Dis*. 2018;15(8):E102. DOI: 10.5888/pcd15.170487.
10. Doubova SV, Sanchez-Garcia S, Infante-Castaneda C, Perez-Cuevas R. Factors associated with regular physical exercise and consumption of fruits and vegetables among Mexican older adults. *BMC Public Health*. 2016;16(1):952. DOI: 10.1186/s12889-016-3628-2.
11. Limaye TY, Kulkarni RL, Deokar MR, Kumaran K. High prevalence of cardiometabolic risk factors in young employees of information technology industry. *Indian J Occup Environ Med*. 2016;20(1):64-7. DOI: 10.4103/0019-5278.183848.
12. Dantas J, Mendes R, Araújo TMD. Hipertensão arterial e fatores psicossociais no trabalho em uma refinaria de petróleo. *Rev Bras Med Trab*. 2004;2(1):55-68.
13. Martinez MC, Latorre MO. Fatores de risco para hipertensão arterial e diabetes melito em trabalhadores de empresa metalúrgica e siderúrgica. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(4):471-9. DOI: 10.1590/S0066-782X2006001700012.
14. World Health Organization.(WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva;1995.[Cited in 2020 Jan 12] Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf;jsessionid=304EB92FBC2312243C1628A1C1E02875?sequence=1.
15. Kohlmann Jr O, Costa Guimarães A, Carvalho MHC, Chaves Jr HC, Machado CA, Praxedes JN, et al. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(4):257-86. DOI: 10.1590/S0004-27301999000400004.

16. Salem H, Hasan DM, Eameash A, El-Mageed HA, Hasan S, Ali R. Worldwide prevalence of hypertension: A pooled meta-analysis of 1670 studies in 71 countries with 29.5 million participants. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):A1819 DOI: 10.1016/s0735-1097(18)32360-x.
17. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3(1):21. DOI: 10.1186/1471-2288-3-21.
18. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. 1997;26(1):224-7. DOI: 10.1093/ije/26.1.224.
19. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei C, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31919-5.
20. Paquissi FC, Manuel V, Manuel A, Mateus GL, David B, Beu G, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors among workers at a private tertiary center in Angola. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:497-503. DOI: 10.2147/VHRM.S120735.
21. Barbini N, Speziale M, Squadroni R. Occupational risk factors for arterial hypertension in workers of high speed railway line in Italy. *Arch Clin Hypert*. 2017;3(1):001-004. DOI: 10.17352/ach.000011.
22. Silva SS, Oliveira Sde F, Pierin AM. O controle da hipertensao arterial em mulheres e homens: uma analise comparative. *Rev Esc Enferm USP*. 2016;50(1):50-8. DOI: 10.1590/S0080-623420160000100007.
23. Clougherty JE, Souza K, Cullen MR. Work and its role in shaping the social gradient in health. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1186(1):102-24. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05338.x.
24. Lobo LAC, Canuto R, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(6):e00035316. DOI: 10.1590/0102-311X00035316.
25. Krieger N. Genders, sexes, and health: what are the connections--and why does it matter? *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):652-7. DOI: 10.1093/ije/dyg156.
26. Mattei TF, Baço FMB. Análise da existência de discriminação salarial entre homens e mulheres na indústria de transformação do estado de santa catarina. *Rev E&G*. 2016;16(45):103-25. DOI: 10.5752/P1984-6606.2016v16n45p103.
27. Obarisiagbon OE, Osayi D, Wabatsoma VA. Prevalence and risk factors of hypertension among workers of an oil palm company in Edo State, Nigeria. *J Comm Med Prim Health Care*. 2018;30(2):62-74.
28. Linhares RS, Horta BL, Gigante DP, Dias-da-Costa JS, Olinto MT. Distribuição de obesidade geral e abdominal em adultos de uma cidade no Sul do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(3):438-47. DOI: 10.1590/s0102-311x2012000300004.
29. de Oliveira CM, Pereira AC, de Andrade M, Soler JM, Krieger JE. Heritability of cardiovascular risk factors in a brazilian population: Baependi heart study. *BMC Med Genet*. 2008;9:32. DOI: 10.1186/1471-2350-9-32.
30. Ranasinghe P, Cooray DN, Jayawardena R, Katulanda P. The influence of family history of hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMC Public Health*. 2015;15:576. DOI: 10.1186/s12889-015-1927-7.



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

Está na Hora de Avançarmos do Diagnóstico para a Intervenção Ativa nos Ambientes de Trabalho Brasileiros? Um Apelo para Ação

Is It Time to Move From Diagnosis to Active Intervention in Brazilian Workplaces? A Call for Action

Fernando Nobre¹ e André Schmidt² 

Universidade de São Paulo (USP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Cardiologia,² São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Fatores Associados à Ocorrência de Hipertensão Arterial em Trabalhadores da Indústria do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil

A hipertensão arterial (HA) é um dos principais fatores de risco de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e doença renal crônica.¹ De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% (IC95% 20,8-22,0) dos adultos autorrelataram a presença de HA; no entanto, considerando as medições da pressão arterial (PA) dos respondentes e o uso de medicação anti-hipertensiva, a taxa de adultos com PA maior ou igual a 140/90 mmHg chegou a 32,3% (IC95% 31,7-33,0). A prevalência de HA foi maior entre os homens, e, conforme o esperado, essa taxa foi altamente influenciada pela idade, chegando a 71,7% dos indivíduos com mais de 70 anos de idade.^{2,3}

Portanto, todos os estudos que determinam a prevalência de HA são muito importantes para programas de prevenção, tratamento e acompanhamento. As amostras representativas da força de trabalho são de especial importância, pois incluem a população mais jovem, em idade produtiva e com maior expectativa de vida.

Diversos estudos publicados no Brasil⁴⁻⁶ avaliaram a prevalência de HA e outros fatores de risco em populações de trabalhadores industriais de diferentes áreas de especialização. Nesses estudos, a prevalência de HA variou de 6% (estágio 2), de acordo com o VII Joint National Committee,⁷ a 19%-35,1% em diferentes regiões brasileiras entre adultos de diferentes idades (idade média de 35,4 anos).⁸

Já está bem estabelecido que diversos fatores de risco contribuem para o desenvolvimento da HA, como obesidade, abuso de álcool, sedentarismo, hereditariedade, idade, sexo, entre outros.²

No artigo de Xavier et al.,⁹ publicado neste volume dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, os autores relataram a prevalência de HA em uma população de trabalhadores industriais no Rio Grande do Sul, Brasil, de pelo menos cinco setores de atividades industriais distintas. Os autores também avaliaram os fatores de risco para o

desenvolvimento de HA. O achado de prevalência média de 10,3% em pessoas com idade média de 32,8 anos está de acordo com o observado anteriormente.

Em relação aos fatores determinantes de HA, foram observadas relações diretas entre idade e PA elevada, sendo mais frequente em homens do que mulheres, em pessoas com excesso de peso e obesas e naqueles com baixa escolaridade e hereditariedade para hipertensão. Esses dados são compatíveis com os relatados em estudos anteriores e em diretrizes de HA.

Em relação ao estudo, questões metodológicas podem afetar alguns dos achados, principalmente a ausência de correlações estatisticamente significativas com renda familiar, tabagismo, consumo de álcool e nível de atividade física, mesmo considerando que os dados foram obtidos há mais de uma década.

Primeiro: o método auscultatório de medição da PA está certamente mais sujeito a erros metodológicos e requer equipe qualificada para ser consistente. Hoje em dia, equipamentos automáticos bem validados são preferíveis para o diagnóstico, conforme recomendado por diretrizes recentes.²

Segundo: a análise do estado nutricional por meio do índice de massa corporal (IMC) pode ser refinada com a medição da circunferência da cintura, que está mais relacionada ao prognóstico, elimina a imprecisão do IMC na estimativa do acúmulo de gordura¹⁰ e aparenta ser mais precisa em relação à HA.¹¹

Em resumo, o estudo expõe fatores que podem contribuir para a incidência da HA em uma determinada população de trabalhadores industriais, alertando para a necessidade de prevenção, diagnóstico e orientação para uma doença de alta morbidade que contribui para altas taxas de mortalidade. Ainda, reproduz dados anteriores e leva a um questionamento intrigante: está na hora de avançarmos para além do diagnóstico?

No momento atual, pode ser apropriado utilizar os grandes bancos de dados de todas as regiões do país para dar um passo adiante e propor intervenções ativas lideradas por organizações de apoio já existentes e organizadas (SESI e SENAI, por exemplo). Medidas simples, como atividades de promoção da saúde no ambiente de trabalho,¹² o planejamento de alimentação saudável para indústrias com refeitório e até a oferta gratuita de lanches saudáveis, podem impactar futuramente os fatores de risco para HA e sua modificação ou, pelo menos, a percepção individual de bem-estar.¹³ Algumas iniciativas em nosso país têm apresentado bons resultados e precisam ser ampliadas.¹⁴ A Sociedade Brasileira de Cardiologia deve liderar os esforços nessa direção!

Palavras-chave

Hipertensão; Saúde do Trabalhador; Epidemiologia.

Correspondência: André Schmidt •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -
Centro de Cardiologia - HCFMRP-USP - Av. Bandeirantes, 3900.
CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil
E-mail: aschmidt@fmrp.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210619>

Referências

1. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Hypertension in Adults: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(16):1650-56. doi: 10.1001/jama.2021.4987.
2. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
3. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado ÍE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalence of Arterial Hypertension According to Different Diagnostic Criteria, National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2018;21(Suppl 1):e180021. doi: 10.1590/1980-549720180021.supl.1.
4. Coelho EF, Ferreira RE, Oliveira TFB, Navarro CA, Ferreira RM, Vianna JM, et al. Prevalence of Risk Factors for Cardiovascular Disease in Individuals Working in a Steel Company. *Rev Bras Cienc Saúde*. 2014;18:51-58. doi: 10.4034/RBCS.2014.18.S4.07.
5. Montalti M, Bargiani M, Montalti B, Mucci N, Cupelli V, Arcangeli G. Risk Assessment of Arterial Hypertension in a Working Population. *G Ital Med Lav Ergon*. 2012;34(3 Suppl):199-201.
6. Cassani RS, Nobre F, Pazin Filho A, Schmidt A. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in a Population of Brazilian Industry Workers. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(1):16-22. doi: 10.1590/s0066-782x2009000100004.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
8. Vinholes DB, Bassanesi SL, Chaves HC jr, Machado CA, Melo IMF, Fuchs FD, et al. Association of Workplace and Population Characteristics With Prevalence of Hypertension Among Brazilian Industry Workers: A Multilevel Analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e015755. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015755.
9. Xavier PB, Garcez A, Cibeira GH, Germano A, Olinto MTA. Factors Associated with the Occurrence of Arterial Hypertension in Industry Workers of State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3):484-491.
10. Saadati HM, Sabour S, Mansournia MA, Mehrabi Y, Nazari SSH. The Direct Effect of Body Mass Index on Cardiovascular Outcomes among Participants Without Central Obesity by Targeted Maximum Likelihood Estimation. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(5):879-86. doi: 10.36660/abc.20200231.
11. Cassani RS, Nobre F, Pazin-Filho A, Schmidt A. Relationship Between Blood Pressure and Anthropometry in a Cohort of Brazilian Men: A Cross-Sectional Study. *Am J Hypertens*. 2009;22(9):980-4. doi: 10.1038/ajh.2009.104.
12. Mills PR, Kessler RC, Cooper J, Sullivan S. Impact of a Health Promotion Program on Employee Health Risks and Work Productivity. *Am J Health Promot*. 2007;22(1):45-53. doi: 10.4278/0890-1171-22.1.45.
13. Schliemann D, McKinley M, Woodside JV. The Impact of a Policy-Based Multicomponent Nutrition Pilot Intervention on Young Adult Employee's Diet and Health Outcomes. *Am J Health Promot*. 2019;33(3):342-57. doi: 10.1177/0890117118784447.
14. Ciorlia LA, Godoy MF. Cardiovascular risk factors and mortality. Long-term follow-up (up to 20 years) in a preventive program carried out by occupational medicine. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(1):20-5. doi: 10.1590/s0066-782x2005001400005.



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

Associação entre Atividade Física no Tempo Livre e HDL-C em Participantes do Elsa-Brasil: Existem Diferenças entre Homens e Mulheres no Efeito Dose-Resposta?

Association between Leisure Time Physical Activity and HDL-C in the Elsa-Brasil Study Participants: Are There Any Gender Differences in the Dose-Response Effect?

Francisco José Gondim Pitanga,¹ Rosane Harter Griep,² Maria da Conceição Almeida,³ Maria de Jesus Mendes da Fonseca,⁴ Andreia Rios de Souza,⁵ Raiane de Carvalho Silva,⁵ Sheila Maria Alvim Matos⁶

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação - Universidade Federal da Bahia,¹ Salvador, BA - Brasil

Laboratório de Educação em Meio Ambiente e Saúde, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Instituto Gonçalo Moniz,³ Salvador, BA - Brasil

Escola Nacional de Saúde Pública (Fiocruz),⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade Federal da Bahia,⁵ Salvador, BA - Brasil

Instituto de Saúde Coletiva - Universidade Federal da Bahia,⁶ Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Níveis elevados de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) podem ter efeitos positivos para proteção de agravos cardiovasculares, e prática regular de atividade física no tempo livre (AFTL) tem sido associada ao seu aumento.

Objetivo: Verificar a existência de possíveis diferenças entre homens e mulheres no efeito dose-resposta na associação entre AFTL e HDL-C.

Métodos: Estudo transversal com dados de 13,931 participantes de ambos os sexos (7,607 mulheres) do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). A AFTL foi mensurada por meio do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) e classificada em quatro categorias: inativos, pouco ativos, ativos e muito ativos. O poder discriminatório da AFTL para HDL-C elevado, nas diferentes intensidades analisadas (caminhada, atividade física moderada e atividade física vigorosa) foi testado por meio das curvas ROC. As associações, ajustadas por variáveis de confundimento entre AFTL e HDL-C foram analisadas por meio de regressão logística, estimando-se a odds ratio (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resultados: Observou-se associação positiva, com efeito dose-resposta, entre AFTL e HDL-C tanto em homens quanto em mulheres. Com relação à intensidade, apenas a atividade física vigorosa discriminou o HDL-C elevado em homens, enquanto tanto a atividade física de caminhada quanto a moderada e a vigorosa discriminaram o HDL-C elevado em mulheres.

Conclusão: A AFTL apresenta associação positiva com gradiente dose-resposta com HDL-C; no entanto, entre os homens, a associação não é observada para aqueles classificados como pouco ativos fisicamente. Nas mulheres, tanto a intensidade da caminhada quanto a atividade física moderada ou vigorosa podem discriminar níveis de HDL-C mais altos; já nos homens, essa relação é observada apenas na intensidade vigorosa.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Exercício; Atividade Física; Estudos Transversais; HDL-Colesterol; Epidemiologia; Caminhada.

Abstract

Background: High levels of high-density lipoprotein (HDL-C) are known for their protective effect against cardiovascular diseases and the regular practice of leisure time physical activity (LTPA) may be associated with their increase.

Objective: To verify the existence of differences between genders in the dose-response effect regarding the association between LTPA and HDL-C in the ELSA-Brasil study cohort.

Methods: Cross-sectional study with data from wave 2 of 13,931 participants of both genders (7,607 women) from the Longitudinal Study of Adult Health ELSA-Brasil. The LTPA was measured using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and classified into four categories: sedentary, low active, active and very active. The discriminatory power of LTPA at different intensities analyzed for high HDL-C was tested using ROC curves. Associations, adjusted for confounders between LTPA and HDL-C were analyzed by logistic regression. A 95% confidence interval was used.

Correspondência: Francisco José Gondim Pitanga •

Universidade Federal da Bahia - Av. Reitor Miguel Calmom, s/n. CEP 40110-060, Salvador, BA - Brasil

E-mail: pitanga@lognet.com.br

Artigo recebido em 07/05/2020, revisado em 13/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200438>

Results: A positive association, with a dose-response effect, was observed between LTPA and HDL-C in both men and women. With regard to intensity, only vigorous physical activity discriminated high HDL-C in men, while both walking and moderate and vigorous physical activity discriminated high HDL-C in women.

Conclusions: LTPA shows a positive association with gradient dose-response and HDL-C, but in men, the association is not observed for those classified as physically unfit. In women, both walking intensity and moderate or vigorous physical activity can discriminate high HDL-C levels, whereas only vigorous intensity-exercise discriminate elevated HDL-C levels in men, demonstrating that males need to do more physical activity for this benefit to be observed.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Exercise; Physical Activity; Cross-Sectional Studies; HDL-Cholesterol; Epidemiology; Walking.

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

Introdução

A prática regular da atividade física (AF) apresenta associação positiva com o aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e redução dos níveis de triglicérides, com alterações pouco consistentes em relação aos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C).¹ Ademais, maiores níveis de HDL-C podem apresentar benefícios na proteção contra doença arterial coronariana; entretanto, estudos mais recentes de randomização mendeliana têm sugerido o HDL-C mais como um marcador de risco cardiovascular do que propriamente um fator de risco.^{2,3}

O aumento do HDL-C em função da prática de AF pode ser explicado na medida em que, durante a mesma, há aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL), acelerando, assim, a quebra das lipoproteínas ricas em triglicérides. Com isso, gera-se a transferência de colesterol, fosfolípido e proteínas para as partículas nascentes do HDL-C.⁴ Além disso, em indivíduos mais ativos fisicamente, o tempo médio de vida do HDL-C pode alcançar 6 a 7 dias, enquanto, nos inativos fisicamente, é de apenas 3 a 4 dias.⁵

Apesar dessas evidências, a intensidade ideal de AF para proporcionar o aumento do HDL-C precisa ser melhor esclarecida, principalmente com ênfase em possíveis diferenças entre homens e mulheres demonstrada em estudos prévios sobre AF e saúde cardiometabólica.⁶

Em recente pesquisa feita em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), os resultados mostraram que existe associação entre AF e maiores níveis de HDL-C, tanto em homens quanto em mulheres. Além disso, observou-se que a prática de AF em intensidade vigorosa associava-se com mudanças mais positivas nos perfis lipídicos do que apenas a duração da prática da AF. No entanto, nesse estudo, não foram analisadas possíveis diferenças entre homens e mulheres no que diz respeito à quantidade (tempo e duração) de AF.⁷

O conhecimento da existência de efeito dose-resposta entre a AF e o aumento do HDL-C irá agregar a produção de novas informações e pesquisas sobre o tema, considerando que as políticas públicas de promoção da AF poderão usar essas informações como base para novas propostas de intervenção. Além disso, apesar de a associação entre AF e os níveis de HDL-C ser conhecida, estudos que demonstrem o efeito dose-resposta no que diz respeito a possíveis diferenças entre homens e mulheres são escassos na literatura consultada sobre o assunto. Pesquisas que reafirmam a associação entre

AF e HDL-C ainda são de suma importância para um melhor entendimento dessa associação, principalmente ao se analisar as possíveis diferenças entre sexos nesses achados.

O objetivo do estudo foi verificar a existência de diferenças entre homens e mulheres no efeito dose-resposta na associação entre AF e HDL-C entre participantes do ELSA-Brasil.

Métodos

População e amostra

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte de 15.105 servidores públicos ativos ou aposentados na faixa etária de 35 a 74 anos de seis instituições de nível superior, localizadas nas cidades de Salvador, Vitória, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre, que tem como principal objetivo investigar a incidência e a progressão de diabetes e doenças cardiovasculares e seus fatores associados (biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais), cujos detalhes metodológicos foram descritos previamente.^{8,9} Até o momento, já foram coletadas informações sobre os participantes em três oportunidades: 1ª onda, de 2008 até 2010; 2ª onda, de 2012 até 2014; e 3ª onda, de 2016 até 2018. Para o presente estudo, foram selecionados todos os participantes da Onda 2 (2012-2014) que responderam aos questionários sobre AF e com dados completos relativos às variáveis envolvidas na análise, totalizando 13.931 participantes (7.607 mulheres).

O ELSA-Brasil foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e em todos os Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros de investigações envolvidos. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, sendo garantidos o sigilo e a confidencialidade dos dados.

Produção de dados

Os dados foram coletados por uma equipe de entrevistadores e aferidores treinados e certificados por um comitê de controle de qualidade,⁹ capacitados a executar o protocolo do estudo em qualquer Centro de Investigação ELSA-Brasil. Realizaram-se entrevistas face a face na aplicação dos blocos de questionários para obtenção das informações sobre idade, escolaridade, renda familiar e tabagismo. Além disso, foram coletadas informações sobre medidas antropométricas de peso, estatura e circunferência da cintura.

O peso corporal foi obtido pela manhã, após 8 a 12 horas de jejum e com o participante sem sapatos e com roupas leves. Foi usada balança eletrônica Toledo®, com capacidade para até 200kg. Para medida da estatura, foi usado estadiômetro da marca SECA®, com o participante posicionado de pé e seguindo rigorosamente o plano de Frankfurt. A obesidade foi identificada por meio do índice de massa corporal (IMC), aplicando-se a equação $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura(m)}^2$, adotando-se o seguinte ponto de corte; obesidade = 0 se $IMC < 30,0$ e obesidade = 1 se $IMC \geq 30,0$.

Avaliação da atividade física

Para identificação e quantificação da AF, foi utilizado o International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), versão longa, que é constituído de questões relativas à frequência e à duração de atividades físicas (caminhada, AF moderada e AF vigorosa) desenvolvidas no trabalho, no deslocamento, nas atividades domésticas e no tempo livre.¹⁰ No ELSA-Brasil, apenas os domínios do tempo livre e do deslocamento foram avaliados. A AF foi mensurada em minutos/semana por meio da multiplicação da frequência semanal pela duração de cada uma das atividades realizadas. Para efeito desse estudo, utilizou-se apenas a atividade física no tempo livre (AFTL), com a seguinte categorização: 0 = inativo fisicamente (<10 minutos de qualquer AF na semana); 1 = pouco ativo (de 10 minutos a menos de 150 minutos de caminhada/moderada por semana e/ou de 10 minutos a menos que 60 minutos de atividades vigorosas por semana e/ou de 10 minutos a menos que 150 minutos por semana de qualquer combinação de caminhada, moderada e vigorosa); 2 = fisicamente ativo (≥ 150 minutos de caminhada/atividade moderada por semana e/ou ≥ 60 minutos de atividades vigorosas por semana e/ou ≥ 150 minutos por semana de qualquer combinação de caminhada, moderada e vigorosa); 3 = muito ativo (≥ 150 minutos de atividades vigorosas por semana ou ≥ 60 minutos de atividades vigorosas por semana + 150 minutos por semana de qualquer combinação entre caminhada e moderada). Para as análises dicotomizadas, foram considerados como insuficientemente ativos aqueles classificados como inativos fisicamente e pouco ativos, e como ativos aqueles classificados como fisicamente ativos e muito ativos.

Avaliação do HDL-C

A coleta de sangue foi realizada após 12 horas de jejum durante a noite e centrifugadas e armazenadas em criotubos em temperatura de -80°C nos próprios centros de investigação. Como forma de garantir a qualidade e a padronização dos resultados, todas as amostras foram enviadas para processamento e análise em um laboratório central do ELSA-Brasil localizado na cidade de São Paulo. Os valores de HDL-C em mg/dL foram determinados por um método colorimétrico homogêneo usando um equipamento ADVIA 1200 Siemens®.⁷ O HDL-C foi dicotomizado em $< 60\text{mg/dL}$ e $\geq 60\text{mg/dL}$ (HDL-C elevado).

Covariáveis

Para as covariáveis, adotou-se a seguinte categorização: idade = 0, se entre 34 e 50 anos; idade = 1, se entre 51 e

60 anos; e idade = 2, se > 60 anos. Para o grau de instrução, foram estabelecidos quatro estratos: 0 = fundamental incompleto; 1 = fundamental completo; 2 = médio completo; e 3 = superior completo/pós-graduação. A renda familiar foi categorizada em: até 2 salários mínimos = 0; de 2 até 8 salários mínimos = 1; de 8 até 18 salários mínimos = 2; e acima de 18 salários mínimos = 3. O tabagismo atual foi categorizado em não = 0 e sim = 1.

Análise dos dados

As medidas descritivas (proporções) foram calculadas para todas as variáveis categorizadas. As análises foram estratificadas por sexo *a priori* e comparadas por meio do teste Qui-quadrado. Para testar o poder discriminatório das diferentes intensidades de AFTL (caminhada, AF moderada e AF vigorosa) para HDL-C elevado, foram utilizadas curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).¹¹ Utilizou-se intervalo de confiança (IC) a 95%. As associações foram analisadas por meio de regressão logística. Foram consideradas como potenciais confundidoras ou modificadoras de efeito as seguintes variáveis: idade, obesidade, tabagismo no momento da entrevista, renda familiar e escolaridade. Foram selecionadas para modelagem as variáveis que, na etapa bivariada (matriz tetracórica), apresentaram na avaliação simultânea $p \leq 0,05$ e coeficiente de correlação $\rho < 0,60$.

A verificação da modificação do efeito foi feita por meio de estratificação com a observação das medidas pontuais estrato-específicas e os seus intervalos de confiança. Quando a medida pontual de um fator, em determinado estrato específico, não estava contida no intervalo de confiança do outro fator no mesmo estrato, isso indicava modificação de efeito. A análise das possíveis variáveis de confundimento foi realizada pelo procedimento *backward*, por meio de regressão logística. A análise começa com o modelo completo, seguido pela remoção um a um dos potenciais confundidores. Quando observada modificação igual ou superior a 10% na associação pontual entre AFTL e HDL-C, a variável é considerada confundidora.¹² No processo de modelagem, não foram identificadas variáveis modificadoras de efeito, e a variável idade foi identificada como confundidora. Portanto, o melhor modelo para análise da associação entre AFTL e HDL-C foi aquele ajustado por idade. Foi também analisado o efeito dose-resposta na associação entre AFTL e HDL-C. Para esta análise, foram criadas variáveis DUMMIES para comparação entre o grupo de referência (inativo fisicamente) e cada um dos outros estratos da variável AF (insuficientemente ativo, ativo e muito ativo). Foi utilizado o teste de Mantel-Haenszel para testar a homogeneidade dos valores da *odds ratio* (OR) entre os estratos de cada variável com nível de significância de 5%. O intervalo de confiança foi estabelecido em 95%. Empregou-se o programa estatístico STATA® versão 12.0.

Resultados

Um total de 6.324 homens e 7.607 mulheres foi incluído na análise. As características da amostra estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade entre as mulheres é de $55,7 \pm 8,8$ e entre os homens de $55,7 \pm 9,2$. Observa-se também que os homens têm maior renda familiar, são mais tabagistas e

Tabela 1 – Características da amostra do estudo

	Homens (n = 6.324)	Mulheres (n = 7.607)	p
Idade (anos) - n (%)			
34-50	2.055 (32,5)	2.342 (30,8)	0,49
51-60	2.182 (34,5)	2.752 (36,2)	
>60	2.087 (33,0)	2.511 (33,0)	
Renda familiar (salário mínimo) – n (%)			
Até 2	60 (0,9)	84 (1,1)	<0,01
De 2 até 8	2.117 (33,6)	2.545 (33,6)	
De 8 até 18	2.462 (39,1)	3.356 (44,3)	
Acima de 18	1.657 (26,3)	1.583 (20,9)	
Escolaridade – n (%)			
Fundamental incompleto	448 (10,2)	261 (4,5)	<0,01
Fundamental completo	482 (10,9)	390 (6,7)	
Médio completo	1.933 (43,9)	2.449 (42,3)	
Superior completo/Pós-graduação	1.533 (34,9)	2.694 (46,)	
Obesidade – n (%)			
IMC <30 kg/m ²	4.763 (75,3)	5.308 (69,8)	<0,01
IMC ≥30 kg/m ²	1.561 (24,7)	2.299 (30,2)	
Tabagismo atual – n (%)			
Não	3.290 (52,0)	4.863 (63,9)	<0,01
Sim	3.033 (48,0)	2.744 (36,1)	
Atividade física no tempo livre – n (%)			
Inativo fisicamente	2.218 (35,1)	3.401 (44,7)	<0,01
Insuficientemente ativo	1.089 (17,2)	1.342 (17,6)	
Ativo	1.749 (27,6)	1.947 (25,6)	
Muito ativo	1.268 (20,1)	917 (12,0)	
HDL-c elevado			
Sim	916 (14,5)	3.241 (42,7)	<0,01
Não	5.408 (85,5)	4.366 (57,3)	

Valores para homens e mulheres foram comparados por meio do teste Qui-quadrado.

mais ativos no tempo livre, enquanto as mulheres são mais obesas e apresentam maior proporção de níveis de HDL-C mais elevados. Observa-se ainda que não existem diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres com relação à idade.

Na Tabela 2, pode-se observar o poder discriminatório das diferentes intensidades de AFTL para o aumento do nível de HDL-C. Entre homens, apenas a AF vigorosa apresentou áreas sob a curva ROC estatisticamente significativas, enquanto, entre as mulheres, tanto a caminhada quanto as atividades físicas moderadas e vigorosas apresentaram significância estatística para discriminar o aumento do HDL-C; apesar das áreas sob as curvas ROC não apresentarem valores elevados.

A associação entre AFTL e HDL-C em indivíduos do sexo masculino e feminino está demonstrada na Tabela 3. Observa-se que homens ativos têm 38% de chance de ter níveis mais altos de HDL-C, enquanto, nas mulheres ativas, a chance é de 41%, em comparação aos homens e mulheres inativos fisicamente, respectivamente.

Na Tabela 4, quando a AF foi classificada em quatro categorias, podemos observar a existência de efeito dose-resposta na associação entre AFTL e HDL-C, tanto em homens quanto em mulheres. Contudo, entre os indivíduos do sexo masculino, a associação foi encontrada apenas naqueles classificados como ativos e muito ativos fisicamente.

Discussão

O estudo analisou a existência de efeito dose-resposta na associação entre AFTL e o aumento do HDL-C.

É importante salientar que a população do estudo se constitui de uma coorte de voluntários de servidores públicos, que, apesar de não ser representativa da população de modo geral, apresenta um número significativo de participantes em seis capitais brasileiras, fato que representa ponto forte do estudo.

Os mecanismos que relacionam a maior intensidade de AF e mudanças lipídicas mais positivas são explicados em função de que, durante a AF, há aumento da atividade da LPL e do catabolismo dos triglicérides que resultam na transferência de colesterol, fosfolipídios e proteínas para as partículas nascentes do HDL-C, aumentando assim sua concentração.^{4,5} Além disso, o tempo médio de vida das partículas de HDL-C é maior em indivíduos mais ativos fisicamente, fato que pode contribuir para que o transporte reverso do colesterol possa ser maximizado.⁵

Neste contexto, em pesquisa realizada com participantes do ELSA-Brasil, demonstrou-se que há uma associação benéfica entre os níveis de AF e perfil lipídico favorável para HDL-C e triglicérides, tanto em homens quanto em mulheres. Além disso, observou-se que quanto maior fosse a intensidade da AF, mais positivas seriam as mudanças no perfil lipídico.⁷

Tabela 2 – Áreas sob as curvas ROC para diferentes intensidades de atividade física como discriminador de HDL-c elevado (≥ 60 mg/dL)

Atividade física no tempo livre	Masculino	Feminino
Caminhada	0,52 (0,50-0,54)	0,52 (0,51-0,53) *
Moderada	0,52 (0,50-0,54)	0,53 (0,53-0,54)*
Vigorosa	0,54 (0,52-0,56)*	0,53 (0,52-0,54)*

ROC: receiver operating characteristic; IC95%: intervalo de confiança a 95%. *Área sob a curva ROC apresentando poder discriminatório IM (Li-IC > 0,50).

Tabela 3 – Associação entre atividade física no tempo livre e HDL-c

Atividade física no tempo livre	Masculino	Feminino
Insuficientemente ativos (Inativos fisicamente e pouco ativos)	1,00	1,00
Ativos (Ativos e muito ativos fisicamente)	1,38 (1,20-1,59)	1,41 (1,29-1,55)

* Ajustado por idade

Tabela 4 – Efeito dose-resposta na associação entre atividade física no tempo livre e HDL-c

Atividade física no tempo livre	Masculino	Feminino
Inativo	1,00	1,00
Pouco ativo	1,21 (0,98-1,50)	1,15 (1,01-1,31)
Ativo	1,27 (1,05-1,52)	1,33 (1,19-1,49)
Muito ativo	1,77 (1,46-2,15)	1,81 (1,56-2,09)

* Ajustado por idade.

Em outro estudo, realizado com indivíduos residentes de Caxias do Sul/RS com mais de 60 anos de idade, foi demonstrado que aqueles que praticavam atividades físicas de intensidade moderada tinham níveis de LDL-c reduzidos e HDL-C aumentados quando comparados com os idosos que tinham baixos níveis de AF.¹³

Segundo Matsudo et al.,¹⁴ existem poucas evidências a respeito dos mecanismos responsáveis pela redução dos níveis de LDL-c e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c). Contudo, a principal razão para elevação do HDL-C é a maior ação da LPL em resposta a exercícios físicos, fato que aumenta o catabolismo dos triglicérides e provoca a transferência de colesterol, fosfolipídios e proteínas para as partículas de HDL-C, aumentando assim a sua concentração.¹⁴ Outros estudos demonstraram que homens e mulheres ativos fisicamente têm maiores níveis de HDL-C e menores níveis de LDL-c e VLDL-c que seus pares inativos fisicamente,¹⁵ além de que, em outro trabalho realizado apenas com pessoas do sexo feminino, foi observado que há diferenças significativas nos níveis de HDL-C em mulheres com alta, moderada e baixa aptidão física, e os valores mais altos foram encontrados nas mulheres com níveis altos de aptidão física.¹⁶

É importante enfatizar também que, no nosso estudo, a intensidade de AFTL foi classificada em caminhada, AF moderada e AF vigorosa. Neste contexto, apesar de as áreas sob as curvas ROC não apresentarem valores elevados, entre os homens, apenas a AF vigorosa discrimina o HDL-C elevado, enquanto, entre as mulheres, tanto a caminhada quanto a AF moderada ou vigorosa discriminam o HDL-C elevado,

demonstrando que os homens precisam de AF mais intensa para aumentar os níveis de HDL-C.

Mais um aspecto importante a ser destacado, no presente estudo, é que o efeito dose-resposta entre AFTL e HDL-C tem significância tanto nas mulheres classificadas como pouco ativas quanto nas mulheres classificadas como ativas e muito ativas. Nos homens, por sua vez, a associação é observada apenas naqueles classificados como ativos e muito ativos. Desta forma, é possível compreender que eles têm a necessidade de praticar maior quantidade de AF para que tenham um resultado positivo quanto ao aumento do HDL-C.

Em recente publicação, também com dados do ELSA-Brasil, com objetivo de verificar a associação entre AFTL e AF no deslocamento com escores de risco cardiovascular, foi observado que apenas a AFTL estava inversamente associada com os eventos cardiovasculares, além de que os homens necessitavam de maior quantidade de AF (duração e intensidade), também com efeito dose-resposta, do que as mulheres para que os benefícios fossem alcançados.¹⁷

Esses resultados podem ser parcialmente explicados pelo fato de que, nos homens, os parâmetros homeostáticos em repouso – tais como frequência cardíaca, pressão arterial, níveis glicêmicos, gasto calórico, entre outros – são mais elevados do que nas mulheres, apesar de que, na pós-menopausa e com o processo do envelhecimento, os valores de pressão arterial podem ser maiores no sexo feminino.^{18,19} Assim, para quebrar a homeostase de repouso, os homens precisam de maior quantidade de AF (duração e intensidade) do que as mulheres, para, com isso, fazer com que possam

ser ativados os mecanismos que desencadeiam a proteção cardiovascular, tais como redução da pressão arterial, redução dos níveis glicêmicos e de triglicérides, além do aumento do HDL-C (que, no repouso, apresenta menores níveis nos homens).⁶

Uma possível limitação pode ser atribuída à informação sobre AF, pois a mesma foi obtida por meio de questionários que, apesar de ser um instrumento largamente utilizado em estudos nacionais e internacionais, pode apresentar problemas como, por exemplo, o viés de memória. Ademais, é importante ressaltar que, no presente estudo, foi analisada apenas a AFTL, não sendo considerados os outros domínios da AF, como, por exemplo, deslocamento, AF no trabalho e AF doméstica. Além disso, considerando que se trata de estudo transversal, a causalidade reversa pode limitar a força dos resultados.

Conclusão

De acordo com os resultados observados no presente estudo, sugere-se que a prática da AF discrimina e está associada a níveis mais elevados de HDL-C em adultos de ambos os sexos. É importante ressaltar que, nos homens, existe a necessidade de maior quantidade de atividades físicas (duração e intensidade) para que os benefícios possam ser alcançados. Esses resultados são de grande importância para a saúde pública, considerando que as políticas públicas de promoção de atividades físicas podem ser norteadas com base nessas informações. Sugerem-se estudos longitudinais sobre o tema para que se possa confirmar os presentes resultados.

Referências

1. Haskell WL. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exerc Sport Sci Rev*. 1984; 12:205-44.
2. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384(9943):618-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61217-4.
3. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study [published correction appears in *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):564]. *Lancet*. 2012; 380(9841):572-80. doi:10.1016/S0140-6736(12)60312-2.
4. Pitanga FJG. Atividade física e lipoproteínas em adultos de ambos os sexos, *Rev Bras Ciênc Mov*. 2001; 9(4):25-31. doi:http://dx.doi.org/10.18511/rbcm.v9i4.402.
5. Hebert PN, Bernier DN, Cullianane EM, Edelstein L, Kantor MA, et al. High-density lipoprotein metabolism in runners and sedentary men. *JAMA*. 1984; 252(8):1034-7.
6. Pitanga FJG, Pitanga CPS, Beck CC. Physical activity for the prevention of cardiometabolic diseases: how much is required? *Curr Res Diabetes Obes J*. 2019; 9(4):17-32. doi:10.19080/CRDOJ.2019.09.555766.
7. Silva RC, Hausein MF, Diniz S, Alvim S, Vidigal PG, Fedeli LMG, et al. Atividade física e perfil lipídico no estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA-Brasil). *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(1):10-9. doi: 10.5935/abc.20160091.
8. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Duncan BB, Lotufo PP, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012; 175(4):315-24. doi: 10.1093/aje/kwr294.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Obtenção de financiamento: Griep RH, Almeida MC, Fonseca MJM, Matos SMA; Análise e interpretação dos dados: Pitanga FJG, Griep RH, Almeida MC, Fonseca MJM, Souza AR, Silva RC, Matos SMA; Análise estatística: Pitanga FJG, Almeida MC; Redação do manuscrito: Pitanga FJG, Souza AR, Silva RC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pitanga FJG, Griep RH, Almeida MC, Fonseca MJM, Matos SMA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil (Departamento de Ciência e Tecnologia) e o Ministério de Ciência e Tecnologia da Brasil (Financiadora de Estudos e Projetos e CNPq – Conselho Nacional de Pesquisa), processos nº 01 060010.00RS, 01 06 0212.00BA, 01 06 0300.00ES, 01 06 0278.00MG, 01 06 0115.00SP, 01 06 0071.00RJ

Vinculação acadêmica

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

9. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft C, Goulart AC, Menezes GM, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013; 47(Suppl 2):105-12. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047003889.
10. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis. Saude*. 2001; 6(2):5-18. doi:https://doi.org/10.12820/rbafs.v.6n2p5-18
11. Erdreich LS, Lee ET. Use of relative operating characteristics analysis in epidemiology: a method for dealing with subjective judgement. *Am J Epidemiol*. 1981; 114(5):649-62. doi:https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113236
12. Hosmer JR, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2 ed. New York: John Wiley & Sons; 1989.
13. Ferreira APS, Picolli T, Bordin A. Baixos níveis de atividade física estão associados a prejuízos no perfil lipídico e aumento do percentual de gordura de indivíduos idosos. *Rev Bras Ciênc Mov*. 2015; 23(3):135-42. doi: http://dx.doi.org/10.18511/0103-1716/rbcm.v23n3p135-142.
14. Matsudo VKR, Matsudo SMM, Araújo TL. Dislipidemias e a promoção da atividade física: uma revisão na perspectiva de mensagens de inclusão. *R Bras Ciênc Mov*. 2005; 13(2):161-70. doi: http://dx.doi.org/10.18511/rbcm.v13i2.638
15. Campaigne BN, Fontaine RN, Park S, Rymaszewski ZJ. Reverse cholesterol transport with acute exercise. *Medic Scienc Sport Exerc*. 1993; 25(12): 1346-51.

16. Kokkinos PF, Holland JC, Pittaras AE, Narayan P, Dotson CO, Papademetriou V, et al. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factor association in women. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26(2): 358-64. doi: 10.1016/0735-1097(95)80007-4
17. Pitanga FJG, Matos SMA, Almeida MDC, et al. Leisure-Time Physical Activity, but not Commuting Physical Activity, is Associated with Cardiovascular Risk among ELSA-Brasil Participants. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(1):36-43. doi:10.5935/abc.20170178.
18. Choi HM, Kim HC, Kang DR. Sex differences in hypertension prevalence and control: Analysis of the 2010-2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2017; 12(5):e0178334. doi:10.1371/journal.pone.0178334.
19. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001; 37(5):1199-208. doi:10.1161/01.hyp.37.5.1199.



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

Atividade física e HDL-C: Existem Diferenças entre os Sexos no Efeito Dose-resposta?

Physical Activity and HDL-C: Are There Gender Differences in the Dose-response Effect?

Filipe Ferrari,^{1,2} e Raul D. Santos^{3,4}

Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx) – UFRGS, HCPA,² Porto Alegre, RS – Brasil

Unidade Clínica de Lipídeos do Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP),³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre Atividade Física no Tempo Livre e HDL-C em Participantes do Elsa-Brasil: Existem Diferenças entre Homens e Mulheres no Efeito Dose-Resposta?

HDL: funções básicas e controvérsias cardiovasculares

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) são um grupo heterogêneo de partículas¹ cuja função principal é a promoção do transporte reverso do colesterol.² Evidências geradas durante décadas nos ensinaram que ter concentrações plasmáticas baixas do colesterol carregado pelas HDL (HDL-C) parece não ser saudável. Ainda em 1964, Kannel et al.³ demonstraram – por meio de uma análise da coorte de Framingham – uma forte relação inversa entre níveis plasmáticos de HDL-C e doença aterosclerótica cardiovascular. Entretanto, este paradigma tem se modificado em anos mais recentes. O papel causal da HDL na redução do risco cardiovascular foi contestado por estudos de randomização mendeliana, que falharam em demonstrar redução do risco de infarto do miocárdio em indivíduos com algumas variantes genéticas que aumentavam o HDL-C.^{4,5} Além disso, a elevação do HDL-C obtida por via farmacológica com os inibidores da proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) também não levou à redução em eventos cardiovasculares.⁶ Finalmente, estudos que mostram associação de maior mortalidade com valores altos e baixos de HDL-C colocaram mais dúvidas nessa situação.⁷ Assim, atualmente, entende-se que a proteção cardiovascular das HDL é, no mínimo, controversa, e que o HDL-C parece atuar muito mais como um marcador de risco cardiovascular do que propriamente um fator causal.

HDL-C e exercício físico/atividade física em homens e mulheres

Apesar das controvérsias, perda de peso, cessação de fumo e exercício físico/atividade física (AF) continuam a ser

recomendados para indivíduos com HDL-C baixo.⁸⁻¹⁰ Contudo, o conhecimento acerca da dose-resposta sobre exercício físico e AF sobre o HDL-C em homens e mulheres é um tanto escasso e controverso. De qualquer modo, mudanças nas concentrações plasmáticas de HDL-C por meio de treinamento físico parecem estar intimamente relacionadas a sexo (homens e mulheres), intensidade, frequência e duração do treinamento.

Em uma revisão sistemática que englobou 23 metanálises de ensaios clínicos randomizados, as quais avaliaram o papel do exercício físico nos níveis de HDL-C, foi encontrado um aumento que variou de 0,27 a 5,41mg/dL; entretanto, houve uma grande variabilidade nos tipos, duração e intensidade dos exercícios, bem como das populações nas metanálises incluídas, além de um baixo nível de confiança.¹¹ Isso aponta para a necessidade de mais estudos bem delineados nesta área do conhecimento.

Ainda nos anos 1990, Kokkinos et al.¹² já sugeriam que mudanças favoráveis no HDL-C poderiam estar associadas a uma maior intensidade de treinamento. Esses pesquisadores aplicaram um questionário em mais de 2.900 homens saudáveis não fumantes e com média de idade de 43 anos. Foi observado aumento de 7% no HDL-C daqueles indivíduos que corriam entre 100 e 120 minutos/semana por aproximadamente 11 a 22 km de distância/semana, quando comparados aos sedentários de características semelhantes. Sugere-se que o sexo, a duração do exercício e a intensidade estão entre os fatores responsáveis pelas diferenças nas respostas das lipoproteínas ao exercício. Em outro estudo, com população da coorte ATTICA (n = 2.772, média de idade de 45 anos), foi encontrada associação entre AF e aumento nos níveis de HDL-C em mulheres, mas não nos homens, após ajuste para variáveis como idade, tabagismo e índice de massa corporal (IMC).¹³ Já na coorte de Jan et al.¹⁴ com aplicação de questionário sobre níveis de exercício, durações abaixo ou acima de 2,5 horas/semana correlacionaram-se com aumento do HDL-C em ambos os sexos, sendo mais pronunciadas nos homens do que nas mulheres em ambas as durações de treinamento.

Com relação ao sedentarismo, as evidências apontam para dados preocupantes quanto à inatividade física no Brasil.¹⁵ Ao longo de quase 30 anos (1990-2017), os brasileiros demonstraram um risco de exposição à inatividade física de 59%, tanto em 1990 quanto em 2017; além disso, aproximadamente 22.500 e 32.400

Palavras-chave

HDL-colesterol; Exercício Físico; Doenças Cardiovasculares.

Correspondência: Filipe Ferrari •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP: 90035-007, Santa Cecília, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: filipe88@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210551>

mortes por todas as causas foram atribuíveis à inatividade física nesses anos, respectivamente.

Nesta edição dos Arquivos, Pitanga et al.¹⁶ avaliaram a associação na dose-resposta do tempo fisicamente ativo com o HDL-C, e se havia diferenças comparando-se os sexos em uma análise transversal dos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). No total, 13.931 participantes (idade média: 55 anos, 45% homens) foram analisados. Entre os homens, quase metade era tabagista, enquanto, entre as mulheres, esse percentual foi de 36%. Aproximadamente ¼ dos homens e 30% das mulheres eram obesos. Valores de HDL-C $\geq$ 60 mg/dL foram considerados como elevados. Apenas 14,5% dos homens apresentaram HDL-C nesse patamar, em comparação com aproximadamente 43% das mulheres. Vale lembrar que, apesar de um maior percentual de mulheres apresentar HDL-C elevado, mais de 36% delas eram fumantes, fato que poderia alterar a funcionalidade das HDL.¹⁷

O estudo de Pitanga et al.¹⁶ também corrobora com dados prévios¹⁵ e fortalece a necessidade de uma vida menos sedentária entre os brasileiros. Nesse sentido, os níveis de AF no tempo livre foram medidos utilizando-se o questionário IPAQ (do inglês, *International Physical Activity Questionnaire*). Um baixo percentual, tanto de homens quanto de mulheres, foi considerado como ativo ou muito ativo (27,6% vs. 25,6%; 20,1% vs. 12,0%, respectivamente); mais de 30% dos homens e 44%

das mulheres foram classificados como fisicamente inativos. Os pesquisadores encontraram um percentual 38% e 41% maior na chance de alcançar níveis altos de HDL-C nos homens e mulheres considerados ativos, respectivamente, quando comparados aos inativos/inativas. Nos homens, HDL-C elevado se associou com maior duração e intensidade de AF, ao passo que, nas mulheres, a AF de menor intensidade e duração também se associou a este parâmetro. Em contraste, outros autores propuseram que as mulheres, e não os homens, necessitariam de maior volume de treinamento para aumentar o HDL-C, o que poderia ser justificado por um HDL-C mais elevado nas mulheres na linha de base dos estudos em comparação aos dos homens,¹² uma vez que o aumento do HDL-C pode ser mais pronunciado em indivíduos com níveis basais mais baixos. Infelizmente, por não haver dados basais do HDL-C dos participantes da coorte de Pitanga et al.,¹⁶ esta análise não se tornou possível. Por outro lado, o estudo traz hipóteses interessantes que podem ser testadas em estudos randomizados e controlados.

O estudo é limitado por sua natureza observacional, seu desenho transversal, e pela utilização de questionários de AF autorrelatados, que podem trazer certo grau de subjetividade às informações. Assim, ainda permanece o debate em relação à intensidade e volume específicos de treinamento para homens e mulheres visando a elevação do HDL-C.

Referências

1. März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, et al. HDL Cholesterol: Reappraisal of its Clinical Relevance. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(9):663-75. doi: 10.1007/s00392-017-1106-1.
2. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2383-93. doi: 10.1056/NEJMoa1409065.
3. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk Factors in Coronary Heart Disease. An Evaluation of Several Serum Lipids as Predictors of Coronary Heart Disease; The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1964;61:888-99. doi: 10.7326/0003-4819-61-5-888.
4. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL Cholesterol and Risk of Myocardial Infarction: A Mendelian Randomisation Study. *Lancet*. 2012;380(9841):572-80. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2.
5. Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):68. doi: 10.1007/s11886-019-1161-5.
6. Hewing B, Moore KJ, Fisher EA. HDL and Cardiovascular Risk: Time to Call the Plumber? *Circ Res*. 2012;111(9):1117-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.280958.
7. Santos RD, Barter PJ. HDL-Cholesterol Level and Mortality Occurrence in the Elderly: is the Good Cholesterol Always Good? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):4114-16. doi: 10.1210/je.2019-00845.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
9. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
10. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, et al. 2018 Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):723-71. doi: 10.3904/kjim.2019.188.
11. Palazón-Bru A, Hernández-Lozano D, Gil-Guillén VF. Which Physical Exercise Interventions Increase HDL-Cholesterol Levels? A Systematic Review of Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Sports Med*. 2021;51(2):243-53. doi: 10.1007/s40279-020-01364-y.
12. Kokkinos PF, Fernhall B. Physical Activity and High Density Lipoprotein Cholesterol Levels: What is the Relationship? *Sports Med*. 1999;28(5):307-14. doi: 10.2165/00007256-199928050-00002.
13. Skoumas J, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Zimbeakis A, Papaioannou I, et al. Physical Activity, High Density Lipoprotein Cholesterol and Other Lipids Levels, in Men and Women From the ATTICA Study. *Lipids Health Dis*. 2003;2:3. doi: 10.1186/1476-511X-2-3.
14. Jan CF, Chang HC, Tantoh DM, Chen PH, Liu WH, Huang JY, et al. Duration-Response Association Between Exercise and HDL in Both Male and Female Taiwanese Adults aged 40 Years and Above. *Oncotarget*. 2017;9(2):2120-27. doi: 10.18632/oncotarget.23251.
15. Stein R, Björjesson M. Physical Inactivity in Brazil and Sweden - Different Countries, Similar Problem. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(2):119-20. doi: 10.5935/abc.20190010.
16. Pitanga FJG, Griep RH, Almeida MC, Fonseca MJM, Souza AR, Silva RC, et al. Association between Leisure Time Physical Activity and HDL-C in the ELSA-Brasil Study Participants: Are There Any Gender Differences in the Dose-Response Effect?. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3):494-500.
17. He BM, Zhao SP, Peng ZY. Effects of Cigarette Smoking on HDL Quantity and Function: Implications for Atherosclerosis. *J Cell Biochem*. 2013;114(11):2431-6. doi: 10.1002/jcb.24581.



Associação entre os Níveis Séricos de Elabela e Oclusão Total Crônica em Pacientes com Angina Pectoris Estável

Association Between Serum Elabela Levels and Chronic Totally Occlusion in Patients with Stable Angina Pectoris

Fethi Yavuz¹ e Mehmet Kaplan²

Departamento de Cardiologia, Adiyaman University Training and Research Hospital,¹ Adiyaman - Turquia

Gaziantep University Medicine Faculty, Departamento de Cardiologia,² Gaziantep -Turquia

Resumo

Fundamento: Os efeitos benéficos do elabela no sistema cardiovascular foram demonstrados em estudos.

Objetivo: Comparar os níveis séricos de elabela de pacientes com oclusão total crônica (OTC) com pacientes controle com artérias coronárias normais e investigar se há correlação com o desenvolvimento colateral.

Métodos: Estudo transversal e prospectivo. O estudo incluiu cinquenta pacientes (28,0% mulheres, idade média 61,6±7,3 anos) com OTC em pelo menos um vaso coronário e 50 pacientes (38% mulheres, idade média 60,7±6,38 anos) com artérias coronárias normais. Os pacientes do grupo OTC foram divididos em dois grupos: Rentrop 0–1, composto por pacientes com fraco desenvolvimento colateral e Rentrop 2–3, composto por pacientes com bom desenvolvimento colateral. Além da idade, sexo, características demográficas e exames laboratoriais de rotina dos pacientes, foram medidos os níveis de elabela.

Resultados: As características demográficas e os valores laboratoriais mostraram-se semelhantes em ambos os grupos. Ao passo que o nível médio de NT-proBNP e troponina estava maior no grupo OTC, o nível médio de elabela estava menor ($p<0,05$ para todos). Na análise de regressão multivariada, os níveis de NT-proBNP e elabela foram considerados preditores independentes para OTC. Além disso, o nível de elabela apresentou-se estatisticamente maior em pacientes do grupo Rentrop 2–3 em comparação com os pacientes do grupo Rentrop 0–1 ($p<0,05$).

Conclusões: Em nosso estudo, mostramos que o nível médio de elabela estava baixo em pacientes com OTC em comparação com pacientes normais. Além disso, constatamos que o nível de elabela é inferior em pacientes com desenvolvimento colateral fraco em comparação com pacientes com bom desenvolvimento colateral.

Palavras-chave: Oclusão Total Crônica; Oclusão Coronária; Peptídeos; Elabela; Apelina; Angiografia Coronária; Angina Pectoris; Circulação Colateral.

Abstract

Background: The beneficial effects of Elabela on the cardiovascular system have been shown in studies.

Objective: To compare serum Elabela levels of chronic total occlusion (CTO) patients with control patients with normal coronary arteries, and to investigate whether there is a correlation with collateral development.

Methods: The study was planned cross-sectionally and prospectively. Fifty patients (28.0% female, mean age 61.6±7.3years) with CTO in at least one coronary vessel and 50 patients (38% female, mean age 60.7±6.38 years) with normal coronary arteries were included in the study. Patients in the CTO group were divided into two groups as Rentrop 0-1, those with weak collateral development, and Rentrop 2-3 with good collateral development. In addition to the age, sex, demographic characteristics and routine laboratory tests of the patients, Elabela levels were measured.

Results: Demographic characteristics and laboratory values were similar in both groups. While the mean NT-proBNP and troponin were higher in the CTO group, the Elabela mean was lower ($p<0.05$ for all). In the multivariate regression analysis, NT-proBNP and Elabela levels were found to be independent predictors for CTO. Also, Elabela level was found to be statistically higher in Rentrop class 2-3 patients compared to Rentrop class 0-1 patients ($p<0.05$).

Correspondência: Fethi Yavuz •

Departamento de Cardiologia, Adiyaman University Training and Research Hospital, 2230, Adiyaman - Turquia

E-mail: fethiyavuz782@gmail.com

Artigo recebido em 04/06/2020, revisado em 08/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200492>

Conclusion: In our study, we showed that the average Elabela level was low in CTO patients compared to normal patients. In addition, we found the level of Elabela to be lower in patients with weak collateral development compared to patients with good collateral development.

Keywords: Chronic Total Occlusion; Coronary Occlusion; Peptides; Elabela; Apelin; Coronary Angiography; Angina Pectoris; Collateral Circulation.

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

Introdução

Define-se oclusão total crônica (OTC) como a obstrução aterosclerótica completa (trombólise em infarto do miocárdio (TIMI) grau 0) do fluxo de artéria coronária, com duração de oclusão estimada de ≥ 3 meses.¹ Os dados sobre a prevalência da OTC resultam de registros de pacientes submetidos a angiocoronariografia por suspeita de doença arterial coronariana (DAC). Assim, desconhece-se a prevalência geral na população (assintomática). A frequência de pelo menos uma OTC varia de 30% a 50% em pacientes com diagnóstico prévio de DAC submetidos a cateterismo cardíaco.²

O elabela foi recentemente descoberto como um novo ligante peptídico endógeno do receptor de apelin (APJ), um receptor acoplado à proteína G. A expressão de elabela é mais elevada no tecido cardíaco embrionário e depois diminui gradualmente. O elabela é encontrado principalmente em fibroblastos e células endoteliais do coração. A sinalização de elabela tem se mostrado crucial para o desenvolvimento normal do sistema cardiovascular durante a embriogênese.³ As funções biológicas do elabela no corpo são semelhantes às do apelin, o ligante do outro receptor de apelin. Em geral, o apelin e o elabela são conhecidos por seus efeitos protetores do sistema cardiovascular. A ligação desse receptor e seus ligantes desempenha algumas funções regulatórias no sistema cardiovascular, sistema nervoso central, sistema circulatório e diversos outros sistemas.^{4,5}

O elabela e o apelin promovem a angiogênese por meio do APJ.⁶ O elabela e o apelin desempenham funções em diferentes estágios da morfogênese vascular.⁷ O elabela é mais potente do que o apelin no que diz respeito ao aumento da contratilidade miocárdica e vasodilatação coronariana.⁸ Embora o elabela e o apelin compartilhem muitas semelhanças, eles funcionam por meio de diferentes vias de sinalização e têm diferentes atividades biológicas. No entanto, relativamente pouco se sabe sobre as propriedades e funções biológicas do elabela. Evidências crescentes sugerem que o APJ não é o único receptor do elabela. Sugeriu-se que o elabela possa ter diversos efeitos cardioprotetores por meio de vias adicionais.^{9,10} Portanto, são necessários outros estudos para elucidar os mecanismos moleculares e as funções biológicas do elabela e a regulação das vias de sinalização celular.

Diversos estudos na literatura examinaram a função do apelin no corpo humano. No entanto, quase todos os estudos acima mencionados sobre o elabela foram realizados in vitro ou em modelos animais. Recentemente, diversas pesquisas em humanos foram relatadas na literatura.^{11,12} Tanto quanto sabemos, não existem estudos sobre a função do elabela nas doenças cardiovasculares humanas e o seu potencial de tratamento. Em pacientes com OTC, que representa um espectro da doença arterial coronariana, estudos anteriores não investigaram os níveis séricos de elabela em comparação

com pacientes com artérias coronárias normais. Tendo em vista que o elabela tem efeitos sobre a angiogênese e arteriogênese, pode ser que haja uma relação entre a extensão do desenvolvimento colateral coronariano e os níveis de elabela. Assim, no presente estudo, nosso objetivo foi investigar os níveis séricos de elabela em pacientes com OTC em comparação com pacientes com artérias coronárias normais e examinar a relação entre o desenvolvimento colateral coronariano e os níveis de elabela.

Método

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal. A decisão pela angiografia coronária foi feita de acordo com um teste de esforço não invasivo positivo ou alta suspeita clínica de doença arterial coronariana. O tamanho ou poder da amostra não foi calculado para o estudo. Definiu-se o tamanho da amostra por conveniência. O comitê de ética local aprovou o protocolo deste estudo, conduzido de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinque. Todos os participantes assinaram consentimento informado por escrito antes do início do estudo.

População do estudo

Cinquenta pacientes com OTC, conforme demonstrado por angiocoronariografia, e 50 pacientes com artérias coronárias normais (grupo controle) foram incluídos no estudo. As características clínicas e demográficas basais da população do estudo, todos os parâmetros laboratoriais de rotina e dados ecocardiográficos foram registrados no formulário especificamente elaborado para este estudo, e gerado para cada paciente. Não houve diferença no tratamento farmacológico entre os pacientes Rentrop 0–1 e 2–3 com OTC.

Definiu-se hipertensão como medidas sistêmicas repetidas da pressão arterial $>140/90$ mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva. Diagnosticou-se diabetes mellitus de acordo com um dos seguintes critérios: (1) glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, (2) glicemia >200 mg/dL a qualquer momento, (3) histórico de diabetes mellitus ou pacientes sob medicação antidiabética. Definiu-se hipercolesterolemia como tratamento em curso com hipolipemiantes ou nível basal total de colesterol >200 mg/dL. Definiu-se tabagismo como tabagismo regular nos últimos 6 meses. Definiu-se histórico familiar de doença coronariana como a presença de doença arterial coronariana em parentes de primeiro grau com idade inferior a 55 (masculino) ou 65 (feminino).

Os critérios de exclusão do estudo foram os seguintes: doença cardíaca valvar moderada a grave, doença hepática crônica, doença renal crônica (TFG <60 ml/kg/min), disfunção

tireoidiana, fibrilação atrial, síndrome coronariana aguda, malignidade, infecção ativa, doença autoimune, pacientes com idade ≤ 18 e ≥ 85 .

Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros laboratoriais de rotina (glicose, troponina I de alta sensibilidade, porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B, função renal, painel lipídico e hemograma completo) de todos os pacientes foram analisados. Os níveis séricos de elabela foram obtidos por meio de kits comercialmente disponíveis (Sunred Biological Technology, Xangai, China). Mediu-se a isoforma elabela-32. O kit utiliza um ensaio imunoenzimático (ELISA) sanduíche com duplo anticorpo para determinar o nível de elabela em amostras de sangue. Para medir o apelina, o soro foi separado do sangue por centrifugação a 3.000 rpm por 10 min e mantido congelado a -80°C até a análise. De acordo com o fabricante, esse ensaio tem um coeficiente de variação interensaio inferior a 12% e um coeficiente de variação intraensaio inferior a 10%.

Avaliação angiográfica

Realizou-se angiocoronariografia de rotina pela técnica de Judkins com cateteres cardíacos direito e esquerdo de 6 ou 7 French, sem o uso de nitroglicerina, adenosina ou bloqueador dos canais de cálcio. Os angiogramas foram gravados em mídia digital DICOM a 15 quadros/ms e foram revisados por dois angiógrafos experientes que desconheciam o estado clínico dos pacientes. Artérias coronárias normais foram definidas como ausência de lesões coronárias. As OTCs foram vistas a partir de pelo menos dois ângulos após injeção seletiva de material de contraste. Definiu-se OTC como estenose de 100% do diâmetro luminal quando não havia lúmen perceptível e fluxo anterógrado por mais de 3 meses.¹ As coronariografias foram reavaliadas para circulação colateral por dois cardiologistas intervencionistas experientes completamente cegos para o estudo. A circulação colateral coronariana foi graduada pela classificação Rentrop,¹³ onde grau 0=nenhum preenchimento de vasos colaterais; grau 1=preenchimento de ramos laterais arteriais a serem dilatados por canais colaterais sem visualização do segmento epicárdico; grau 2=preenchimento parcial do segmento epicárdico por vasos colaterais; e grau 3=preenchimento completo do segmento epicárdico da artéria dilatada por vaso colateral. Pacientes com desenvolvimento colateral coronário grau 0–1 foram considerados como grupo colateral ruim, e pacientes com desenvolvimento colateral coronário grau 2–3 foram considerados grupo colateral bom.¹⁴ Em pacientes com mais de 1 vaso colateral preenchendo o vaso ocluído, utilizou-se para análise o vaso colateral com o maior grau Rentrop.

Análise estatística

Analisou-se a normalidade da distribuição dos dados das variáveis contínuas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média ($\pm$ desvio padrão) e aquelas sem distribuição normal foram apresentadas como mediana (intervalo interquartil). As variáveis que apresentaram distribuição normal entre os grupos foram comparadas pelo teste t de Student não pareado

e aquelas sem distribuição normal foram comparadas pelo teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens, e comparadas entre os grupos através do teste exato de Fisher ou do qui-quadrado. Foram utilizadas curvas *receiver operating characteristic* (ROC) para demonstrar a sensibilidade e especificidade dos valores de corte do elabela para a OTC. Análises de regressão logística binária foram realizadas para determinar preditores independentes de OTC. Variáveis que apresentavam valor de $p < 0,05$ não ajustado na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Statistical Package for Social Science (SPSS 20.0) para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

O estudo incluiu cinquenta pacientes com OTC e 50 pacientes com artérias coronárias normais. As características demográficas e clínicas basais dos grupos estudados estão resumidas na Tabela 1. A comparação das características demográficas entre os grupos mostrou que a intervenção coronária percutânea foi mais comumente realizada no grupo OTC ($p = 0,006$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de idade média, sexo e número de pacientes com hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doença pulmonar obstrutiva crônica (todos $p > 0,05$).

A Tabela 2 apresenta os parâmetros laboratoriais e os níveis de elabela. Os níveis médios de NT-proBNP e troponina apresentaram-se significativamente maiores no grupo OTC do que no grupo controle ($p < 0,05$ para ambos). No entanto, os níveis médios de elabela apresentaram-se significativamente mais baixos no grupo OTC do que no grupo controle ($p < 0,001$). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a outros parâmetros laboratoriais (todos $p > 0,05$).

Em pacientes com OTC, a artéria coronária direita ($n = 26$, 52%) foi o vaso mais afetado, seguida pela artéria descendente anterior esquerda ($n = 20$, 40%), a artéria circunflexa esquerda ($n = 11$, 22%) e múltiplos vasos ($n = 7$, 14%).

Para a previsão de OTC, o valor de corte de $< 0,9$ para elabela apresentou sensibilidade de 84,8% e especificidade de 80,0% (AUC: 0,824; intervalo de confiança de 95%, 0,723–0,924; $p < 0,001$) na análise da curva ROC (Figura 1).

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a classificação Rentrop: Rentrop 0–1 ($n = 17$) e Rentrop 2–3 ($n = 33$). O valor elabela mediano do grupo Rentrop 0–1 (mediana 0,430, IIQ: 0,170) com desenvolvimento colateral ruim foi menor do que o do grupo Rentrop 2–3 (mediana 0,740, IIQ: 0,380) com bom desenvolvimento colateral ($p < 0,001$) (Figura 2).

Os resultados das análises de regressão univariada e multivariada estão resumidos na Tabela III. A análise univariada mostrou que o NT-proBNP, elabela e troponina foram preditores independentes de OTC. No entanto, na análise multivariada, apenas o NT-proBNP ($p = 0,003$) e o elabela ($p = 0,001$) permaneceram como preditores independentes de OTC.

Tabela 1 – Características demográficas basais e fatores de risco cardiovascular da população do estudo

Variável	Pacientes com OTC (n=50)	Controles (-) (n= 50)	p
Idade, anos	61,6 ± 7,31	60,7 ± 6,38	0,495
Sexo feminino, % (n)	28,0 (14)	38 (19)	0,288
Fração de ejeção ventricular esquerda, %	55,3 ± 7,0	55,7 ± 6,83	0,795
Hipertensão, % (n)	70,0 (35)	50 (28)	0,147
Diabetes mellitus, % (n)	66,0 (33)	50 (25)	0,105
Hiperlipidemia, % (n)	62 (31)	44 (22)	0,071
Doença vascular periférica, % (n)	10,0 (5)	6 (3)	0,461
Acidente vascular cerebral, % (n)	4,0 (2)	2(1)	0,558
Insuficiência cardíaca, % (n)	16,0 (8)	12 (6)	0,564
Doença pulmonar obstrutiva crônica, %(n)	10,0 (5)	18 (9)	0,249
Intervenção coronariana percutânea prévia% (n)	14,0 (7)	0 (0)	0,006
Fumante atual, % (n)	58 (29)	48 (24)	0,316
Histórico familiar de DAC, % (n)	22,0 (11)	24 (12)	0,812

Tabela 2 – Parâmetros laboratoriais e níveis de elabela dos grupos do estudo.

Variável	Pacientes com OTC (n=50)	Controles (n=50)	p
Glicemia de jejum, md/dL, mediana (IIQ)	102,5 (28,0)	121 (55,0)	0,057
Hemoglobina, g/dL	13,9 ± 1,90	13,2 ± 1,52	0,107
Hematócrito, %	39,9 ± 5,57	39,3 ± 3,95	0,584
Contagem de glóbulos brancos, x10 ³ /mL	8,2 ± 2,02	8,4 ± 2,40	0,692
Contagem de plaquetas, x10 ³ /mL	265 ± 82	271 ± 51	0,743
Contagem de neutrófilos, x10 ³ /mL	5,4 ± 1,68	5,2 ± 1,57	0,357
Contagem de linfócitos, x10 ³ /mL	2,2 ± 0,7	2,1 ± 0,6	0,417
Contagem de monócitos, x10 ³ /mL	0,6 ± 0,23	0,7 ± 0,29	0,640
Volume médio plaquetário, fL	8,8 ± 1,14	8,8 ± 1,02	0,933
Colesterol total, mg/dl, mediana (IIQ)	206,5 (53,5)	216 (46,5)	0,955
Colesterol LDL, mg/dL, mediana (IIQ)	132,5 (40,5)	147 (34,5)	0,389
Colesterol HDL, mg/dL	42,1 ± 9,5	44,6 ± 8,5	0,236
Triglicerídeos, mg/dL, mediana (IIQ)	173 (103,7)	159 (101,5)	0,147
Ureia, mg/dL	34,9 ± 13,93	33,4 ± 7,89	0,580
Creatinina, mg/dL	0,84 ± 0,27	0,78 ± 0,15	0,275
Albumina, mg/dL	3,7 ± 0,59	3,8 ± 0,34	0,424
Troponina, ng/mL, mediana (IIQ)	6,0 (12,0)	4,0 (7,0)	0,013
Elabela, ng/mL, mediana (IIQ)	0,64 (0,40)	1,20 (1,14)	<0,001
PCR, mg/L, mediana (IIQ)	1,8 (1,4)	1,4 (2,0)	0,506
NT-proBNP, pg/ml, mediana (IIQ)	25,5 (16,5)	16,0(11,0)	0,001
Escore SYNTAX	12,3 ± 7,1	-	-

IIQ: Intervalo Interquartil; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; HDL: Lipoproteína de alta densidade; PCR: Proteína C-reativa; NT-proBNP: Porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B.

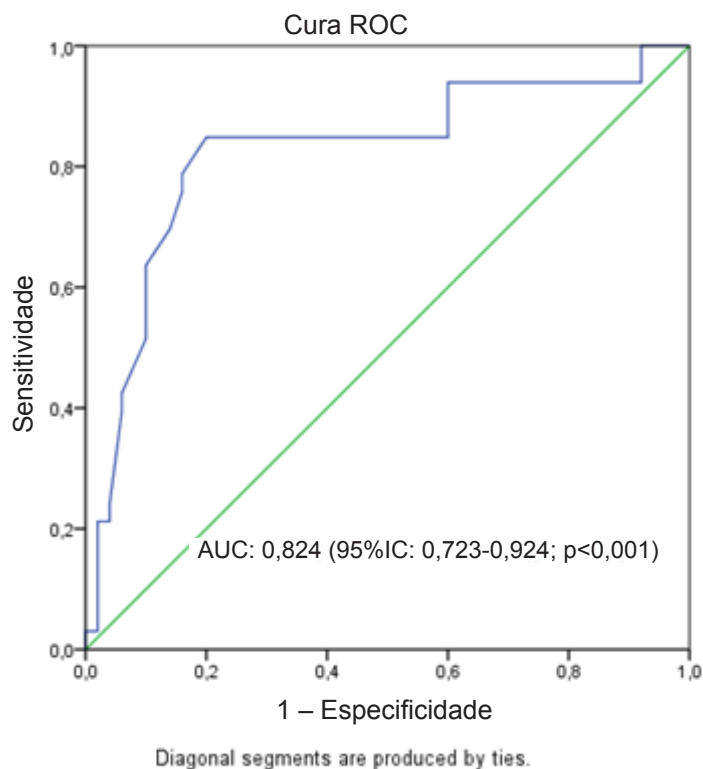


Figura 1 – Análise da curva receiver operating characteristic para o Elabela para predição de OTC.

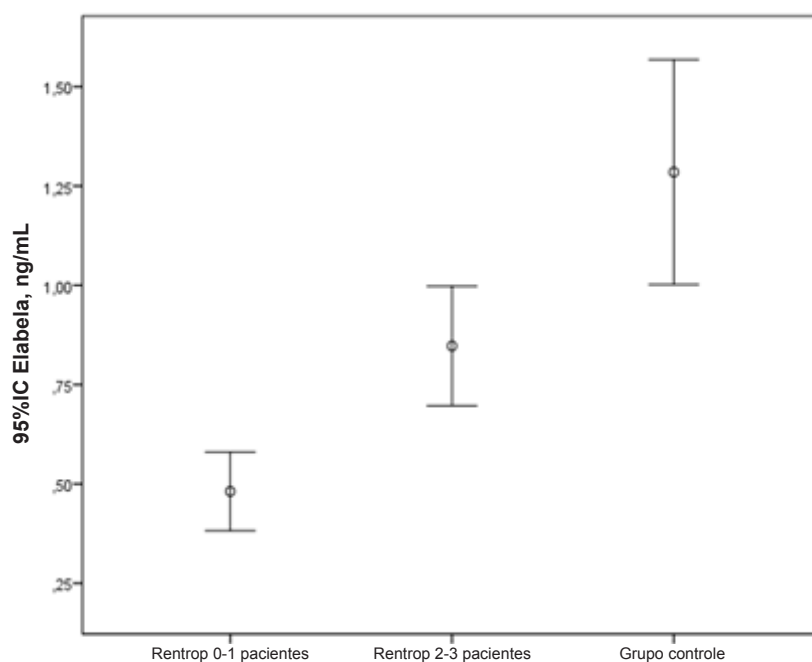


Figura 2 – Relação entre o nível de Elabela e o escore Rentrop (barras de erro: Intervalo de confiança [IC] de 95%).

Tabela 3 – Análises de regressão logística univariada e multivariada

Análise	Univariada		Multivariada	
Variáveis	p	OR [IC de 95%]	p	OR [IC de 95%]
NT-proBNP	0,008	1,071 (1,018- 1,127)	0,003	1,134 (1,043-1.232)
Troponina	0,027	1,100 (1,011-1.197)	-	-
Elabela	<0,001	0,160 (0,112-0.401)	0,001	0.137(0,105-0.358)
Hipertensão	0,149	0,545 (0,239-1.242)	-	-
Diabetes melitus	0,107	0,515 (0,230-1.153)	-	-
Hiperlipidemia	0,073	0,482 (0,217-1.070)	-	-

NT-proBNP: Porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; IC: intervalo de confiança.

Discussão

O principal achado do nosso estudo foi que os pacientes com OTC apresentaram níveis séricos de elabela mais baixos em comparação com os pacientes com artérias coronárias normais. Além disso, os pacientes com bom desenvolvimento colateral coronariano apresentaram níveis séricos de elabela mais elevados do que pacientes com baixo desenvolvimento colateral coronariano. Até onde sabemos, nosso estudo é o primeiro a examinar a relação entre os níveis séricos de elabela e a OTC e o desenvolvimento colateral coronariano.

O sistema cardiovascular humano contém uma família de peptídeos denominada sistema apelinérgico, composta por receptores de apelina, elabela e APJ.¹⁵ Estudos têm demonstrado que o apelina e o sistema receptor têm alguns efeitos positivos na aterosclerose, infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca e hipertensão arterial pulmonar.¹⁶⁻¹⁸ Embora o apelina fosse inicialmente considerado o único ligante para APJ, um novo peptídeo denominado elabela foi identificado por pesquisas conduzidas pela equipe do laboratório Reversade.¹⁹ Estudos revelaram que o apelina e o elabela agem via APJ e têm funções semelhantes. Além disso, o elabela demonstrou ser mais potente do que o apelina na produção de efeitos cardíacos positivos.²⁰ Pacientes com angina estão apresentando níveis plasmáticos de apelina significativamente mais baixos em comparação com os controles. Além disso, o nível de apelina plasmática esteve negativamente correlacionado com o escore de Gensini em pacientes com síndrome coronariana aguda.²¹ Em seu estudo, Weir et al. mostraram que a concentração plasmática de apelina mostrou-se reduzida no período inicial após o infarto agudo do miocárdio, aumentou significativamente ao longo do tempo, mas permaneceu reduzida em 24 semanas.²² Como a OTC é um evento coronariano tardio, o nível de elabela mostrou-se similarmente menor em pacientes com OTC do que em pacientes com artérias coronárias normais.

A OTC é um subgrupo de doença cardíaca aterosclerótica e está associada a desfechos clínicos negativos. As funções biológicas do elabela em doenças ateroscleróticas foram exploradas recentemente em um estudo recente de Li et al., que propôs o elabela como um possível agente terapêutico para doenças cardiovasculares.²³ O comprometimento da função endotelial está associado à aterosclerose. O elabela é detectado principalmente em fibroblastos no coração e em células endoteliais intactas.³ Portanto, a produção de

elabela diminui em casos de comprometimento da função endotelial. Em nosso estudo, os baixos níveis de elabela verificados no grupo OTC podem ser explicados pela presença de comprometimento da função endotelial.

O desenvolvimento de colaterais coronários é uma resposta à isquemia miocárdica crônica. Os vasos colaterais fornecem um suprimento sanguíneo alternativo para o miocárdio em pacientes com lesões coronárias obstrutivas. O aumento do fluxo sanguíneo colateral coronário pode reduzir os sintomas de angina e eventos cardiovasculares e manter a função contrátil do miocárdio. Existem evidências importantes de que o desenvolvimento circulatório colateral ocorre como resultado da angiogênese e/ou arteriogênese.²⁴ A sinalização do elabela demonstrou ter um papel fundamental no desenvolvimento do sistema cardiovascular normal durante a embriogênese. O elabela promove angiogênese e arteriogênese via APJ.^{6,25} Em seu estudo, Sharma et al. verificaram que o eixo de sinal elabela-APJ induz a migração de células progenitoras do seio venoso em camundongos e, portanto, desempenha um papel no desenvolvimento dos vasos coronários. Além disso, detectaram defeitos no desenvolvimento de vasos coronários em camundongos sem o sinal elabela-APJ.²⁶ Em nosso estudo, o alto nível sérico do elabela em pacientes da classe Rentrop 2–3 com bom desenvolvimento colateral em comparação com pacientes da classe Rentrop 0–1 com desenvolvimento colateral ruim pode ser explicado pelos efeitos positivos do elabela na angiogênese e arteriogênese.

Perjes et al. mostraram em camundongos que os níveis de elabela aumentaram no período pós-IM devido aos seus efeitos cardioprotetores, mas diminuíram posteriormente ou após tratamento malsucedido.²⁷ A OTC, um espectro de doença cardíaca aterosclerótica, é definida como estenose de 100% do diâmetro do lúmen por mais de 3 meses, quando não há lúmen perceptível e fluxo antegrado.¹ O baixo nível do elabela em pacientes com OTC, conforme encontrado em nosso estudo, é compatível com os achados deste estudo.

Estudos anteriores relataram que o elabela está envolvido em diversos quadros e doenças cardiovasculares. A atividade do sistema apelinérgico aumenta consideravelmente na remodelação após o infarto do miocárdio, na hipertensão arterial, e exerce efeitos benéficos pelo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁴ Além disso, os efeitos positivos do elabela na insuficiência cardíaca e na diabetes também foram demonstrados em estudos.^{19,28,29} Em nosso

estudo, não houve diferença entre os grupos em termos de hipertensão, diabetes e insuficiência cardíaca.

As evidências atuais dos efeitos cardioprotetores do elabela são escassas. No entanto, estudos in vitro e em animais sugerem que o elabela ou um derivado sintético pode ter potencial terapêutico ou biomarcador para doenças cardiovasculares.

Limitações

O desenho transversal e o tamanho da amostra do estudo são as principais limitações do nosso estudo. Embora medições bioquímicas tenham sido realizadas em nosso estudo, não examinamos o nível do receptor APJ das amostras de tecido. Além disso, não foram obtidas medidas de apelin e APJ, que poderiam ter fornecido mais informações sobre o sistema apelinérgico em pacientes com OTC.

Conclusão

Neste estudo, mostramos níveis reduzidos de elabela em pacientes com OTC. Também observamos uma correlação positiva entre o desenvolvimento colateral coronariano e os níveis séricos de elabela. São necessários estudos de maiores dimensões e mais abrangentes para estabelecer a função do

elabela como um biomarcador cardíaco ou agente terapêutico em humanos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Yavuz F; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Kaplan M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yavuz F Kaplan M.

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.

Referências

1. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, Papafakis MI, Buttner J, Galassi AR, et al. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the euroCTO club. *EuroIntervention*. 2008;4(1):84-92.
2. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1088-91.
3. Xu J, Chen L, Jiang Z, Li L. Biological functions of Elabela, a novel endogenous ligand of APJ receptor. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6472-82.
4. Zhang Y, Wang Y, Lou Y, Luo M, Lu Y, Li Z, et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides*. 2018;109:23-32.
5. Shin K, Kenward C, Rainey JK. Apelinergic system structure and function. *Comp Physiol*. 2017;8(1):407-50.
6. Wang Z, Yu D, Wang M, Wang Q, Kouznetsova J, Yang R, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep*. 2015;5:8170.
7. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol*. 2006;296(1):177-89.
8. Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Ho L, Ishida J, et al. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. *Cardiovasc Res*. 2017;113(7):760-9.
9. Ho L, Tan SY, Wee S, Wu Y, Tan SJ, Ramakrishna NB, et al. ELABELA is an endogenous growth factor that sustains hESC self-renewal via the PI3K/AKT pathway. *Cell Stem Cell*. 2015;17(4):435-47.
10. Chen H, Wang L, Wang W, Cheng C, Zhang Y, Zhou Y, et al. ELABELA and an ELABELA fragment protect against AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2694-707.
11. Zhou L, Sun H, Cheng R, Fan X, Lai S, Deng C. ELABELA, as a potential diagnostic biomarker of pre-eclampsia, regulates abnormally shallow placentation via APJ. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019; 316(5):E773-81.
12. Zhang H, Gong D, Ni L, Shi L, Xu W, Shi M, et al. Serum Elabela/Toddler Levels Are Associated with Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 48(3):1347-54.
13. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):587-92.
14. Ilián JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralization: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. *Coron Artery Dis*. 2002;13(3):155-9.
15. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(2):471-6.
16. Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM, Lim SY, Wynne AM, Smith CC. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2007;102(6):518-28.
17. Dai T, Ramirez-Correa G, Gao WD. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle. *Eur J Pharmacol*. 2006;553(1-3):222-8.
18. Falcão-Pires I, Gonçalves N, Henriques-Coelho T, Gonçalves DM, Albuquerque Jr RR, Moreira AF. Apelin decreases myocardial injury and improves right ventricular function in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296(6):H2007-14.
19. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell* 2013;27(6):672-80.
20. Pauli A, Norris ML, Valen E, Chew GL, Gagnon JA, Zimmerman S, et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science (New York, NY)*. 2014;343(6172):1248636.
21. Li Z, Bai Y, Hu J. Reduced apelin levels in stable angina. *Intern Med*. 2008; 47(22):1951-5.
22. Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, Petrie CJ, Murphy CA, Steedman T, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(6):551-8.

23. Li L, Zhou Q, Li X, Chen L. Elabela-APJ axis: a novel therapy target for cardiovascular diseases. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai). 2017;49(11):1042-3.
24. Lindner V, Maciag T. The putative convergent and divergent natures of angiogenesis and arteriogenesis. *Circ Res*. 2001; 89(9):747-9.
25. Helker CS, Schuermann A, Pollmann C, Chng SC, Kiefer F, Reversade B, et al. The hormonal peptide Elabela guides angioblasts to the midline during vasculogenesis. *eLife*. 2015;4:e06726.
26. Sharma B, Ho L, Ford GH, Chen HI, Goldstone AB, Woo YJ, et al. Alternative Progenitor Cells Compensate to Rebuild the Coronary Vasculature in Elabela- and Apj-Deficient Hearts. *Dev Cell*. 42(6):655-66.e3.
27. Perjés Á, Kilpiö T, Ulvila J, Magga J, Alakoski T, Szabó Z, et al. Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart. *Basic Res Cardiol*. 2016;111(1): 2.
28. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 8(4):355-60.
29. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol*. 41(5):798-806.



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

Uma Nova Via para Oclusão Coronariana com Elabela?

A New Pathway to Coronary Occlusion with Elabela?

Ricardo Wang,¹ Estevão Lanna Figueiredo,¹ Fernando Carvalho Neuschwander¹

Serviço de Cardiologia do Instituto Orizonti,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre os Níveis Séricos de Elabela e Oclusão Total Crônica em Pacientes com Angina Pectoris Estável

A Oclusão coronariana total (OCT) caracteriza-se por uma obstrução com duração estimada em mais de 3 meses e está presente em cerca de 15-18% de todas as coronariografias realizadas.¹ As manifestações clínicas podem variar desde quadros assintomáticos, passando por angina estável, até graus variados de disfunção ventricular. Isto depende principalmente do grau da circulação colateral. Sendo pobre, pode levar a comprometimento da viabilidade dos miócitos e associar-se a vários graus de necrose e/ou miocárdio hibernante. Na presença de colaterais bem desenvolvidas (Rentrop grau III), o paciente pode ser assintomático e ter função contrátil preservada.² Portanto, a formação de uma circulação colateral bem desenvolvida, principalmente antes da oclusão do vaso, é fundamental para a preservação dos miócitos.

Apesar dos avanços no tratamento clínico da angina estável, muitos pacientes portadores de OCT são submetidos a procedimentos intervencionistas. Destes, a maioria é encaminhada para cirurgia de revascularização miocárdica ou intervenção coronariana percutânea (ICP) com técnicas mais avançadas, mas também com maior risco de complicações. O estudo de mecanismos potencialmente estimuladores da arteriogênese e angiogênese (formação de circulação colateral)

abre oportunidades para o desenvolvimento de medicamentos que, por sua vez, evitariam intervenções desnecessárias e/ou poderiam beneficiar pacientes com sintomas refratários ao tratamento clínico convencional otimizado e que são maus candidatos às intervenções (exemplo: leito distal fino, doença coronariana difusa).

Nesta edição dos ABC, em um estudo transversal, Yavuz e Kaplan³ observaram a relação entre os níveis de elabela com OCT e a presença de circulação colateral. Há plausibilidade biológica para suportar esta associação. A estimulação do sistema apelinérgico, seja pela apelina ou elabela sobre os receptores APJ, estimula a proliferação vascular.⁴ Enquanto a apelina promove predominantemente a angiogênese, isto é, vascularização mais capilar, que é importante em regiões peri-lesionais. Já a elabela é responsável pela arteriogênese, promove a formação de novos vasos com diâmetro de até 2 mm de diâmetro,⁵ que é o aspecto mais importante para a formação de circulação colateral.²

Foram necessários aproximadamente 30 anos entre a descoberta do receptor APJ até o aparecimento dos primeiros estudos clínicos,⁴ mas serão necessários mais tempo para estudos prospectivos comprovarem a associação entre elabela e formação de novos vasos em adultos. Será que a partir destes estudos deste sistema teremos o desenvolvimento da primeira droga efetiva, que funciona sendo agonista de um sistema para tratamento da doença coronariana crônica? Atualmente as drogas eficazes atuam inibindo a agregação plaquetária, reduzindo o LDL colesterol, estabilizando as placas ateromatosas, reduzindo o consumo miocárdico de oxigênio, mas, não, estimulando a neoformação vascular.⁶ Será interessante a mudança de paradigma, e teremos que aprender a manejar tais medicamentos, cuja lógica pode não ser a de uso por tempo indeterminado.

Palavras-chave

Oclusão Coronária; Angina Microvascular; Miócitos Cardíacos; Circulação Colateral; Biomarcadores (Elabela).

Correspondência: Ricardo Wang •

Avenida José do Patrocínio Pontes, 1355. CEP 30.210-090, Mangabeiras, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: rwang@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210662>

Referências

1. Hira RS, Lombardi WL. Interventions for Coronary Chronic Total Occlusions. In: Topol EJ, Teirstein PS, eds. Textbook of Interventional Cardiology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
2. Duncker DJ, Canty Jr JM. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
3. Yavuz F, Kaplan M. Associação entre os Níveis Séricos de Elabela e Oclusão Total Crônica em Pacientes com Angina Pectoris Estável. Arq Bras Cardiol. 2021; 117(3):503-510.
4. Ladeiras Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite Moreira A. O sistema apelinérgico: papel na fisiologia e patologia humanas e potenciais aplicações terapêuticas. Arq Bras Cardiol 2008; 90(5): 374-380.
5. Liu W, Yan J, Pan W, Tang M. Apelin/Elabela-APJ: a novel therapeutic target in the cardiovascular system. Ann Transl Med. 2020;8():243.
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 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). European Heart Journal 2019;41:407-77.



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

Síndrome de Heyde: Estratégias Terapêuticas e Seguimento de Longo Prazo

Heyde's Syndrome: Therapeutic Strategies and Long-Term Follow-Up

Vitor Emer Egypto Rosa,¹ Henrique Barbosa Ribeiro,¹ João Ricardo Cordeiro Fernandes,¹ Antonio de Santis,¹ Guilherme Sobreira Spina,¹ Milena Ribeiro Paixão,¹ Lucas José Tachotti Pires,¹ Marcelo Bettega,¹ Tarso Augusto Duenhas Accorsi,¹ Roney Orismar Sampaio,¹ Flávio Tarasoutchi¹

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

Resumo

Fundamentos: A síndrome de Heyde é a associação de estenose aórtica importante com episódio de sangramento gastrointestinal por lesões angiodisplásicas. Pouco é conhecido sobre os fatores associados a novos sangramentos e desfechos em longo prazo. Além disso, a maioria dos dados é restrita a relatos de casos e pequenas séries.

Objetivo: Avaliar o perfil clínico, laboratorial e ecocardiográfico de pacientes com síndrome de Heyde submetidos a intervenção valvar ou tratamento medicamentoso.

Métodos: Coorte prospectiva de 24 pacientes consecutivos entre 2005 e 2018. Foram avaliados dados clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos e relacionados à intervenção valvar e a desfechos após o diagnóstico. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Metade dos 24 pacientes apresentou sangramento com necessidade de transfusão sanguínea na admissão. Angiodisplasias foram encontradas mais frequentemente no cólon ascendente (62%). Intervenção valvar (cirúrgica ou transcatheter) foi realizada em 70,8% dos pacientes, e 29,2% foram mantidos em tratamento clínico. Novos episódios de sangramento ocorreram em 25% dos casos, e não houve diferença entre os grupos clínico e intervenção (28,6 vs. 23,5%, $p = 1,00$; respectivamente). A mortalidade no seguimento de 2 e 5 anos foi de 16% e 25%, sem diferença entre os grupos (log-rank $p = 0,185$ e $0,737$, respectivamente).

Conclusões: Pacientes com síndrome de Heyde tiveram alta taxa de sangramento com necessidade de transfusão sanguínea na admissão, sugerindo ser uma doença grave e com risco elevado de mortalidade. Não encontramos diferenças entre os grupos submetidos ao tratamento clínico e à intervenção valvar em relação a taxas de ressangramento e mortalidade tardia.

Palavras-chave: Estenose Aórtica; Angiodisplasia; Hemorragia; Mortalidade; Cirurgia Torácica; Ecocardiografia/métodos.

Abstract

Background: Heyde's syndrome is the association of severe aortic stenosis with episodes of gastrointestinal due to angiodysplastic lesion. Little is known about the factors associated with new episodes of bleeding and long-term outcomes. Furthermore, most data are restricted to case reports and small case series.

Objective: To assess the clinical, laboratory and echocardiography profile of patients with Heyde's syndrome who underwent valve intervention or drug therapy.

Methods: Prospective cohort of 24 consecutive patients from 2005 to 2018. Clinical, laboratory and echocardiography data were assessed, as well as those related to valve intervention and to outcomes after diagnosis. Statistical significance was set $p < 0.05$.

Results: Half of the 24 patients (50%) presented with bleeding requiring blood transfusion on admission. Angiodysplasias were more frequently found in the ascending colon (62%). Valve intervention (surgical or transcatheter) was performed in 70.8% of the patients, and 29.2% remained on drug therapy. New episodes of bleeding occurred in 25% of the cases, and there was no difference between clinical and intervention groups (28.6 vs 23.5%, $p = 1.00$; respectively). Mortality at 2-year and 5-year follow-up was 16% and 25%, with no difference between the groups (log-rank $p = 0.185$ and 0.737 , respectively).

Conclusions: Patients with Heyde's syndrome had a high rate of bleeding requiring blood transfusion on admission, suggesting that is a severe disease with high mortality risk. No difference was found between the groups subjected to clinical treatment and to valve intervention with regard to rates of rebleeding and late mortality.

Keywords: Aortic Stenosis; Angiodysplasia; Hemorrhage; Mortality; Thoracic Surgery; Echocardiography/methods.

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

Correspondência: Vitor Emer Egypto Rosa •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: vitoremer@yahoo.com.br

Artigo recebido em 08/05/2020, revisado em 16/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200371>

Introdução

A associação entre sangramento gastrointestinal por lesões angiodisplásicas e estenose aórtica importante é denominada síndrome de Heyde e foi descrita por Edward Heyde em 1958.¹ Desde então, ainda há controvérsias sobre a patogênese de tal síndrome, e o único fator que comprovadamente predispõe a sangramentos nessa população é a presença da deficiência adquirida do fator de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF) decorrente do estresse hemodinâmico no orifício valvar aórtico estenótico.²⁻⁶

A síndrome de Heyde é descrita em 1,7% dos pacientes com estenose aórtica importante e, apesar de sua prevalência, pouco é conhecido sobre seus aspectos epidemiológicos, e a maioria das publicações relacionadas a essa entidade são relatos de casos e pequenas séries.⁵ A indicação de intervenção valvar nesses pacientes segue as diretrizes atuais e, apesar de não existirem recomendações específicas, alguns centros adotam intervenção para redução de sangramento independente da presença de sintomas ou complicadores.⁷⁻⁹ Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os aspectos clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos, além da mortalidade e de complicações após intervenção valvar ou tratamento clínico, em uma série de casos de pacientes com síndrome de Heyde.

Métodos

Trata-se de uma coorte prospectiva que avaliou pacientes com estenose aórtica importante em um centro terciário entre 2005 e 2018. A estenose aórtica importante foi definida como a presença de área valvar aórtica $\leq 1,0$ cm², gradiente transaórtico médio > 40 mmHg ou velocidade de pico $> 4,0$ m/s pelo ecocardiograma transtorácico.⁹ Pacientes com história de sangramento gastrointestinal e angiodisplasia documentada por colonoscopia e/ou endoscopia digestiva alta foram selecionados. Foram avaliados dados clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos e relacionados ao tratamento indicado. Os critérios de exclusão foram: presença de outras condições que pudessem justificar o sangramento (como úlcera gástrica ou neoplasias), insuficiência aórtica importante ou valvopatia mitral primária anatomicamente importante. A indicação da intervenção valvar foi realizada de acordo com a escolha do médico assistente e seguindo as diretrizes vigentes.^{9,10} Para fins comparativos, dividimos os pacientes em dois grupos, de acordo com o tratamento escolhido (intervenção valvar vs. tratamento clínico medicamentoso). Avaliamos mortalidade e complicações perioperatórias em 30 dias e, após, através de contato telefônico. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa institucional, tendo sido solicitada a dispensa do termo de consentimento.

Análise estatística

As variáveis contínuas e categóricas foram apresentadas como mediana (intervalo interquartil) e frequências ou porcentagens, respectivamente. A normalidade das variáveis foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis contínuas foram analisadas através do teste de Mann-Whitney e variáveis categóricas através teste chi-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. A mortalidade em 5 anos

foi avaliada utilizando teste Log-rank. Todos os testes foram bicaudais, e um valor de $p < 0,05$ foi utilizado para indicar significância estatística. O software SPSS versão 20 (IBM, Armonk, New York, USA) foi utilizado para analisar os dados.

Resultados

Um total de 24 pacientes apresentou perfil para inclusão no estudo. As características basais da população estão descritas na Tabela 1. A mediana etária foi de 77 [70-82] anos, 50% dos pacientes eram do sexo feminino, e encontramos uma alta prevalência de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (79,2%), diabetes (41,7%) e doença arterial coronariana (41,7%). Todos os pacientes apresentaram sangramento gastrointestinal, porém 50% receberam transfusão de concentrados de hemáceas na admissão. Apenas 33,3% faziam uso de antiagregantes plaquetários (aspirina), e 8,3% de anticoagulação com varfarina. Não houve diferença em relação aos sangramentos com necessidade de transfusão comparando os pacientes em uso de aspirina vs. aqueles sem essa medicação (62,5 vs. 43,8%, respectivamente; $p = 0,385$), assim como em relação ao uso de varfarina, já que os únicos dois pacientes em uso dessa medicação não apresentaram novos sangramentos.

Todos os pacientes eram portadores de estenose aórtica de etiologia degenerativa, com mediana de gradiente transaórtico médio de 49 [42-57] mmHg, área valvar aórtica de 0,66 [0,60-0,70] cm² e velocidade de pico de 4,5 [4,0-4,9] m/s. A mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 64 [56-68] %. O restante das características ecocardiográficas está descrito na Tabela 1, assim como os dados laboratoriais. A hemoglobina basal era de 10,1 [8,2-11,4] g/dL, e 17,4% e 34,8% dos pacientes apresentavam hemoglobina $< 7,0$ e $< 9,0$ mg/dL na admissão, respectivamente. Os valores do coagulograma eram normais, com exceção de um paciente em anticoagulação oral com razão normalizada internacional (RNI) de 1,7. Em relação à colonoscopia e à endoscopia digestiva alta, os dados basais estão descritos na Tabela 2. Todos os pacientes apresentavam angiodisplasia, 50,0% diagnosticada na colonoscopia, 33,3% na endoscopia digestiva alta, e 16,6% em ambas. As lesões foram mais frequentemente encontradas no cólon ascendente (62,5%) e no estômago (37,5%). Tratamento das lesões com cauterização ou argônio ocorreu em 41,7% dos casos.

Intervenção valvar vs. tratamento clínico

Os dados relacionados à intervenção e a eventos estão descritos na Tabela 3. Em nosso estudo, sete (29,2%) pacientes foram mantidos em tratamento clínico, e 17 (70,8%) foram submetidos à intervenção valvar aórtica, sendo que em 70,5% foi implantada prótese biológica, em 17,6%; prótese mecânica; em 11,7%, implante transcater de bioprótese aórtica (TAVR); e, em 23,5%, foi realizada revascularização miocárdica concomitante. A mortalidade em 30 dias e 1 ano do grupo intervenção foi de 11,8% e 23,5%, respectivamente. Não encontramos diferenças relacionadas às características basais, laboratoriais, ecocardiográficas nem relacionadas à endoscopia digestiva alta e colonoscopia na comparação

Tabela 1 – Características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas basais da população estudada

	Total (n=24)	Intervenção (n=17)	Clínico (n=7)	p
Características clínicas				
Idade (anos)	77 [70-82]	76 [68-81]	82 [81-87]	0,069
Sexo feminino, n (%)	12 (50,0)	7 (41,2)	5 (71,4)	0,371
Diabetes mellitus, n (%)	10 (41,7)	7 (41,2)	3 (42,9)	1,000
Hipertensão, n (%)	19 (79,2)	15 (88,2)	4 (57,1)	0,126
Fibrilação atrial, n (%)	4 (16,7)	3 (17,6)	1 (14,3)	1,000
Doença arterial coronariana, n (%)	10 (41,7)	8 (47,1)	2 (8,6)	0,653
EuroSCORE II (%)	1,78 [1,44-3,42]	1,71 [1,31-2,81]	2,41 [1,57-7,55]	0,371
STS (%)	2,43 [1,60-4,42]	2,21 [1,49-3,95]	4,8 [1,93-6,04]	1,000
Sintomas				
Dispneia (NYHA III/IV), n (%)	14 (58,3)	10 (58,8)	4 (57,1)	1,000
Angina, n (%)	3 (12,5)	3 (17,6)	0 (0)	0,530
Sangramento gastrointestinal com necessidade de transfusão, n (%)	12 (50,0)	9 (52,9)	3 (42,9)	1,000
Medicações				
Inibidores da ECA ou BRA, n (%)	10 (41,7)	8 (47,1)	2 (28,6)	0,653
Betabloqueadores, n (%)	6 (25,0)	4 (23,5)	2 (28,6)	1,000
Antiagregantes plaquetários, n (%)	8 (33,3)	5 (29,4)	3 (42,9)	0,647
Diuréticos, n (%)	17 (70,8)	11 (64,7)	6 (85,7)	0,625
Estatinas, n (%)	9 (37,5)	6 (35,3)	3 (42,9)	1,000
Digoxina, n (%)	3 (12,5)	2 (11,8)	1 (14,3)	1,000
Anticoagulação oral, n (%)	2 (8,3)	2 (11,8)	0 (0)	1,000
Parâmetros ecocardiográficos				
Gradiente transaórtico médio, mmHg	49 [42-57]	53 [42-57]	42 [39-59]	0,141
Velocidade de pico aórtica, m/s	4,5 [4,0-4,9]	4,5 [4,0-5,1]	4,4 [4,0-4,8]	0,381
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	64 [56-68]	64 [55-68]	65 [55-69]	
Área valvar aórtica, cm ²	0,66 [0,60-0,70]	0,66 [0,60-0,70]	0,66 [0,60-0,70]	1,000
Insuficiência aórtica moderada, n (%)	2 (8,3)	1 (5,9)	1 (14,3)	0,507
Insuficiência mitral funcional moderada/importante, n (%)	7 (29,2)	5 (29,4)	2 (28,6)	1,000
Insuficiência tricúspide moderada/importante, n (%)	3 (12,5)	1 (5,9)	2 (28,6)	0,194
Dados laboratoriais				
Hemoglobina, g/dL	10,1 [8,2-11,4]	10,4 [8,5-12,6]	9,1 [6,3-11]	1,000
Hemoglobina < 7,0 g/dL na admissão, n (%)	4 (17,4)	1 (6,3)	3 (42,9)	0,067
Hemoglobina < 9,0 g/dL na admissão, n (%)	8 (34,8)	5 (51,3)	3 (42,9)	0,657
Hematócrito, %	32 [25-34]	32 [27-36]	27 [22-33]	0,657
Plaquetas, /mm ³	210 000 [155 000-281 000]	208 000 [149 000-267 500]	270 000 [175 000-299 000]	0,667
Tempo de protrombina, seg	15,3 [13,2-16,2]	14,6 [12,7-16,1]	15,9 [15,3-17,9]	0,193
Atividade protrombínica, %	78,7 [71,8-92,0]	83,6 [73,5-92,0]	71,8 [63,0-89,8]	0,371
Relação de tempos (TP/TR)	1,1 [1,0-1,2]	1,0 [1,0-1,1]	1,2 [1,0-1,2]	0,650
RNI	1,1 [1,0-1,2]	1,0 [1,0-1,1]	1,2 [1,0-1,3]	0,137
TTPA, seg	29,5 [28,2-33,9]	29,3 [28,3-31,]	30,0 [28,1-36,5]	0,361
Clearance de creatinina, mL/min/1,73m ²	59 [48-75]	61 [52-70]	28 [28-77]	1,000
Ureia, mg/dL	50 [41-70]	47 [38-56]	71 [50-138]	0,193

BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; ECA: enzima conversora da angiotensina; NYHA: New York Heart Association; RNI: razão normalizada internacional; TP: tempo de protrombina; TR: tempo de reptilase; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada.

Tabela 2 – Características da colonoscopia e endoscopia digestiva alta

	Total (n=24)	Intervenção (n=17)	Clínico (n=7)	p
Angiodisplasia, n (%)*				
Cólon ascendente, n (%)	15 (62,5)	9 (52,9)	6 (85,7)	0,191
Cólon transverso, n (%)	2 (8,3)	0 (0)	2 (28,6)	0,076
Estômago, n (%)	9 (37,5)	7 (41,2)	2 (28,6)	0,669
Cólon descendente, n (%)	4 (16,7)	1 (5,9)	3 (42,9)	0,059
Duodeno, n (%)	5 (20,8)	4 (23,5)	1 (14,3)	1,000
Jejuno, n (%)	4 (16,7)	2 (11,8)	2 (28,6)	0,552
Divertículos, n (%)	13 (54,2)	8 (47,1)	5 (71,4)	0,386
Pólipos, n (%)	8 (3,3)	7 (41,2)	1 (14,3)	0,352
Cauterização ou aplicação de argônio, n (%)	10 (41,7)	9 (52,9)	1 (14,3)	0,172

*A soma pode ser maior que 100% pois pacientes podem apresentar mais do que uma localidade da angiodisplasia.

Tabela 3 – Características da intervenção e eventos em 30 dias

	Intervenção (n=17)	Clínico (n=7)	p
Prótese biológica, n (%)	12 (70,5)	-	-
Prótese mecânica, n (%)	3 (17,6)	-	-
Revascularização miocárdica concomitante, n (%)	4 (23,5)	-	-
TAVR, n (%)	2 (11,7)	-	-
Mortalidade em 30 dias, n (%)	2 (11,8)	0 (0)	1,000
Mortalidade em 1 ano, n (%)	4 (23,5)	0 (0)	0,283
Acidente vascular cerebral incapacitante, n (%)	1 (5,9)	-	-
Derrame pericárdico, n (%)	3 (17,6)	-	-
Fibrilação atrial, n (%)	6 (35,3)	-	-
Reabordagem, n (%)	2 (11,8)	-	-
Sangramento gastrointestinal, n (%)	4 (23,5)	2 (28,6)	1,000
Sangramento gastrointestinal com necessidade de transfusão, n (%)	2 (11,8)	2 (28,6)	0,552

TAVR indica implante de bioprótese aórtica transcater, do inglês transcatheter aortic valve replacement.

entre os grupos (Tabelas 1 e 2). Além disso, a taxa de novos sangramentos foi semelhante nos grupos de tratamento clínico vs. intervencionista (28,6 vs. 23,5%, respectivamente; $p=1,000$). Dos pacientes do grupo intervenção que apresentaram novos sangramentos gastrointestinais, dois deles necessitaram transfusão de concentrado de hemáceas, e em nenhum desses pacientes a prótese mecânica havia sido implantada. A indicação da intervenção valvar foi presença de sintomas em 15 (88,2%) casos e sangramentos com necessidade de transfusão de concentrados de hemáceas em dois (11,7%) casos. Os óbitos em 1 ano foram decorrentes de: endocardite infecciosa em um caso, sepse em um caso, e choque cardiogênico em dois casos.

Três pacientes do grupo intervenção foram submetidos a nova colonoscopia devido a recorrência de sangramento, sendo evidenciada manutenção das lesões angiodisplásicas nas mesmas localidades encontradas antes da intervenção valvar.

A indicação do manejo clínico medicamentoso em sete (29,2%) pacientes foi devido à escolha do paciente e/ou do médico assistente em função da idade, da fragilidade clínica e de outras comorbidades. A mediana do seguimento após diagnóstico da síndrome de Heyde foi de 24 [12-54] meses, e a mortalidade global no seguimento de 2 e 5 anos foi de 16% e 25%, respectivamente, sem diferença entre os grupos (log-rank $p = 0,185$ e $0,737$, respectivamente).

Para avaliar o impacto do longo intervalo de inclusão, dividimos os pacientes de acordo com a mediana de inclusão: 2005-2010 ($n=13$) e 2011-2018 ($n=11$) (Tabelas Suplementares 1 e 2). Apenas a dosagem de ureia apresentou diferença significativa entre os grupos 2005-2010 e 2011-2018 (67 [51-87] vs. 44 [38-49] mg/dL, respectivamente; $p=0,012$). Não encontramos diferenças em relação às outras características basais, bem como em relação aos desfechos principais de mortalidade em 1 ano (15,4 vs. 18,2 %,

respectivamente; $p=1,000$) e taxas de novos sangramentos (30,8 vs. 18,2%, respectivamente; $p=0,649$). Houve uma tendência a menor indicação de tratamento clínico isolado no grupo 2011-2018 (46,2 vs. 9,1 %, respectivamente; $p=0,078$), porém sem significância estatística.

Discussão

Os principais achados do presente estudo são: 1) 50% dos pacientes apresentaram sangramento gastrointestinal com necessidade de transfusão de hemácias na admissão, demonstrando que a síndrome de Heyde é uma doença com potencial risco de morte; 2) não houve diferença nas taxas de ressangramento comparando pacientes submetidos ao tratamento intervencionista vs. tratamento clínico medicamentoso; 3) a sobrevida foi similar entre os grupos, inclusive no seguimento tardio; 4) o local de sangramento mais frequente foi o cólon ascendente.

A síndrome de Heyde é definida pela presença de estenose aórtica importante associada a sangramento gastrointestinal decorrente de angiodisplasias e, desde sua primeira descrição em 1958, sua fisiopatogênese não foi completamente elucidada.¹ Vasos angiodisplásicos são as anormalidades vasculares mais comumente encontradas no trato gastrointestinal, e sua prevalência certamente aumenta com a idade, assim como a prevalência da estenose aórtica.^{2,4,11,13} Entretanto, a correlação entre estenose aórtica importante e a presença de lesões angiodisplásicas não parece ser casual. A obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo reduz o fluxo gastrointestinal devido ao achatamento dos padrões de onda dos pulsos arteriais. Tal alteração levaria a isquemia esplâncnica relativa, favorecendo assim a neoangiogênese.^{4,14-17} Essa hipótese é corroborada por Greensteins et al.,¹⁴ que estudaram a configuração da onda de pulso arterial na vasculatura mesentérica em pacientes com estenose aórtica, e por Stern et al.,¹⁵ que avaliaram 33 pacientes com dispositivos de assistência ventricular não pulsátil e encontraram sangramentos decorrentes de angiodisplasias do intestino delgado em 13 deles. Além disso, a mucosa colônica isquêmica torna-se frágil, aumentando o risco de sangramento. Entretanto, o tratamento intervencionista da estenose aórtica não resolve as lesões angiodisplásicas, assim como documentado em três dos nossos casos, em que foi repetida a colonoscopia e/ou endoscopia digestiva alta após a intervenção valvar.² Ademais, o cólon ascendente foi o local onde as lesões foram mais frequentemente encontradas, assim como descrito na literatura.¹²

Outro fator que contribui para o sangramento das lesões angiodisplásicas é a deficiência adquirida do vWF. Os vWF são glicoproteínas multiméricas que se ligam ao fator VIII, contribuindo para a formação do trombo plaquetário e agindo como um mediador da adesão plaquetária.^{2,3,6,18,19} Em situações de estresse de cisalhamento decorrente da estenose valvar aórtica, o vWF altera sua estrutura, ocorrendo proteólise desses multímeros mediada pela enzima *A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, member 13* (ADAMTS13).^{2,3,6,18,19} Alguns autores sugerem que a intervenção valvar aórtica (cirúrgica ou transcater) corrige tal deficiência do vWF, e drasticamente reduzindo a taxa de novos

sangramentos.^{5,6,11,12,19-21} Thompson et al.,¹² em uma coorte de 34 anos, avaliaram 57 pacientes com síndrome de Heyde submetidos a troca valvar aórtica cirúrgica e demonstraram que 79% deles não apresentaram novos episódios de sangramento após a intervenção valvar após seguimento com mediana de 4,4 [0,1-15] anos. Os pacientes apresentavam características basais semelhantes às do nosso estudo, porém não havia grupo controle. Em nossa coorte de 13 anos e com mediana de seguimento de 2 [1-4,5] anos, 76,5% dos pacientes também não apresentaram novos episódios de sangramento após a intervenção valvar aórtica. Entretanto, não houve diferença quando estes foram comparados aos pacientes mantidos em tratamento clínico medicamentoso, sugerindo que a intervenção teria o mesmo impacto que o tratamento clínico em relação a novos episódios hemorrágicos em pacientes com síndrome de Heyde.

A síndrome de Heyde não é descrita nas diretrizes atuais de tratamento das doenças valvares. Entretanto, devido à sugestão de resolução do sangramento após a correção da estenose aórtica, alguns autores advogam a indicação de intervenção valvar em pacientes com essa condição, independente da presença de sintomas ou complicadores, assim como realizado em dois pacientes do presente estudo.^{11,12,19-21} Um dado a favor da indicação de intervenção pela síndrome de Heyde é que esta pode ocasionar episódios com alto risco de mortalidade, assim como no estudo atual, em que metade dos pacientes necessitou de transfusão de concentrado de hemácias na admissão. Em situações de anemia aguda, aqueles com estenose aórtica importante são incapazes de aumentar o débito cardíaco, devido à obstrução fixa da via de saída, sendo assim suscetíveis a eventos cardiovasculares, como insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio tipo 2. Apesar disso, 29,2% persistiram em tratamento clínico medicamentoso devido à escolha do paciente e do médico assistente. Pacientes do grupo clínico apresentavam uma tendência a serem mais idosos, porém sem outras diferenças estatisticamente significantes relacionadas às características basais. É importante salientar que tais pacientes foram acompanhados em um hospital terciário do sistema público de saúde brasileiro, no qual o TAVR não era uma opção terapêutica disponível no momento, justificando assim a alta taxa de tratamento conservador e os poucos casos de TAVR.

Limitações

O estudo atual sofre das limitações inerentes ao seu desenho. Um ponto importante é o tamanho da série que, apesar de relativamente pequena, até o presente momento é a maior série de casos de síndrome de Heyde da América Latina. Apesar disso, estamos sujeitos a erro tipo II para assegurar que o tratamento intervencionista não seja suficiente para a redução de eventos/novos sangramentos. Além disso, foi necessário longo tempo de inclusão, por se tratar de doença rara; todavia, a análise em relação ao tempo de inclusão não mostrou diferenças significativas. Outra limitação é o fato de que alguns aspectos, como fragilidade, pressão sistólica de artéria pulmonar, não puderam ser avaliados, devido às características do estudo, assim como não houve a avaliação da deficiência do vWF. Além disso, pacientes incluídos nos

Artigo Original

últimos anos tiveram menor seguimento, o que pode impactar a análise de sobrevida em longo prazo, apesar do ajuste estatístico pelo tempo de seguimento.

Conclusão

Em nossa coorte, pacientes com síndrome de Heyde tiveram alta taxa de sangramento com necessidade de transfusão sanguínea na admissão, sugerindo ser uma doença grave e com risco elevado de mortalidade. Não encontramos diferenças entre os grupos clínico e intervenção em relação a taxas de ressangramento e mortalidade tardia. Estudos prospectivos são necessários para confirmar se a intervenção valvar reduz a taxa de novos sangramentos e se a síndrome de Heyde deveria, por si só, ser indicativa de intervenção valvar. Entretanto, a raridade dessa entidade dificulta a realização de tais trabalhos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rosa VEE, Fernandes JRC, Santis A, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F; Obtenção

de dados: Rosa VEE, Fernandes JRC, Santis A, Spina GS, Paixão MR, Pires JT, Bettega M, Accorsi TAD, Sampaio RO, Tarasoutchi F; Análise e interpretação dos dados: Rosa VEE, Ribeiro HB, Tarasoutchi F; Análise estatística: Rosa VEE, Ribeiro HB; Redação do manuscrito: Rosa VEE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rosa VEE, Ribeiro HB, Fernandes JRC, Santis A, Spina GS, Paixão MR, Pires JT, Bettega M, Accorsi TAD, Sampaio RO, Tarasoutchi F.

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.

Referências

1. Heyde E. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 1958;259:196.
2. Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, Lonn EM, Morgan DG. Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von willebrand syndrome. *Transf Med Rev*. 2003;17(4):272-86.
3. Morishima A, Marui A, Shimamoto T, Saji Y, Tambara K, Nishina T, Komeda M. Successful aortic valve replacement for heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):287-8.
4. Islam S, Cevik C, Islam E, Attaya H, Nugent K. Heyde's syndrome: A critical review of the literature. *J Heart Valve Dis*. 2011;20(4):366-75.
5. Godino C, Laurretta L, Pavon AG, Mangieri A, Viani G, Chieffo A, et al. Heyde's syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):687-9.
6. Loscalzo J. From clinical observation to mechanism—heyde's syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1954-6.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eu Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.
9. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AldO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias: Abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Suppl):1-34.
10. Tarasoutchi F, Montera M, Grinberg M, Barbosa M, Piñeiro D, Sánchez C, Barbosa M. Diretriz brasileira de valvopatias-sbc 2011/i diretriz interamericana de valvopatias-siac 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5 Suppl):01-67.
11. Natorska J, Mazur P, Undas A. Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies. *Thromb Res*. 2016;139:85-9.
12. Thompson JL, Schaff HV, Dearani JA, Park SJ, Sundt TM, Suri RM, et al. Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with heyde syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(1):112-6.
13. Pate GE, Mulligan A. An epidemiological study of heyde's syndrome: An association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J Heart Valve Dis*. 2004;13(5):713-6.
14. Greenstein RJ, McElhinney AJ, Reuben D, Greenstein AJ. Colonic vascular ectasias and aortic stenosis: Coincidence or causal relationship? *Am J Surg*. 1986;151(3):347-51.
15. Stern DR, Kazam J, Edwards P, Maybaum S, Bello RA, D'Alessandro DA, et al. Increased incidence of gastrointestinal bleeding following implantation of the heartmate ii lvad. *J Card Surg*. 2010;25(3):352-6.
16. Letsou GV, Shah N, Gregoric ID, Myers TJ, Delgado R, Frazier O. Gastrointestinal bleeding from arteriovenous malformations in patients supported by the jarvik 2000 axial-flow left ventricular assist device. *Heart Lung Transpl*. 2005;24(1):105-9.
17. Nishimura T, Tatsumi E, Takaichi S, Taenaka Y, Wakisaka Y, Nakatani T, et al. Morphologic changes of the aortic wall due to reduced systemic pulse pressure in prolonged non pulsatile left heart bypass. *ASAIO J*. 1997;43(5):M691-5.
18. Ledingham D. Heyde's syndrome: Exploring the link between aortic stenosis and an acquired bleeding disorder. *BMJ case reports*. 2013;2013:bcr2013009306.
19. Spangenberg T, Budde U, Schewel D, Frerker C, Thielsen T, Kuck K-H, Schäfer U. Treatment of acquired von willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2015;8(5):692-700.
20. Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (giads): A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):474-83.
21. King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 1987;44(5): 514-6.



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

Os Pacientes com Síndrome de Heyde Deveriam Sofrer Intervenção Valvar Precoce?

Should Patients with Heyde's Syndrome Undergo Early Valve Intervention?

Marcelo Dantas Tavares de Melo,¹ Jose Luiz Barros Pena,² Jorge de Oliveira Júnior,³ Vera Maria Cury Salemi³

Universidade Federal da Paraíba,¹ João Pessoa, PB – Brasil

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,³ São Paulo – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Síndrome de Heyde: Estratégias Terapêuticas e Seguimento de Longo Prazo

O perfil epidemiológico do paciente com estenose aórtica vem mudando com o envelhecimento da população, caracterizando-se por aumento das comorbidades associadas.¹ Graças à revolução do tratamento valvar aórtico percutâneo, muitos pacientes que antes teriam uma sobrevida e uma qualidade de vida limitada, vêm se beneficiando da possibilidade de um tratamento curativo. Por outro lado, os desafios clínicos que surgem nessa população reforçam não somente a relevância consolidada do *heart team*, mas também de outras especialidades como oncologia e hematologia.

O interessante estudo publicado na atual edição reforça a importância da associação entre a síndrome de Heyde e estenose aórtica, com aumento de sangramento nessa população. Porém é importante realçar nesse contexto as comorbidades frequentemente associadas e que podem contribuir para eventuais hemorragias digestivas, tais como a associação entre estenose aórtica com neoplasia, pois ambas compartilham os mesmos fatores de risco, em particular, a neoplasia de cólon.² Esta apresenta-se com os sinais clínicos cardinais: anemia e a hemorragia digestiva baixa. Nesse contexto, é mandatória a exclusão de neoplasia, mesmo na suspeita de Síndrome de Heyde. Ainda podemos descrever outras comorbidades frequentemente associadas³ que agregam risco de sangramento pela terapêutica utilizada, como a doença arterial coronária que, habitualmente, utiliza a antiagregação plaquetária, ou a dupla antiagregação após a realização de intervenção coronariana percutânea com stent eluído em droga. Outro exemplo é a prevalência aumentada de fibrilação atrial.⁴ Nesse cenário, quando a Síndrome de Heyde está presente, ocorre uma maximização intrínseca de sangramento uma vez que se utiliza a anticoagulação. Outra condição clínica que vem crescendo na população idosa é a amiloidose cardíaca, principalmente por transtiretina. A associação com a estenose aórtica grave é mais comum do que se imaginava, variando entre 12 e 16%.^{5,6}

Assim como a estenose aórtica, a sua prevalência é maior na população idosa; a fibra amiloide atua diretamente na cascata da coagulação, favorecendo o surgimento de eventos hemorrágicos espontâneos.⁷ Por último, não relacionado com aumento de sangramento, mas com o impacto que isso possa ocasionar, a fragilidade do paciente com estenose aórtica.⁸ Um paciente com estenose aórtica grave e considerado frágil, tem uma menor reserva orgânica para suportar um eventual sangramento grave. Sabe-se que a necessidade de transfusão sanguínea impacta negativamente na morbidade e mortalidade dessa população.⁹

O trabalho de Rosa et al.¹⁰ reforça a importância de uma associação negligenciada e com uma elevada taxa de sangramento grave e necessidade de transfusão na admissão, com risco elevado de mortalidade. A recomendação atual para realização de rastreio com colonoscopia de câncer colorretal reduziu para 45 anos segundo a *U.S. Preventive Services Task Force*. Além disso, no nosso meio, o acesso a procedimentos endoscópicos não é massivamente disponível para grande parte da população o que agrega um risco aumentado, uma vez que os diagnósticos de angiodisplasia e de neoplasia do trato digestivos não são rotineiramente feitos. O questionamento do artigo é válido por vários aspectos: reforça a importância de pesquisar ativamente a presença de angiodisplasia nessa população e, com isso, justifica um novo olhar sobre as indicações habituais de intervenção na estenose aórtica. Outro ponto de ponderação é o uso criterioso da antiagregação plaquetária nessa população. Outro aspecto interessante levantado nesse estudo é a indicação de intervenção valvar nesses pacientes, independentemente da presença de sintomas ou complicadores, mas, isso ainda é controverso. Por último, diante da singular fragilidade clínica de um paciente com estenose aórtica grave, é sempre importante o seu encaminhamento para centros de referências que se tenham acesso à multiespecialidade e à tomada de decisão mais assertiva.

Palavras-chave

Estenose da Valva Aórtica; Hemorragia Gastrointestinal/complicações; Intervenção Coronária Percutânea; Comorbidades; Mortalidade.

Correspondência: Vera Maria Cury Salemi •

Av. Jandira, 185 ap 41B. CEP 04080-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: verasalemi@uol.com.br, verasalemi@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210734>

Referências

1. Stefanini GG, Stortecky S, Meier B, Windecker S, Wenaweser P. Severe aortic stenosis and coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2013 Sep 10;9 Suppl:S63-8.
2. Frattini S, Troise G, Fucci C, Pressman GS, Faggiano P. Aortic valve stenosis and cancer: a common and complex association. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021 Apr;19(4):289-299.
3. Pepe M, Larosa C, Rosa I, Biondi-Zoccai G, Nestola PL, Di Cillo O, et al. Degenerative Severe Aortic Stenosis and Concomitant Coronary Artery Disease: What Is Changing in the Era of the "Transcatheter Revolution"? *Curr Atheroscler Rep*. 2020 May 26;22(5):17.
4. Alsidawi S, Khan S, Pislaru SV, Thaden JJ, El-Am EA, Scott CG, et al. High Prevalence of Severe Aortic Stenosis in Low-Flow State Associated With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul;14(7):e012453.
5. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jan 19;77(2):128-39.
6. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017 Oct 7;38(38):2879-87.
7. Schrutka L, Avanzini N, Seirer B, Rettl R, Dachs T, Duca F, et al. Bleeding events in patients with cardiac amyloidosis, *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.2122. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2122>.
8. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):689-700.
9. Apostolidou E, Aronow HD, Beale CE, Kolte D, Kennedy KF, Sellke FW, et al. Association Between Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jun;107(6):1791-8.
10. Rosa VEE, Ribeiro HB, Fernandes JRC, Santis A, Spina GS, Paixão MR, et al. Heyde's Syndrome: Therapeutic Strategies and Long-Term Follow-Up. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3):512-517.



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

Hipertensos Tratados e Avaliados por Telemonitoramento Residencial da Pressão Arterial. Estudo TeleMRPA

Treated Hypertensive Patients Assessed by Home Blood Pressure Telemonitoring. TeleMRPA Study

Weimar Kunz Sebba Barroso,¹ Audes Diógenes Magalhães Feitosa,² Eduardo Costa Duarte Barbosa,³ Andréa Araujo Brandão,⁴ Roberto Dischinger Miranda,^{5,6} Priscila Valverde Oliveira Vitorino,⁷ Carlos Alberto Machado,⁸ Antônio Almeida Braga,⁹ Lúcio Paulo de Souza Ribeiro,¹⁰ Marco Antonio Mota-Gomes¹⁰

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

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - Universidade Federal de Pernambuco - Clínica Médica,² Recife, PE - Brasil

Instituto de Cardiologia - Laboratório de Investigação Clínica (LIC),³ Porto Alegre, RS - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Seção Cardiovascular, Disciplina de Geriatria e Gerontologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁶ São Paulo, SP - Brasil

Escola de Ciências Sociais e da Saúde - Pontifícia Universidade Católica de Goiás,⁷ Goiânia, GO - Brasil

Estratégia de Saúde da Família - Secretaria Municipal de Saúde Campos do Jordão,⁸ Campos do Jordão, SP - Brasil

Procapes / MCor,⁹ Recife, PE - Brasil

Centro Universitário CESMAC - Hospital do Coração,¹⁰ Maceió, AL - Brasil

Resumo

Fundamento: Hipertensos tratados avaliados apenas com a medida casual da pressão arterial (PA) podem estar sujeitos a decisões equivocadas.

Objetivos: Avaliar o comportamento da PA pela medida casual e residencial (MRPA), o comportamento das classes de anti-hipertensivos e as prevalências de hipertensão do avental branco (HABNC) e mascarada não-controladas (HMNC).

Métodos: Estudo transversal que avaliou pacientes pela plataforma TeleMRPA entre 2017 e 2019. Foram excluídos aqueles sem medicamentos, com 3 ou mais, em uso de espironolactona e alfa-2 agonistas. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), número de medidas válidas da PA, médias da PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) pela medida casual e MRPA, e as classes de anti-hipertensivos. Utilizados os testes *t* pareado e não pareado e qui-quadrado. Adotado nível de significância de 5%.

Resultados: Seleccionados 22.446 pacientes, dos quais 6.731 preencheram os critérios, sendo 61,3% do sexo feminino, com idade média de 57,8 ($\pm 12,6$) anos e IMC médio de 29,0 ($\pm 5,1$) kg/m². Os valores médios de PAS e PAD foram 6,6 mmHg ($p < 0,001$) e 4,4 mmHg ($p < 0,001$) maiores na medida casual que na MRPA. As taxas de controle da PA foram de 57,0% pela medida casual e 61,3% pela MRPA ($p < 0,001$), com prevalência de HABNC e HMNC de 15,4% e 11,1%, respectivamente. O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona ocorreu em 74,6% das vezes e 54,8% estavam em monoterapia.

Conclusões: O uso da MRPA deve ser considerado no acompanhamento de hipertensos tratados em virtude das elevadas prevalências de HABNC e HMNC. Os anti-hipertensivos tiveram comportamentos distintos nas medidas domiciliares.

Palavras-chave: Hipertensão; Anti-Hipertensivos; Pressão Arterial; Monitoração Pressão Arterial Residência; TeleMRPA; Hipertensão do Jaleco Branco; Prevalência.

Abstract

Background: Hypertensive patients undergoing treatment and assessed only by casual blood pressure (BP) measurement may be subject to mistaken decisions.

Objective: To assess BP behavior by measuring its levels at the office (casual) and at home (HBPM), the behavior of different classes of antihypertensive drugs, and the prevalence of uncontrolled white-coat hypertension (UCWCH) and uncontrolled masked hypertension (UCMH).

Correspondência: Weimar Kunz Sebba Barroso •

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial - Hospital das Clínicas - Av. Universitária. CEP 74605-220, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: sebbabarroso@gmail.com

Artigo recebido em 29/01/2020, revisado em 19/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200073>

Artigo Original

Methods: Cross-sectional study assessing patients who underwent BP monitoring in the TeleMRPA platform between 2017 and 2019. The exclusion criteria were: use of no antihypertensive drug; combined use of 3 or more antihypertensive drugs; and use of spironolactone and alpha-2 agonist. The variables analyzed were: age, sex, body mass index (BMI), number of valid BP measurements, means of systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) obtained from HBPM and casual measurement, and the classes of antihypertensive drugs. Paired and unpaired t tests, as well as chi-square test, were used. The 5% significance level was adopted.

Results: This study selected 22 446 patients, 6731 of whom met the inclusion criteria [61.3%, female sex; mean age, 57.8 ($\pm$ 12.6) years; mean BMI, 29.0 ($\pm$ 5.1) kg/m²]. Mean SBP and DBP were 6.6 mm Hg (p <0.001) and 4.4 mm Hg (p <0.001) higher in casual measurement than in HBPM. The rates of BP control were 57.0% in casual measurement and 61.3% in HBPM (p <0.001), and the prevalence of UCWCH and UCMH was 15.4% and 11.1%, respectively. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade was observed in 74.6% of the patients, and 54.8% were on single-drug therapy.

Conclusions: HBPM should be considered for the follow-up of treated hypertensive patients because of the high prevalence of UCWCH and UCMH. Antihypertensive drugs behaved differently in HBPM.

Keywords: Hypertension; Antihypertensive Agents; Blood Pressure; Study Blood Pressure Monitoring Home; TeleMRPA; Prevalence.

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

Introdução

A medida casual da pressão arterial (PA) em pacientes hipertensos, seja para diagnóstico ou avaliação do controle, apresenta fragilidades importantes e pode levar a equívocos de interpretação.^{1,2}

Por outro lado, o tratamento farmacológico da hipertensão arterial (HAS) e a consequente redução das cifras pressóricas são capazes de diminuir de forma significativa a incidência dos principais desfechos cardiovasculares.^{3,4} Apesar desse conhecimento, a grande maioria dos dados epidemiológicos relativos à prevalência de HAS em nosso país deriva de questionários epidemiológicos, como a Pesquisa Nacional de Saúde (21,4%)⁵ e o VIGITEL (24,7%),⁶ sendo os dados relativos ao controle, em quase sua totalidade, obtidos a partir da medida casual.⁷

Portanto, é importante que a avaliação da eficácia dos anti-hipertensivos e do controle adequado da PA em pacientes tratados seja feita por métodos com maior acurácia que a medida casual, podendo-se utilizar para essa finalidade a monitorização ambulatorial (MAPA) ou residencial da pressão arterial (MRPA).⁸⁻¹⁰

Este é o primeiro estudo em um grande número de hipertensos tratados com diferentes classes de anti-hipertensivos e avaliados por método de MAPA e telemedicina com o objetivo de investigar se os valores no consultório e no domicílio apresentam diferenças, se as diferentes classes de anti-hipertensivos têm comportamentos distintos quando avaliadas no domicílio do paciente e quais as prevalências de hipertensão do avental branco não controlada (HABNC) e de hipertensão mascarada não controlada (HMNC).

Métodos

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás sob o número CAEE 99691018.7.0000.5078, tendo sido aprovado.

Estudo transversal, que avaliou pacientes que realizaram exames na plataforma TeleMRPA (www.telemrpa.com) de maio de 2017 a setembro de 2019. A plataforma foi desenvolvida como ferramenta de laudo a distância por telemonitoramento

com características que permitem a análise e o filtro do banco de dados de acordo com as perguntas científicas que se pretendem investigar. O algoritmo matemático utilizado possibilita a análise com proteção dos dados pessoais do paciente, assim como das clínicas ou unidades de saúde, seja para a interpretação do exame, seja para a construção de projetos de pesquisa. Por não se tratar de um software e sim de uma plataforma acessível em qualquer terminal de computador, tablet ou smartphone, a inserção dos dados relativos à medida da PA pode ser feita de forma remota e simplificada.

Foram incluídos neste estudo pacientes com idade mínima de 18 anos, em uso de fármacos anti-hipertensivos e que apresentavam como estratégia de tratamento monoterapia ou combinação com duas classes distintas. Foram excluídos pacientes que não utilizavam anti-hipertensivos, em uso de combinação de três ou mais anti-hipertensivos e ainda aqueles que utilizavam espironolactona e alfa-2 agonista como monoterapia (Figura 1).

Foram utilizados os seguintes dados da plataforma TeleMRPA: sexo (masculino/feminino); idade (em anos calculada a partir da data de nascimento); índice de massa corporal (IMC); número de medidas válidas da MRPA; PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) obtidas pela MRPA e de forma casual; e classe dos medicamentos utilizados.

Para o cálculo do IMC, foram utilizados o peso e a altura aferidos e a fórmula de Quetelet.¹¹ Para a medida da MRPA, o aparelho foi disponibilizado para o paciente, que foi orientado sobre manuseio e técnica adequados para a medida da PA no dia da entrega do mesmo.³ Ainda nesse primeiro dia, foram realizadas duas medidas no ambiente da clínica/consultório e, nos quatro dias subsequentes, o paciente (e/ou cuidador/acompanhante) realizou as medidas em seu domicílio conforme o protocolo. Considerou-se como medida casual a média das duas medidas do primeiro dia e como medida domiciliar a média das 24 medidas do segundo ao quinto dia (Figura 2).^{12,13}

Foram utilizados aparelhos automáticos validados das marcas Omron, Geratherm e Microlife.

Os dados foram exportados da plataforma TeleMRPA para o excel. Todas as classes de medicamentos descritas na plataforma foram revisadas e codificadas por duas equipes de trabalho. Em seguida, os bancos de dados foram cruzados

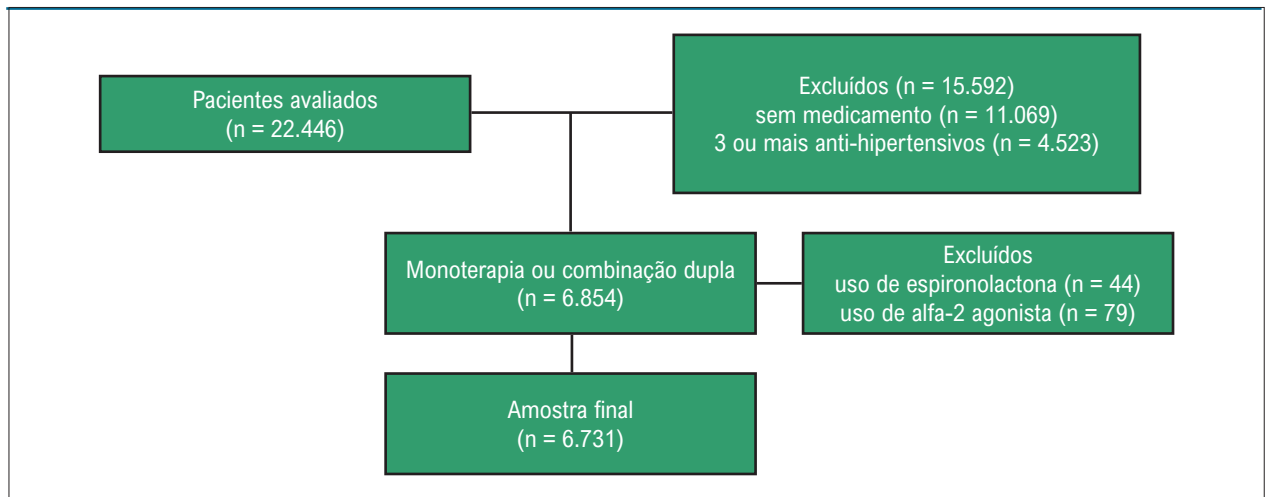


Figura 1 – Fluxograma de seleção da amostra do estudo. Fonte: os autores.

1º dia Clínica	MRPA	2º dia Casa	3º dia Casa	4º dia Casa	5º dia Casa
Qualquer horário ***/**	Manhã Antes do café da manhã	***/**	***/**	***/**	***/**
		***/**	***/**	***/**	***/**
		***/**	***/**	***/**	***/**
	Noite Antes do jantar ou 2 horas após	***/**	***/**	***/**	***/**
		***/**	***/**	***/**	***/**
		***/**	***/**	***/**	***/**

Figura 2 – Protocolo de monitorização residencial de pressão arterial (MRPA) de acordo com a diretriz brasileira (***/**: medição da pressão arterial).^{8,9}

para identificação de discrepâncias que, quando identificadas, foram revisadas com toda a equipe e a coordenação.

Análise estatística

Para a análise dos dados foi utilizado o *software Stata*, versão 14.0. Foi empregada estatística descritiva com utilização de médias e desvio-padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal e de frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da distribuição de dados das variáveis. A comparação entre os valores de PA obtidos por meio da MRPA e da medida casual foi realizada com o teste *t* pareado. Para a comparação dos valores de PA de acordo com o medicamento, foi utilizado o teste *t* não pareado. Para comparações entre os pacientes que atingiram e não atingiram as metas segundo a medida casual e a MRPA, foi utilizado o teste qui-quadrado. Para todas as análises, foi adotado um nível de significância de 5%.

Resultados

Foram avaliados 6.731 pacientes, 61,3% do sexo feminino, com idade média de 57,8 ($\pm 12,6$) anos e IMC médio de 29,0 ($\pm 5,1$) kg/m². Os valores da PA casual foram maiores

que os do domicílio e esse comportamento se repetiu com o uso de monoterapia ou combinação de fármacos, bem como com todas as classes de medicamentos (Tabela 1). O número médio de medidas válidas/exame foi de 23,5 ($\pm 1,6$). As diferenças nos valores médios da PAS e PAD foram de 6,6 mmHg ($p < 0,001$) e 4,4 mmHg ($p < 0,001$), respectivamente. Essas diferenças caracterizam o efeito do avental branco e se mantiveram com significância estatística em todas as estratégias de tratamento.

Em relação às preferências de estratégia medicamentosa, 54,8% dos pacientes estavam em uso de monoterapia e 45,2%, de combinações duplas. O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) foi a opção mais frequente, sendo que 58,7% dos pacientes estavam em uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e 15,9%, de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (Tabela 1).

Quando avaliamos o controle da PA de acordo com as metas 'menor que 140 mmHg e 90 mmHg' para a medida casual e 'menor que 135 mmHg e 85 mmHg' para a MRPA, conforme diretrizes vigentes,^{3,4} encontramos taxas de 57,0% e 61,3%, respectivamente ($p < 0,001$). A prevalência de HABNC foi 15,4% e de HMNC, 11,1% (Tabela 2).

Tabela 1 – Descrição da pressão arterial da amostra segundo a utilização de medicamento e comparação entre a pressão arterial pela medida casual e pela monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) total e segundo a estratégia medicamentosa, n= 6.731

Variável	n	%	MRPA	Casual	p
Total					
PAS	6.731	100	126,2 ± 15,3	132,8 ± 19,6	<0,001
PAD			79,6 ± 9,7	84,0 ± 11,6	<0,001
BRA					
PAS	2.254	33,5	127,1 ± 15,2	133,5 ± 19,2	<0,001
PAD			80,4 ± 9,6	84,9 ± 11,6	<0,001
IECA					
PAS	595	8,8	124,7 ± 14,2	130,2 ± 18,1	<0,001
PAD			79,3 ± 9,0	83,0 ± 10,5	<0,001
ACC					
PAS	196	2,9	127,2 ± 13,1	134,0 ± 17,4	<0,001
PAD			80,2 ± 9,5	84,4 ± 11,2	<0,001
Diurético					
PAS	173	2,6	123,1 ± 13,8	132,2 ± 19,1	<0,001
PAD			79,1 ± 9,3	85,5 ± 10,6	<0,001
Betabloqueador					
PAS	474	7,0	123,2 ± 15,2	130,6 ± 19,4	<0,001
PAD			77,7 ± 10,0	82,4 ± 11,2	<0,001
BRA + ACC					
PAS	683	10,1	127,1 ± 14,6	133,6 ± 19,1	<0,001
PAD			79,0 ± 9,7	83,2 ± 11,8	<0,001
IECA + ACC					
PAS	332	4,9	126,2 ± 12,6	132,4 ± 16,3	<0,001
PAD			79,9 ± 8,9	83,8 ± 10,4	<0,001
BRA + diurético					
PAS	1.015	15,1	125,2 ± 16,2	132,8 ± 21,1	<0,001
PAD			79,6 ± 9,6	84,5 ± 12,1	<0,001
IECA + diurético					
PAS	151	2,2	124,6 ± 15,8	132,7 ± 20,0	<0,001
PAD			78,8 ± 9,5	84,0 ± 11,1	<0,001
Betabloqueador + IECA					
PAS	134	2,1	127,6 ± 17,1	133,9 ± 21,9	<0,001
PAD			79,0 ± 10,4	82,4 ± 13,2	<0,001
Betabloqueador + BRA					
PAS	475	7,1	129,5 ± 18,0	135,5 ± 22,3	<0,001
PAD			79,1 ± 10,6	83,0 ± 12,7	<0,001
Betabloqueador + diurético					
PAS	137	2,0	122,0 ± 14,9	130,9 ± 21,0	<0,001
PAD			78,1 ± 8,3	84,0 ± 11,3	<0,001
Betabloqueador + ACC					
PAS	65	1,0	125,5 ± 16,4	131,9 ± 21,6	<0,001
PAD			77,4 ± 10,7	82,1 ± 12,1	<0,001
ACC + diurético					
PAS	45	0,7	130,8 ± 14,6	137,1 ± 18,6	<0,001
PAD			81,7 ± 11,0	86,3 ± 13,1	<0,001

Teste t pareado. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ACC: antagonista de canal de cálcio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Fonte: os autores.

Tabela 2 – Controle da pressão arterial avaliada pela medida casual (<140 e <90 mmHg) e pela monitorização residencial da pressão arterial (MRPA: <135 e <85 mmHg), n= 6.731

	Meta pela medida casual		Total	
	<140 e <90mmHg	≥ 140 e/ou ≥ 90 mmHg		
Meta pela MRPA				
<135 e <85 mmHg	3.093 (45,9%)	1.034 (15,4%)*	4.127 (61,3%)	p< 0,001
≥135 e/ou ≥85 mmHg	744,9 (11,1%)†	1.860 (27,6%)	2.604 (38,7%)	
Total	3.837 (57,0%)	2.894 (43,0%)	6.731 (100,0%)	

Qui quadrado. *hipertensão do avental branco não controlada, †hipertensão mascarada não controlada. Fonte: os autores

As comparações entre as diferentes classes de anti-hipertensivos são mostradas na Tabela 3 (somente monoterapia) e na Tabela 4 (somente combinações duplas) para a medida da PA pela MRPA.

Discussão

O presente estudo contribui com a análise na prática clínica de número expressivo de pacientes hipertensos tratados com medicamentos, avaliados pela medida casual da PA e pela MRPA. Os achados confirmam que menores médias de PA são observadas na MRPA, independentemente do uso de monoterapia ou combinação de fármacos, bem como das classes de anti-hipertensivos prescritas. Observaram-se alta taxa de controle da PA, maior com a MRPA, e prevalências relevantes de HABNC e HMNC, o que tem implicações prognósticas potenciais e reforça a necessidade do uso da medida da PA fora do consultório como parâmetro para adequada abordagem e seguimento do paciente hipertenso.

Em relação às características da amostra estudada, é importante ressaltar que se trata de uma população com idade média próxima a 60 anos e IMC aumentado, aspectos relevantes em virtude de serem fatores que tornam o tratamento da HAS e o seu controle mais difíceis.¹⁴⁻¹⁶

Outro ponto importante é que, apesar de as últimas diretrizes nacionais e internacionais recomendarem a combinação de fármacos como uma estratégia preferencial para a maioria dos pacientes hipertensos, ainda observamos que 54,8% de nossa amostra estava em uso de monoterapia.^{3,4,17,18} Na análise das classes de medicamentos utilizadas fica nítida a preferência pela estratégia de bloquear o SRAA, que aconteceu em 74,6% dos pacientes, sendo que a frequência de uso dos BRA foi 3,7 vezes maior que a dos IECA. Outras classes de anti-hipertensivos tiveram uma frequência baixa de uso em monoterapia. As combinações de BRA ou IECA com diuréticos (DIUR) ou antagonistas de canal de cálcio (ACC) foram preferidas, o que está bem alinhado com as recomendações atuais.^{19,20}

Os valores de PAS e PAD apresentaram-se sempre mais altos e com significância estatística nas medidas no consultório comparadas às domiciliares, independentemente da classe de anti-hipertensivos e da estratégia de monoterapia ou combinação. Em média, as diferenças foram de 6,6 mmHg para PAS (p<0,001) e de 4,4 mmHg para a PAD (p<0,001)

e se repetiram com maior ou menor intensidade em todas as medicações utilizadas. Esse achado remete à necessidade de considerarmos o cenário de HABNC como um fenótipo frequente em pacientes tratados e que, quando presente, pode induzir à utilização de medicamentos em quantidade ou doses maiores que o necessário quando avaliamos os hipertensos tratados apenas com base nas medidas de consultório.^{2,8,9,21} Em nossa amostra, a prevalência de HABNC foi 15,4% e a de HMNC, 11,1%, significando erro da interpretação de controle adequado com a estratégia terapêutica de 26,5%.

A HABNC torna-se ainda mais relevante se considerarmos que, sob o olhar da MRPA, temos mais pacientes na meta do que quando avaliados pela medida casual (61,3% vs 57%, p<0,001), novamente reforçando a tese de que, com as medidas domiciliares, poderemos fazer ajustes mais adequados ao comportamento da PA no dia a dia do paciente. Vale considerar ainda que, diferentemente do que se imaginava, a HABNC pode ser encontrada tanto quando temos elevações do componente sistólico quanto diastólico pela medida casual, e em todas as faixas etárias.²¹ Outro fenótipo a ser considerado é o da HMNC, que ainda é uma das grandes dúvidas no cenário do tratamento da HAS: como lidar com pacientes com a PA controlada no consultório e elevada nas medidas domiciliares e quais seriam as metas pela MRPA?²²

Nas comparações das classes de anti-hipertensivos, encontramos diferenças significativas no que tange à redução dos valores pressóricos. Entretanto, devemos considerar como fator limitante o fato de que, como este estudo não foi randomizado para esse tipo de comparação em relação às classes, às doses utilizadas e às características dos pacientes, essas diferenças devem ser analisadas com cautela. Esses achados são coincidentes com os de outras publicações, principalmente metanálises de estudos randomizados, que já haviam descrito diferenças em termos de potência dependentes das doses utilizadas e indicações, porém através da análise de medida casual da PA.²³⁻²⁵ No presente estudo, as diferentes classes de anti-hipertensivos parecem apresentar potências distintas, quando avaliadas pela MRPA, o que reforça a necessidade de individualização do paciente na escolha da melhor estratégia para o tratamento.

A nosso ver, o aspecto relevante é a maior prevalência do uso dos BRA como estratégia de bloqueio do SRAA e sua combinação com ACC e DIUR. É possível que a preferência

Tabela 3 – Valores de significância (p) referentes às comparações das pressões arteriais sistólica e diastólica obtidas pela MRPA, segundo diferentes classes de anti-hipertensivos em monoterapia, n= 6.731

Medicamentos				
Medicamento (comparações PAS)	IECA	ACC	DIUR	BB
BRA	<0,01	0,987	<0,001	<0,001
IECA	-	0,035	0,060	0,095
ACC	-	-	<0,001	0,002
DIUR	-	-	-	0,630
BB	-	-	-	-
Medicamento (comparações PAD)	IECA	ACC	DIUR	BB
BRA	0,009	0,737	<0,001	<0,001
IECA	-	0,231	0,115	0,005
ACC	-	-	0,028	0,002
DIUR	-	-	-	0,557

Teste t não pareado. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ACC: antagonista de canal de cálcio; BB: betabloqueador; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Fonte: os autores.

Tabela 4 – Valores de significância (p) referentes à comparação das pressões arteriais sistólica e diastólica obtidas pela MRPA segundo diferentes combinações de dois fármacos anti-hipertensivos, n= 6.731

Combinação dupla de medicamentos								
Comparação PAS	IECA com ACC	BRA com DIUR	IECA com DIUR	BB com IECA	BB com BRA	BB com DIUR	BB com ACC	ACC com DIUR
BRA com ACC	0,358	0,018	0,070	0,713	0,012	<0,001	0,419	0,099
IECA com ACC	-	0,317	0,239	0,332	0,004	0,001	0,696	0,023
BRA com DIUR	-	-	0,671	0,117	<0,001	0,026	0,894	0,024
IECA com DIUR	-	-	-	0,132	0,003	0,144	0,714	0,021
BB com IECA	-	-	-	-	0,276	0,004	0,417	0,263
BB com BRA	-	-	-	-	-	<0,001	0,093	0,641
BB com DIUR	-	-	-	-	-	-	0,129	<0,001
BB com ACC	-	-	-	-	-	-	-	0,087
Comparação PAD	IECA com ACC	BRA com DIUR	IECA com DIUR	BB com IECA	BB com BRA	BB com DIUR	BB com ACC	ACC com DIUR
BRA com ACC	0,133	0,195	0,800	0,995	0,842	0,270	0,204	0,077
IECA com ACC	-	0,581	0,190	0,319	0,243	0,030	0,040	0,239
BRA com DIUR	-	-	0,317	0,485	0,366	0,065	0,072	0,166
IECA com DIUR	-	-	-	0,856	0,725	0,475	0,343	0,087
BB com IECA	-	-	-	-	0,903	0,397	0,313	0,145
BB com BRA	-	-	-	-	-	0,264	0,216	0,125
BB com DIUR	-	-	-	-	-	-	0,644	0,020
BB com ACC	-	-	-	-	-	-	-	0,043

Teste t não pareado. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ACC: antagonista de canal de cálcio; BB: betabloqueador; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Fonte: os autores.

pelo bloqueio do SRAA como estratégia de tratamento da HAS tenha respaldo na literatura que demonstra evidências de redução expressiva da PA, proteção cardiovascular e baixa incidência de efeitos colaterais com essa classe de fármacos, seja em monoterapia seja em combinação.^{26,27}

Conclusões

Em hipertensos tratados, a análise do controle adequado da PA deveria ser baseada não somente nos valores do consultório como também nas medidas domiciliares.

As diferentes classes de anti-hipertensivos apresentaram comportamentos distintos em relação à redução da PA mesmo quando avaliadas com a MRPA e esse achado deve ser mais bem investigado com estudos randomizados prospectivos.

A elevada prevalência de HABNC e HMNC sugere que, quando a decisão terapêutica é baseada apenas nas medidas obtidas em consultório, podemos adotar condutas inadequadas, o que tem potencial impacto na abordagem e no seguimento dos pacientes hipertensos.

Coinvestigadores nacionais

Adriana Camargo Oliveira (Goiânia, GO), Adriana Siqueira S. Menezes (Recife, PE), Ana Paula Nana P Martingo (Sorocaba, SP), Anderson da Costa Armstrong (Petrolina, PE), Anderson Daniel C. Rodrigues (São José dos Campos, SP), Andrea Garcez R. Dias (Rio de Janeiro, RJ), André K. Vidigal de Vasconcellos (Caruaru, PE), Ângela Maria F. Lima (Gravataí, RS), Annelise Machado Gomes de Paiva (Maceió, AL), Anselmo Honorato S. Souza (Goiânia, GO), Antônio Almeida Braga (Recife, PE), Anyotan Cruz Nascimento (Americana, SP), Aristeu Haroldo K. Mizuta (São José dos Campos, SP), Breno Contijo de Camargos (Taguatinga, DF), Bruno Alencar Fonseca (Belo Horizonte, MG), Bruno Augusto A. Nogueira (São José dos Campos, SP), Bruno Daniel Ferrari (Assis, SP), Bruno José P. Coutinho (Carpina, PE), Carlos Alberto Machado (Campos do Jordão, SP), Carlo Bonasso (São Paulo, SP), Carlo Bonasso Filho (São Paulo, SP), Carlos Filinto de Almeida (Campo Grande, MS), Carolina Paes B. Saturnino Braga (Rio de Janeiro, RJ), César Lourenço Nezello (Lagoa Vermelha, RS), Claudinelli Alvarenga Aguilar (Goiânia, GO), Cristiane Bueno de Souza (Campos do Jordão, SP), Daniella Rosano Gregorini (Jundiaí, SP), Danielle Batista Leite (Fernando Figueira, PE), Eduardo Azevedo Junior (Cabo Frio, RJ), Eduardo Siqueira (Mogi das Cruzes, SP), Eduardo Zen (Curitiba, PR), Elder Gil Alves da Cruz (Salgueiro, PE), Eliel Barreto César (Americana, SP), Erika Maria Gonçalves Campana (São Gonçalo, RJ), Esther G.D. Lima de Barros Carvalho (Guarabira, PB), Euler Manenti (Porto Alegre, RS), Fabiano de Souza Ramos (Nova Iguaçu, RJ), Fábio Argenta (Cuiabá, MT), Fábio Serra Silveira (Aracaju, SE), Fernando Alfredo Fonseca (Petrópolis, RJ), Fernando Pivatto (Porto Alegre, RS), Flávia Karina S. Oliveira (São José dos Campos, SP), Flávio Henrique A. Pires Vêras (Mossoró, RN), Francisco Deoclécio Pinheiro (Itapipoca, CE), Giovanni Alves Saraiva (Olinda, PE), Guilherme Hinestrosa (São Paulo, SP), Gustavo A.C.S. Barros (Recife, PE), Gustavo Costa Motta (Santa Maria, RS), Hiran de Paula (Itabaiana, SE), Humberto Graner Moreira (Goiânia, GO), Idália de Sousa Andrade (São Paulo, SP), Ivaldo Calado (Recife, PE), Jadir Francisco Fusturath Jr (Porto Velho, RO), Joaquim Carlos P. Sales (Ribeirão Preto, SP), João Felix Morais Filho (Natal, RN), João Francisco M. Pacheco (Belém, PA), João Henrique R. Ferreira (Gama, DF), Jonathan Scapin Zagatti (Jales, SP), José Roberto B. Leal Filho (Caruaru, PE), Josafá de Oliveira Costa (Igarassu, PE), José Roberto Moya (Cuiabá, MT), José Wladimir Tambelli Pires (Itapetinga, SP), Josiedson Pontes de Farias (Caruaru, PE), Leonardo da Costa Velasco (Campos dos Goytacazes,

RJ), Lilian Mesquita (Rio de Janeiro, RJ), Lola Santos F. Quinta (Goiânia, GO), Lorena Maia (Goiânia, GO), Luam Vieira de Almeida Diógenes (Teresina, PI), Lúcia Cristina F. Lenzi (Rio de Janeiro, RJ), Luís Fernando M. Mandrá (Americana, SP), Luiz Kencis Junior (São Paulo, SP), Luiz Fernando de Oliveira Urzeda (Goiânia, GO), Marcelo De Carli Cavalcanti (Petrolina, PE), Marcelo Júlio de Oliveira (Ribeirão Preto, SP), Marco Antônio Alves (Escada, PE), Marco Antônio C. Peralva (Juiz de Fora, MG), Maria Beatriz M.B. Rodrigues (Porto Velho, RO), Maria Christina C. Ballut (Manaus, AM), Murillo Antunes (Bragança Paulista, SP), Nelson Dinamarco (Ilhéus, BA), Nildo Magalhães (Jundiaí, SP), Otacílio Gomes de Oliveira Filho (Sete Lagoas, MG), Paulo E.F. Ortiz Júnior (Porto Alegre, RS), Paulo Meirelles (Salvador, BA), Paulo Roberto P. Sant`Ana (Nova Iguaçu, RJ), Paulo Sergio L. Soares (Vassouras, RJ), Pedro Guimarães M. Silva (Goiânia, GO), Rafael Nogueira de Macedo (Fortaleza, CE), Rafael Santos Costa (Nova Iguaçu, RJ), Reginaldo Peixoto de Melo Neto (Recife, PE), Roberto Dultra (Itabuna, BA), Robson Pierre Pacífico A. Filho (Goiânia, GO), Rodrigo Cunha (Uberaba, MG), Rogério Krakauer (Santo André, SP), Rogério M. Ruiz (São Paulo, SP), Rosa Maria Rondon (Campo Grande, MS), Tássia Tâmara Silva Feitosa (Recife, PE), Rui Morando (Americana, SP), Tsuneo Antônio Alberto Goto (Guarulhos, SP), Valéria Tatyane de Rezende (Goiânia, GO), Vanderlei Magalhães da Silveira (Passo Fundo, RS), Vanildo S. Guimarães Neto (Recife, PE), Victoria Alves Melo (Goiânia, GO), Vilma Helena Burlamaqui (Niterói, RJ), Wenderson Tavares dos Santos (Belo Horizonte, MG).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Brandão AA, Miranda RD, Vitorino PVO, Ribeiro LPS, Mota-Gomes MA; Obtenção de dados: Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Brandão AA, Miranda RD, Machado CA, Braga AA, Ribeiro LPS, Mota-Gomes MA; Análise e interpretação dos dados: Barroso WKS, Feitosa ADM, Vitorino PVO, Mota-Gomes MA; Análise estatística: Barroso WKS, Vitorino PVO; Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barroso WKS; Redação do manuscrito: Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Brandão AA, Miranda RD, Vitorino PVO, Machado CA, Braga AA, Mota-Gomes MA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por EMS.

Vinculação acadêmica

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

Errata

No Artigo Original “Hipertensos Tratados e Avaliados por Telemonitoramento Residencial da Pressão Arterial. Estudo TeleMRPA”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200073>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 117(3):520-527, na página 520, alterar a instituição do Dr. Roberto Dischinger Miranda de: Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP - Brasil para: Seção Cardiovascular, Disciplina de Geriatria e Gerontologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil e acrescentar para o Dr. Roberto Dischinger Miranda a instituição Hospital Israelita Albert Einstein. Com isso a instituição 7 passou a ser: Escola de Ciências Sociais e da Saúde - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO – Brasil; a instituição 8 passou a ser: Estratégia de Saúde da Família - Secretaria Municipal de Saúde Campos do Jordão, Campos do Jordão, SP – Brasil; a instituição 9 passou a ser: Procape / MCor, Recife, PE – Brasil e a instituição 10 passou a ser: Centro Universitário CESMAC - Hospital do Coração, Maceió, AL - Brasil

Referências

1. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Brandão AA, Vitorino PVO, et al. P Prevalence of masked and white-coat hypertension in pre-hypertensive and stage 1 hypertensive patients with the use of TeleMRPA. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(5):970-5.
2. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, Barroso WS, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: a home blood pressure monitoring study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(12):1745-7.
3. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):1-103.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas - Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2014 [citado 9 jan 2020]. Disponível em: <http://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigilante Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018.* Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 131 p.
7. Lopes RD, Barroso WKS, Brandão AA, Barbosa ECD, Malachias MVB, Gomes MM, et al. The First Brazilian Registry of Hypertension. *Am Heart J.* 2018 Nov;205:154-7.
8. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa WS, et al. Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study. *J Hypertens.* 2020;38(4):663-70.
9. Banegas JR, Ruilope LM, Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1509-20.
10. Stergiou GS, Kario K, Kollias A, McManus RJ, Ohkubo T, Parati G, et al. Home blood pressure monitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens.* 2018;20(7):1116-21.
11. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C and Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097-105.
12. Brandão AA, Alessi A, Feitosa AM, Machado CA, Figueiredo CEP, Amodeo C, et al. 6ª Diretrizes de monitorização ambulatorial da pressão arterial e 4ª Diretrizes de monitorização residencial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(5 suppl 1):1-29.
13. Barroso WKS. MRPA no diagnóstico e controle da hipertensão arterial. São Paulo: DDS Comunicação e Serviços Editoriais; 2019.
14. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(20):2037-114.
15. Jardim LMSSV, Jardim TV, Souza WKS, Pimenta CD, Sousa ALL, Jardim PCBV. Multiprofessional treatment of high blood pressure in very elderly patients. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(1):53-9.
16. Rezende AC, Souza LG, Jardim TV, Perillo NB, Araújo YCL. Is waist-to-height ratio the best predictive indicator of hypertension incidence? A cohort study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):281.
17. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017;35(8):1529-45.
18. Salinas AM, Coca A, Olsen MH, Sanchez RA, Sebba-Barroso WK, Kones R, et al. Clinical perspective on antihypertensive drug treatment in adults with grade 1 hypertension and low-to-moderate cardiovascular risk: an International Expert Consultation. *Curr Probl Cardiol.* 2017;42(7):198-225.
19. Póvoa R, Sebba Barroso W, Brandão AA, Jardim PCV, Barroso O, Passarelli Jr O, et al. A Brazilian position paper on antihypertensive drug combination. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(3):203-10.
20. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on Hypertension. *Lancet.* 2016;388(10060):2665-712.
21. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Blood pressure cutoffs for white-coat and masked effects in a large population undergoing home blood pressure monitoring. *Hypertens Res.* 2019;42(11):1816-23.
22. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Nadruz W. How should treated hypertensive patients with systolic blood pressure below 120 mmHg be managed? *Eur Heart J.* 2019;40(25):2089-90.
23. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195-211.
24. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(7):1321-41.
25. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD001841.
26. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin receptor blockers: pharmacology, efficacy, and safety. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(9):677-86.
27. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf.* 2015;38(1):33-54.



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

O Novo Paradigma da Mensuração da Pressão Arterial

The New Paradigm of Blood Pressure Measurement

Marcus Vinicius Bolivar Malachias^{1,2} 

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Instituto de Hipertensão Arterial - Diretoria Clínica,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Hipertensos Tratados e Avaliados por Telemonitoramento Residencial da Pressão Arterial. Estudo TeleMRPA

A hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco evitável para doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade por todas as causas em todo o mundo.^{1,2}

A precisão na mensuração da pressão arterial (PA) é essencial para o diagnóstico, a estratificação de risco e o adequado tratamento da HA. Evidências demonstram que a tradicional avaliação casual da PA no consultório médico não é, na maioria dos casos, a melhor ferramenta para o diagnóstico, assim como para a tomada de decisão clínica em indivíduos com PA elevada ou mesmo no seguimento do tratamento da HA.^{3,4}

Recentes diretrizes têm preconizado o uso mais amplo das medidas ambulatoriais e residenciais da PA na avaliação inicial de pacientes com PA elevada, assim como no acompanhamento de pacientes hipertensos.⁴⁻⁸ Medidas ambulatoriais e domiciliares da PA têm se revelado estratégias eficazes para detectar fenótipos intermediários confundidores comuns, como a hipertensão do avental branco e a hipertensão mascarada, não bem evidenciadas na medição usualmente realizada no consultório. Ademais, as monitorizações realizadas no ambiente habitual de cada indivíduo têm se correlacionado mais fortemente com o risco de desfechos clínicos maiores e lesões de órgãos-alvo.^{3,4,9,10}

Na literatura e prática médica clínica internacional, são descritas duas modalidades de avaliação da PA fora do consultório: a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), em que o equipamento é programado para realizar medidas automáticas em intervalos programados nas 24 horas; e a medição domiciliar da PA, em que cada indivíduo realiza as medidas livremente em horários determinados ou não, e os valores são registrados manualmente. No Brasil, embora realizemos a MAPA como em demais países, a medição domiciliar da PA é usualmente feita de duas maneiras distintas. Uma delas é a forma não estruturada, que denominamos de automedida da PA (AMPA), e a outra é uma forma peculiar de

registro, comum em nosso meio, que é a medida residencial da PA (MRPA), em que equipamentos semiautomáticos armazenam as medições e, segundo protocolo estabelecido em diretrizes, são capazes de emitir laudos estruturados.^{3,4}

Esta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia traz o artigo original “Hipertensos Tratados e Avaliados por Telemonitoramento Residencial da Pressão Arterial. Estudo TeleMRPA”, de Barroso et al.,¹¹ que avalia os achados de um banco de dados formado por exames realizados em diferentes localidades brasileiras e reunidos em uma plataforma central de análise a distância por telemedicina.¹¹

Embora não existam estudos comparativos entre AMPA e MRPA, estima-se que o método estruturado (MRPA) seja mais reprodutível, embora a avaliação livre (AMPA) tenha os benefícios do melhor custo e possibilidade de ser realizado habitual e frequentemente como aliado do seguimento.³ Há também diferenças sensíveis entre MRPA e MAPA. A MRPA é realizada na posição sentada e em casa, enquanto a MAPA é realizada em condições diversas, como em casa ou no trabalho, durante atividades diárias de rotina e sem um período de descanso sentado antes das medições. Além disso, na MAPA é possível analisar a PA durante o sono, informação que agrega maior valor prognóstico ao método.⁴ Valores médios da vigília, contudo, foram considerados comparáveis entre aqueles avaliados por medidas residenciais e pela MAPA.⁴ Há evidências de que valores pressóricos médios elevados em um dos dois métodos (seja na MAPA ou na MRPA) estejam associados a maior risco cardiovascular (RCV) que a normotensão evidenciada em ambos. No entanto, quando houve elevação pressórica média em ambos os métodos, o RCV foi ainda maior. Assim, os dois métodos devem ser considerados não como técnicas competitivas, mas como complementares na avaliação da PA.^{12,13}

Um estudo realizado em Ohasama, no Japão, revelou originalmente que a PA domiciliar tinha maior valor preditivo para mortalidade do que a PA casual de consultório na população geral.¹⁴ Estudos prospectivos comprovaram a superioridade das medidas residenciais sobre a PA casual na predição de RCV.¹⁴ Uma metanálise reforçou as evidências de que a PA residencial seria um melhor preditor de DCV e morte cardiovascular, permitindo uma estratificação mais precisa de RCV do que a PA casual, particularmente nos casos de hipertensão mascarada.¹⁵ Considerando os desfechos intermediários, uma metanálise mostrou que a PA residencial elevada se correlacionou mais significativamente com danos subclínicos em órgãos-alvo, avaliada principalmente pelo índice de massa ventricular esquerda ao ecocardiograma, quando comparada com a PA casual, tendo valor semelhante à MAPA.¹⁶

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade, Pressão Arterial, Hipertensão, Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)/ métodos, Telemedicina, Metanálise.

Correspondência: Marcus Vinicius Bolivar Malachias •

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Alameda Ezequiel Dias, 275.

CEP 30130-110, Centro, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: mbolivar@cardiol.br, mbolivar@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210592>

Considerando a maior precisão diagnóstica e sua capacidade prognóstica, a PA residencial desempenha também um importante papel no seguimento do tratamento da HA, pois é superior à PA casual em condições como o efeito do avental branco e a hipertensão não controlada mascarada em pacientes tratados, assim como na titulação de fármacos.¹⁷ Além disso, a MRPA resulta em menor restrição à realização de atividades diárias e menor desconforto no sono que a MAPA.^{3,4} Há também evidências de que o emprego de PA residencial associada ao telemonitoramento remoto foi superior às medições de PA casual para o controle terapêutico de pacientes hipertensos.¹⁸

Diante de tantas restrições à medida casual e na tentativa de apurar a acurácia da medição da PA no consultório, o estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) utilizou uma metodologia que incluía um período de repouso prévio e adotou a média de múltiplas leituras em cada visita. O protocolo incluía ainda uso de manguito de tamanho apropriado, posicionamento adequado do paciente, apoio para as costas, pés apoiados no chão, braço apoiado no nível do coração e manguito instalado em braço nu, com as medições realizadas na forma de automedicações sob vigilância dos pesquisadores.¹⁹ Embora tenham surgido argumentações de que a técnica de mensuração da PA no SPRINT seria atípica, esse protocolo seguiu as recomendações da maioria das diretrizes, as quais foram semelhantes às adotadas em muitos ensaios clínicos anteriores, além de servir de modelo para estudos posteriores e reforçar orientações quanto à mais adequada técnica de medição da PA no consultório.¹⁹

No estudo de Barroso et al.,¹¹ que avaliou os valores de MRPA por telemonitoramento de 6.731 hipertensos em tratamento farmacológico, sendo 61,3% do sexo feminino, com idade média de 57,8 ($\pm 12,6$) anos e índice de massa corporal médio de 29,0 ($\pm 5,1$) kg/m², observou-se que

os valores médios de PA sistólica foram 6,6 mmHg ($p < 0,001$) e de PA diastólica, 4,4 mmHg ($p < 0,001$) maiores que na medida casual. Também, comparativamente, a taxa de controle da HA foi de 61,3% pela MRPA, sendo este percentual maior que o encontrado na medida casual (57,0%, $p < 0,001$). O estudo demonstrou ainda uma prevalência de efeito avental branco de 15,4% e de hipertensão mascarada não controlada de 11,1% da população avaliada.¹¹

Uma publicação anterior preliminar do mesmo banco de dados, envolvendo 1.273 participantes com pré-hipertensão e HA estágio 1, havia encontrado hipertensão do avental branco em 21,9% e hipertensão mascarada em 11,4%, além de discordância com o diagnóstico de HA por PA casual em 33,3% pacientes.²⁰ Ao revelar a realidade da MRPA em nosso meio, o estudo traz importante contribuição ao conjunto de evidências que demonstram os benefícios do método em avaliar o tratamento da HA, reforçando a necessidade de uma utilização mais ampla da ferramenta no seguimento do hipertenso.

Diante das evidências da importância do monitoramento da PA, é necessário refletir sobre os emergentes dispositivos de medição da PA fora do consultório, muitos dos quais são vestíveis, ofertando possibilidades de ilimitados registros, além de armazenamento e de análises digitais. Novos monitores digitais, agora disponíveis até mesmo sem a necessidade do uso de braçadeiras, oferecem maior comodidade e já vêm sendo empregados em ensaios clínicos randomizados, embora muitos ainda estejam em processo de validação. Além disso, o advento da inteligência artificial amplia as possibilidades de análise desse grande número de registros de PA fornecidos por tais dispositivos, que, em conjunto com outras variáveis, propiciarão uma verdadeira revolução do conhecimento acerca da PA em um futuro muito próximo.²¹

Referências

1. GBD 2017. Risk factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1923-94.
2. GBD 2017. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
3. Nobre F, Mion Jr D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT et al. 6a Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4a Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5 supl 1):1-29.
4. Stergiou GS, Kario K, Kollias A, McManus RJ, Ohkubo T, Parati G, Imai Y. Home blood pressure monitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens*. (Greenwich); 2018 Jul;20(7):1116-21. doi: 10.1111/jch.13284.
5. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 supl):1-83.
6. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Meta-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
7. Oliveira GMM, Mendes M, Malachias MVB, Morais J, Coelho AS. et al. 2017 Guidelines for Arterial Hypertension Management in Primary Health Care in Portuguese Language Countries. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Nov;109(5):389-96. doi: 10.5935/abc.20170165.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE J, Collins KJ, Dennison H, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065. Erratum in: *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e140-e144.

10. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, Leuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010;24(12):779-85.
11. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Brandão AA, Miranda RD, Vitorino PVO, et al. Treated Hypertensive Patients Assessed by Home Blood Pressure Telemonitoring. *TeleMRPA Study*. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3):520-527.
12. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-53.
13. Satoh M, Asayama K, Kikuya M, Inoue R, Nutoki H, Hosaka M, et al. Long-term stroke risk due to partial white-coat or masked hypertension based on home and ambulatory blood pressure measurements: The Ohasama Study. *Hypertension*. 2016;67:48-55.
14. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998;16(7):971-5.
15. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension*. 2010;55(6):1301-3.
16. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30(7):1289-99.
17. Shimada K, Kario K, Kushiro T, Teramukai S, Zenimura N, Ishikawa Y, et al. Prognostic significance of on-treatment home and clinic blood pressure for predicting cardiovascular events in hypertensive patients in the HONEST study. *J Hypertens*. 2016;34(8):1520-7.
18. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomized controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10124):949-59.
19. Drawz PE, Ix JH. BP Measurement in Clinical Practice: Time to SPRINT to Guideline-Recommended Protocols. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Feb;29(2):383-8. doi: 10.1681/ASN.2017070753.
20. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Brandão AA, Vitorino PVO, et al. Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of TeleMRPA. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Nov;113(5):970-5. doi: 10.5935/abc.
21. Hare AJ, Chokshi N, Adusumalli S. Novel Digital Technologies for Blood Pressure Monitoring and Hypertension Management. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2021;15(8):11. doi: 10.1007/s12170-021-00672-w.



Preditores de Mortalidade Total e Eventos Arritmicos Graves em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Não Isquêmica: O Papel da Galectina-3

Predictors of Total Mortality and Serious Arrhythmic Events in Non-Ischemic Heart Failure Patients: The Role of Galectin-3

Adriano Nunes Kochi,^{1,2} Mauricio Pimentel,^{1,2} Michael Andrades,^{1,2} Tiago Zimmerman,¹ Leandro Ioschpe Zimmerman,¹ Luis Eduardo Rohde^{1,2}

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

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares e Cardiologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,² Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A estratificação de risco continua sendo clinicamente desafiadora em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) de etiologia não isquêmica. A galectina-3 é um marcador sérico de fibrose que pode ajudar no prognóstico.

Objetivo: Determinar o papel da galectina-3 como preditora de eventos arritmicos graves e mortalidade total.

Métodos: Este é um estudo de coorte prospectivo que incluiu 148 pacientes com IC não isquêmica. Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial abrangente para coleta de dados de referência, incluindo níveis de galectina-3 sérica. O desfecho primário foi a ocorrência de síncope arritmica, intervenções apropriadas do cardioversor desfibrilador implantável, taquicardia ventricular sustentada ou morte súbita cardíaca. O desfecho secundário foi a morte por todas as causas. Para todos os testes estatísticos, considerou-se significativo o valor $p < 0,05$ (bicaudal).

Resultados: Em seguimento mediano de 941 dias, os desfechos primário e secundário ocorreram em 26 (17,5%) e 30 (20%) pacientes, respectivamente. A galectina-3 sérica $> 22,5$ ng/mL (quartil mais alto) não foi preditora de eventos arritmicos graves (HR: 1,98; $p = 0,152$). Os preditores independentes do desfecho primário foram diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) > 73 mm (HR: 3,70; $p = 0,001$), ventilação periódica durante o exercício (VPE) no teste de esforço cardiopulmonar (HR: 2,67; $p = 0,01$) e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) > 8 batimentos na monitorização por Holter (HR: 3,47; $p = 0,027$). Os preditores de morte por todas as causas foram: galectina-3 $> 22,5$ ng/mL (HR: 3,69; $p = 0,001$), DDFVE > 73 mm (HR: 3,35; $p = 0,003$), VPE (HR: 3,06; $p = 0,006$) e TVNS > 8 batimentos (HR: 3,95; $p = 0,007$). A ausência de todos os preditores de risco foi associada a um valor preditivo negativo de 91,1% para o desfecho primário e 96,6% para a mortalidade total.

Conclusões: Em pacientes com IC não isquêmica, níveis elevados de galectina-3 não foram preditores de eventos arritmicos graves, mas foram associados à mortalidade total. A ausência de preditores de risco revelou um subgrupo prevalente de pacientes com IC com excelente prognóstico.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Arritmias Cardíacas; Galectina-3; Apoptose; Desfibriladores Implantáveis; Morte Súbita; Mortalidade.

Abstract

Background: Risk stratification remains clinically challenging in patients with heart failure (HF) of non-ischemic etiology. Galectin-3 is a serum marker of fibrosis that might help in prognostication.

Objective: To determine the role of galectin-3 as a predictor of major arrhythmic events and overall mortality.

Methods: We conducted a prospective cohort study that enrolled 148 non-ischemic HF patients. All patients underwent a comprehensive baseline clinical and laboratory assessment, including levels of serum galectin-3. The primary outcome was the occurrence of arrhythmic syncope, appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy, sustained ventricular tachycardia, or sudden cardiac death. The secondary outcome was all-cause death. For all statistical tests, a two-tailed p -value < 0.05 was considered significant.

Correspondência: Luis Eduardo Rohde •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90003-035, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: rohde.le@gmail.com

Artigo recebido em 20/04/2020, revisado em 05/09/2020, aceito em 30/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200353>

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200353>

Results: In a median follow-up of 941 days, the primary and secondary outcomes occurred in 26 (17.5%) and 30 (20%) patients, respectively. Serum galectin-3 > 22.5 ng/mL (highest quartile) did not predict serious arrhythmic events (HR: 1.98, $p=0.152$). Independent predictors of the primary outcome were left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) > 73 mm (HR: 3.70, $p=0.001$), exercise periodic breathing (EPB) on cardiopulmonary exercise testing (HR: 2.67, $p=0.01$), and non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) > 8 beats on Holter monitoring (HR: 3.47, $p=0.027$). Predictors of all-cause death were galectin-3 > 22.5 ng/mL (HR: 3.69, $p=0.001$), LVEDD > 73 mm (HR: 3.35, $p=0.003$), EPB (HR: 3.06, $p=0.006$), and NSVT > 8 beats (HR: 3.95, $p=0.007$). The absence of all risk predictors was associated with a 91.1% negative predictive value for the primary outcome and 96.6% for total mortality.

Conclusions: In non-ischemic HF patients, elevated galectin-3 levels did not predict major arrhythmic events but were associated with total mortality. Absence of risk predictors revealed a prevalent subgroup of HF patients with an excellent prognosis.

Keywords: Heart Failure; Arrhythmias Cardiacs; Galectin-3; Apoptosis; Defibrillators, Implantable; Death Sudden; Mortality.

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

Introdução

Apesar dos impressionantes avanços terapêuticos, a insuficiência cardíaca (IC) está associada a taxas de mortalidade persistentemente elevadas¹ e cerca de 30% da mortalidade total em pacientes com IC é atribuída à morte súbita cardíaca (MSC).^{2,3} Os cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI) são uma estratégia de tratamento estabelecida para prevenir a MSC, particularmente na IC por doença arterial coronariana, já que vários ensaios clínicos demonstraram seus inquestionáveis efeitos benéficos nos desfechos clínicos.⁴⁻⁶ No entanto, há um debate contínuo sobre a eficácia global do implante de CDI em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica (CMNI). Estudos clínicos que investigaram esse cenário específico apresentaram resultados conflitantes. Nos ensaios DEFINITE e DANISH, que incluíram apenas pacientes com CMNI, não houve redução da mortalidade por todas as causas, embora tenha sido observada diminuição da MSC.^{7,8}

Essa heterogeneidade na eficácia pode ser parcialmente explicada pela disparidade no risco de MSC para diferentes etiologias de IC. A cardiopatia isquêmica está associada, em particular, a um risco elevado de arritmias potencialmente fatais, atribuíveis, em grande parte, à presença de cicatrizes fibróticas envolvidas na arritmogênese.⁶ A fibrose miocárdica, entretanto, é ubíqua na IC, independentemente da etiologia, e tem sido consistentemente associada ao risco de MSC.⁹⁻¹² A ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio do gadolínio (RTG) é uma ferramenta diagnóstica não invasiva que identifica a fibrose miocárdica e tem sido indicada como potencial preditora de eventos arrítmicos e mortalidade na CMNI.^{12,13} O uso clínico da RMC-RTG é limitado por seus custos, contraindicações em cenários comuns de IC e disponibilidade restrita em todo o mundo. Um biomarcador sérico simples capaz de identificar a carga da fibrose miocárdica poderia potencialmente ajudar a estratificar o risco de MSC, com uma aplicação mais ampla.^{14,15} A galectina-3 foi recentemente avaliada como biomarcador de remodelamento cardíaco e fibrose, já que sua produção está diretamente envolvida no início e na evolução da cicatriz tecidual.¹⁵ Estudos preliminares demonstraram que altos níveis séricos de galectina-3 são preditores de arritmias ventriculares sustentadas em pacientes com IC que tenham alto risco para MSC e eventos cardíacos graves na cardiomiopatia dilatada e hipertrófica.^{10,16}

O objetivo do presente estudo foi avaliar se os níveis de galectina-3 são preditores de eventos arrítmicos e mortalidade

total em uma coorte de pacientes com CMNI, agregando assim valor preditivo além dos de outros marcadores de risco conhecidos.¹⁷

Métodos

Foi realizado um estudo observacional prospectivo que incluiu pacientes adultos sob tratamento otimizado da IC em um ambulatório dedicado à IC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS), de março de 2011 a novembro de 2017. Os participantes tinham um diagnóstico prévio de IC sistólica de etiologia não isquêmica. A IC sistólica foi definida como FEVE < 40%. Embora os critérios de inclusão possibilitassem a avaliação da FEVE por ecocardiograma transtorácico bidimensional ou RMC, todos os pacientes participantes deste protocolo foram inicialmente examinados por um ecocardiograma, de preferência pelo método biplanar de Simpson. A etiologia não isquêmica foi definida como ausência de lesões coronarianas ateroscleróticas > 75% na angiografia coronariana ou ausência de áreas necróticas ou isquêmicas na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*single-photon emission computed tomography* — SPECT) ou na RMC-RTG. Os critérios de exclusão foram histórico de MSC, síncope cardiogênica prévia, taquicardia ventricular (TV) sustentada prévia, doença cerebrovascular avançada ou expectativa de vida inferior a um ano por doenças não cardiovasculares. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes. Os procedimentos do protocolo de estudo envolveram uma avaliação clínica detalhada, exames laboratoriais de rotina, incluindo peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), exames cardíacos não invasivos e estudo eletrofisiológico (EEF) invasivo. Os exames cardíacos não invasivos consistiram em eletrocardiograma de repouso (ECG) de rotina, gravação contínua 24 h do ECG (Holter) e teste de esforço cardiopulmonar (TECP). Durante o EEF invasivo, o sangue foi coletado para a análise da galectina-3.

ECG e monitorização por Holter de 24 h

O ECG de 12 derivações foi realizado com um aparelho digital (Mortara ELI 350, Mortara Instrument, Milwaukee, Wisconsin, EUA) e a monitorização por Holter de 24 h foi feita com um gravador digital (SEER Light) e analisado com o

Artigo Original

programa GE Marquette MARS (GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, EUA) por um cardiologista experiente. A TV não sustentada (TVNS) foi definida como uma série de 3 ou mais batimentos ventriculares prematuros consecutivos ≥ 100 bpm.

Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)

O TECP foi realizado em esteira padrão (INBRAMED™ KT 10200, Porto Alegre, Brasil) com um analisador de gás computadorizado calibrado (Cortex Biophysik Metalyzer 3B Stationary CPX system, M13B2.1, Leipzig, Alemanha). Foi utilizado um protocolo de rampa por etapas, começando a 2,4 km/h com inclinação de 1–2%, seguido de incrementos progressivos de velocidade de 0,1–0,12 km/h a cada 20 s e incrementos de inclinação de 0,5–1,0% a cada 60 s, até atingir a fadiga volicional. As variáveis tradicionais do TECP foram avaliadas: consumo máximo de oxigênio (pico de VO_2), produção de dióxido de carbono (VCO_2), ventilação minuto (VE), razão de troca respiratória (RTR), inclinação VE/VCO_2 e ventilação periódica durante o exercício (VPE). A VPE foi definida com base nos seguintes critérios: (1) 3 ou mais oscilações regulares, claramente discerníveis do ruído de fundo, (2) regularidade, definida como desvio padrão (DP) de 3 ciclos consecutivos (tempo entre 2 nadires consecutivos) dentro de 20% da média e (3) amplitude média mínima de oscilação ventilatória de 5 L (valor do pico menos a média entre 2 nadires intermediários consecutivos).

Estudo eletrofisiológico invasivo

Os pacientes foram sedados com midazolam e fentanil e anestesiados localmente com lidocaína. Um cateter diagnóstico quadripolar foi introduzido pela veia femoral direita e posicionado sob fluoroscopia no ápice ventricular direito. O sistema EP-Tracer (CardioTek™, Maastricht, Países Baixos) foi utilizado para a estimulação ventricular programada (EVP), com uma amplitude do pulso de saída de duas vezes o limite e largura de pulso de 1 ms. O protocolo de estimulação consistiu em até 3 extra-estímulos (S2/S3/S4), administrados após ciclos de 10 batimentos. Foram realizados decrementos de 10 milissegundos no intervalo de acoplamento do extra-estímulo após cada ciclo, até que a refratariedade ventricular fosse alcançada ou o intervalo de acoplamento atingisse 200 ms. Esse processo foi repetido em 3 ciclos básicos (600, 500 e 400 ms). A TV sustentada foi definida como taquicardia monomórfica ou polimórfica com duração de ≥ 30 s ou colapso hemodinâmico. Quando nenhuma TV sustentada foi induzida, a EVP foi repetida com até 2 extra-estímulos (S2/S3) após infusão venosa de isoproterenol (1–4 mcg/min). A indução de TV monomórfica ou polimórfica ou de fibrilação ventricular (FV) com extra-estímulos triplos foi considerada um achado verdadeiramente positivo na análise atual. Em pacientes com marcapasso permanente implantado anteriormente, um EEF não invasivo foi realizado com o programador de marcapasso, sob o mesmo protocolo.

Medição da galectina-3 sérica

Uma amostra de 20 mL de sangue foi coletada por meio da bainha venosa antes do EEF invasivo. A amostra de sangue foi centrifugada em um laboratório de pesquisa dedicado e

armazenada a -70°C . A galectina-3 foi medida duas vezes, utilizando o teste ELISA (BG Medicine, Waltham, EUA).

Medição de peptídeos natriuréticos

No ambulatório de IC onde os pacientes foram acompanhados, tanto os níveis de BNP como os de NT-proBNP estavam disponíveis durante o período do estudo. Para esta análise, pacientes com níveis elevados de peptídeos natriuréticos foram definidos como aqueles que estavam no quartil mais alto de qualquer um deles.

Seguimento e desfechos

Os pacientes tiveram consultas ambulatoriais aos 3, 6, 18, 24, 30 e 36 meses. Aqueles que não compareceram às consultas de seguimento foram contatados por telefone ou receberam visitas domiciliares. A decisão de implantar o CDI foi tomada pela equipe clínica de cardiologia envolvida no atendimento de rotina, sem interferência dos pesquisadores. O desfecho primário do protocolo consistiu em eventos arritmicos (MSC, TV sustentada, síncope cardíaca ou intervenção apropriada do CDI). Choques do CDI foram considerados adequados se causados por TV ou FV. Não havia protocolo padronizado de programação do CDI para o tratamento de taquicardia, mas a zona de FV foi tipicamente definida como >200 bpm com pelo menos 1 episódio de estimulação antitaquicardia (*antitachycardia pacing* — ATP) antes do choque, enquanto a zona de TV foi tipicamente definida como >180 bpm com pelo menos 3 episódios de ATP antes do choque. O desfecho secundário do estudo foi a morte por todas as causas. Os desfechos foram adjudicados por dois pesquisadores independentes e cegos para a avaliação inicial. Casos discordantes foram definidos por consenso.

Análises estatísticas

Os dados são expressos como média $\pm$ DP ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) para as variáveis contínuas de acordo com a normalidade dos dados ou como números absolutos e porcentagem para as variáveis categóricas. Dados contínuos foram adicionados ao modelo de regressão e categorizados com base em quartis de distribuição em 2 grupos: pacientes com valores abaixo do percentil 75 ($<\text{quartil } 3 [Q_3]$) e pacientes com valores iguais ou superiores ao percentil 75 ($\geq Q_3$). Para determinar a normalidade de todas as variáveis contínuas, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos foram realizadas usando o teste *t* de Student não pareado para variáveis contínuas e o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fischer para variáveis categóricas. Variáveis sem distribuição normal foram comparadas pelo teste U de Mann-Whitney. Para os valores ausentes do TECP ($n=13$), os dados foram imputados de acordo com cinco modelos multivariados, construídos a partir de variáveis capazes de prever a VPE, com base nas estratégias de imputação previamente validadas de Rubin,¹⁸ que fornecem valores de entrada sem perder a precisão dos dados. A taxa de sobrevida e a sobrevida livre de eventos arritmicos graves nos dois grupos foram determinadas pelo método de Kaplan-Meier e a diferença entre eles foi analisada pelo teste log-rank. A regressão de Cox foi adotada para

análises univariadas e multivariadas de potenciais preditores dos desfechos primário e secundário. Valores *p* bicaudais iguais ou inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Com base na incidência de 26% de terapias com CDI de um estudo de coorte composto por CMNI e IC isquêmica, foi calculado um tamanho amostral de 142 pacientes (80% de poder estatístico e valor *p* bicaudal <0,05). Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico SPSS (versão 19; Chicago, EUA).

Resultados

Características dos pacientes

Foram incluídos 148 dos 296 pacientes ambulatoriais com IC avaliados. A maioria era do sexo masculino (59,5%), com idade média de $54,8 \pm 13$ anos. A etiologia da IC foi cardiomiopatia idiopática em 45,4% dos casos, cardiomiopatia hipertensiva em 16,9% e cardiomiopatia alcoólica em 12,2%. A maioria dos participantes apresentava classe funcional da New York Heart Association (NYHA) I ou II (42,6% e 39,9%, respectivamente) e a FEVE média foi de $27,4 \pm 7,5\%$. O tratamento farmacológico foi otimizado na maioria dos pacientes: 97% faziam uso de um betabloqueador, juntamente com um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou um bloqueador do receptor da angiotensina, 70% estavam tomando espironolactona e 81% estavam usando digoxina. A Tabela 1 descreve as características clínicas de toda a coorte estratificadas pelos níveis de galectina-3.

Seguimento e desfechos

O seguimento mediano foi de 941 dias (IIQ: 440–1241 dias). Todos os pacientes tiveram pelo menos duas consultas de seguimento e apenas três não puderam ser encontrados. O desfecho primário (Tabela 2) ocorreu em 26 pacientes (17,5%): MSC em 13 (8,7%), síncope cardíaca em 5 (3,3%), intervenção apropriada do CDI em 7 (4,7%) e TV sustentada em 1 (0,7%). Durante o seguimento, 30 (20,2%) pacientes morreram e a 10 deles foi atribuída morte cardiovascular (6,7%). Oito pacientes (5,4%) foram submetidos a transplante cardíaco. Houve 81 internações por IC descompensada. Quarenta e oito pacientes foram submetidos a implante de dispositivo: 17 terapias de ressincronização cardíaca associadas ao CDI (TRC-D), 19 CDI de câmara única, 5 terapias de ressincronização cardíaca associadas ao marcapasso (TRC-M), 4 CDI de dupla câmara e 4 marcapassos de câmara única.

Níveis de galectina-3

O nível médio de galectina-3 foi de $19 \pm 9,4$ ng/mL e a mediana foi de 16 ng/mL (IIQ: 13,1–22,5). Os dados clínicos estratificados pelo quartil superior dos níveis de galectina-3 ($>22,5$ ng/mL) são apresentados na Tabela 1. Os níveis de galectina-3 não diferiram nos pacientes com ou sem o desfecho primário e os quartis de galectina-3 ($>22,5$ ng/mL) também não diferenciaram pacientes com eventos arritmicos graves (7 [19,4%] pacientes no quartil superior versus 19 [17%] pacientes nos quartis inferiores; *p*=0,73). Entretanto, os níveis de galectina-3 estratificados por quartis foram significativamente diferentes para a mortalidade

total (13 [36,1%] pacientes no quartil superior versus 17 [15,2%] pacientes nos quartis inferiores; *p*=0,007) e para hospitalização por IC (50 [34%] pacientes no quartil superior versus 31 [21%] pacientes nos quartis inferiores; *p*<0,001) durante o seguimento.

Análises univariadas e multivariadas

Em análises univariadas, os preditores significativos de eventos arritmicos graves (Tabela 2) foram o quartil mais alto do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) ao ecocardiograma (razão de risco [hazard ratio — HR]: 4,13; *p*<0,001), o quartil mais alto da inclinação VE/CO₂ (HR: 2,32; *p*=0,03), a presença de VPE no TECP (HR: 3,37; *p*=0,03), o quartil mais alto do intervalo HV no EEF invasivo (HR: 2,23; *p*=0,04) e a TVNS>8 batimentos na monitorização por Holter (HR: 3,27; *p*=0,03). Nesta análise, os níveis de galectina-3, tanto os contínuos como os estratificados por quartis, não foram preditores significativos do desfecho primário (HR: 1,13; *p*=0,78). No modelo multivariado de regressão de Cox, as variáveis que permaneceram significativamente associadas a eventos arritmicos graves foram DDFVE (HR: 3,70; *p*=0,001), presença de VPE (HR: 2,67; *p*=0,01) e TVNS>8 batimentos (HR: 3,47; *p*=0,027). Resultados semelhantes foram obtidos utilizando o DDFVE indexado para a superfície corpórea (DDFVE>40 mm/m² representando o percentil 75; HR: 3,34; intervalo de confiança de 95% 1,50–7,45; *p*=0,003).

Os preditores de mortalidade total em análises univariadas foram semelhantes, mas também incluíram o quartil mais alto dos níveis de galectina-3 (HR: 2,20; *p*=0,03), o VO₂ máximo (HR: 0,92; *p*=0,04) e o quartil mais alto do intervalo HV (HR: 2,80; *p*=0,005). Os preditores independentes de mortalidade total no modelo multivariado (Tabela 3) foram o maior quartil de galectina-3 (HR: 3,69; *p*=0,001), o quartil mais alto do DDFVE (HR: 3,35; *p*=0,003), a presença de VPE (HR: 3,06; *p*=0,006) e a TVNS>8 batimentos (HR: 3,95; *p*=0,007). Resultados semelhantes foram obtidos utilizando o DDFVE indexado para a superfície corpórea (DDFVE>40 mm/m² representando o percentil 75; HR: 3,77; intervalo de confiança de 95% 1,77–8,02; *p*=0,001).

Valores preditivos

Os valores preditivos positivos (VPP) para o desfecho primário foram baixos para os parâmetros individuais (Tabela 4); a única variável associada ao maior VPP foi a VPE (38,4%), enquanto a variável com maior valor preditivo negativo (VPN) foi o DDFVE>73 mm (88,3%). Noventa pacientes (61% da amostra estudada) não apresentaram nenhuma das 3 variáveis independentemente associadas ao desfecho primário, levando a um VPN de 91,1%. Achados semelhantes foram observados para mortalidade total: TVNS>8 batimentos foi o preditor associado ao maior VPP (45,5%), enquanto o intervalo HV>59 ms obteve o maior VPN (84,9%). Pacientes sem nenhuma das 5 variáveis independentemente associadas ao risco apresentaram VPN de 96,3% para morte por todas as causas.

A Figura 1 demonstra as curvas de sobrevida para diferentes níveis de galectina-3, ajustadas para os outros preditores de mortalidade por todas as causas no modelo de regressão de Cox (*p*<0,001). A Figura 2 mostra a curva de sobrevida de

Tabela 1 – Características clínicas de acordo com os níveis de galectina-3

	Todos os pacientes (n=148)	Quartil superior GAL-3>22,5 ng/mL (n=36)	Quartis inferiores GAL-3≤22,5 ng/mL (n=112)	Valor p
Idade (anos)	54,8±12,7	63±9,3	52,2±12,6	<0,001
Sexo masculino	88 (59,5)	20 (55,6)	68 (61,3)	0,54
Classe NYHA (%)				
I	63 (42,6)	11 (30,6)	51 (46)	0,12
II	59 (39,9)	15 (41,7)	44 (40)	
III	26 (17,6)	10 (28,8)	16 (14,4)	
IV	0	0 (0)	0 (0)	
Etiologia (%)				
Idiopática	67 (45,3)	13 (36,1)	54 (48,6)	0,38
Hipertensiva	25 (16,9)	7 (19,4)	18 (16,2)	
Alcoólica	18 (12,2)	4 (11,1)	14 (12,6)	
Doença de Chagas	7 (4,7)	3 (8,3)	4 (3,6)	
Valvar	4 (2,7)	2 (5,6)	2 (1,8)	
Outra	27 (18,2)	7 (19,5)	19 (17,1)	
Exame físico				
PAS (mmHg)	119,3±21,6	122,6±22,5	118,1±21,3	0,28
PAD (mmHg)	74,7±12,7	74,6±13	74,8±12,8	0,95
Exames laboratoriais				
Hemoglobina (g/dL)	13,4±1,6	12,6±1,9	13,6±1,4	0,008
Linfócitos (/mm³)	2099,2±848	1825±787	2193±852	0,02
Creatinina (mg/dL)	1,1±0,73	1,6±1,1	1,0±0,4	0,002
Sódio (mEq/L)	140±2,8	140±2,9	140±2,8	0,86
Potássio (mEq/L)	4,6±0,4	4,6±0,4	4,6±0,3	0,82
Ácido úrico (mg/dL)	7,5±2,2	8,6±2,4	7,1±2,1	<0,001
Glicose (mg/dL)	118±49,6	117,5±40,3	118,4±52,6	0,92
Colesterol total (mg/dL)	180,6±42,6	188,4±42,6	177,3±41	0,16
LDL (mg/dL)	104,7±37,2	110,5±37,6	102,3±36,8	0,26
Galectina-3 (ng/mL)	19±9,4	31,6±10,7	14,9±10,7	<0,001
BNP (pg/mL)	116,4 (59,7–295)	158 (77–289)	106,6 (53–298)	0,30
NT-proBNP (pg/mL)	1145 (392–2590)	4776 (1549–15852)	741 (314–2291)	0,005
Ecocardiograma				
FEVE (%)	27,4±7,5	27,3±7,6	27,4±7,5	0,97
Átrio esquerdo (mm)	47,3±6,6	48,7±7	46,9±6,4	0,15
DDFVE (mm)	67,5±10,2	65,3±7	68,2±11	0,13
DSFVE (mm)	58,7±10,1	56,6±8,5	59,4±10,6	0,15
ECG				
Fibrilação atrial	22 (14,9)	8 (22)	14 (12,6)	0,16
BRE	60 (40,8)	18 (50)	42 (37,8)	0,46
Monitorização por Holter de 24 horas				
TVNS (%)	54 (36,5)	12 (33,3)	42 (38,5)	0,57
TVNS>8 batimentos	11 (7,4)	1 (8,3)	9 (21,4)	0,54

Continuação

Teste de esforço cardiopulmonar

VO ₂ máximo (mL/kg/min)	18±5,1	14,7±4,3	19±4,9	<0,001
Inclinação VE/VCO ₂	41,5±11,7	44,3±12,5	40,8±11,5	0,14
VPE (%)	26 (17,5)	3 (8,3)	23 (20,5)	0,14
EEF (%)				
Sem indução	129 (87,2)	34 (94,4)	94 (84,7)	0,10
TVMS	10 (6,8)	0	10 (9)	
TVPS	5 (3,4)	1 (2,8)	4 (3,6)	
Fibrilação ventricular	3 (2)	0	3 (2,7)	
Intervalo HV (ms)	52,6±10,4	54,2±11,3	52,2±10,1	0,34
Medicação				
Betabloqueador (%)	144 (97,3)	36 (100)	107 (96,4)	0,57
IECA ou BRA (%)	144 (97,3)	32 (88,9)	111 (99,1)	0,003
Espironolactona (%)	103 (69,6)	21 (58,3)	82 (73,9)	0,07
Digoxina (%)	121 (81,8)	31 (86,1)	90 (81,1)	0,49
Medicamento antiarrítmico (%)	8 (5,4)	1 (2,8)	7 (6,3)	0,41

Os dados foram expressos como média±desvio padrão, mediana (Q1–Q3) ou números absolutos (porcentagem). GAL-3: galectina-3; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LDL: lipoproteína de baixa densidade; BNP: peptídeo natriurético tipo B; NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VO₂: consumo de oxigênio; inclinação VE/VCO₂: eficiência ventilatória; VPE: ventilação periódica durante o exercício; EEF: estudo eletrofisiológico; TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sustentada; TVPS: taquicardia ventricular polimórfica sustentada; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; BRE: bloqueador do ramo esquerdo.

Tabela 2 – Análise univariada e modelo de risco proporcional de Cox para o desfecho primário (eventos arrítmicos graves)

	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Galectina-3 (para cada 1 ng/mL)	1,003	0,97–1,04	0,877			
Galectina-3>22,5 ng/mL	1,13	0,47–2,70	0,787			
Fibrilação atrial	1,86	0,75–4,60	0,182			
FEVE<20%	0,69	0,21–2,30	0,691			
DDFVE>73 mm	4,13	1,91–8,90	<0,001	3,70	1,69–8,1	0,001
VO ₂ máximo<14,2 mL/kg/min	1,69	0,75–3,90	0,203			
Inclinação VE/VCO ₂ >48,4	2,32	1,05–5,10	0,037			
VPE	3,37	1,52–7,40	0,030	2,67	1,19–6,0	0,017
Intervalo HV>59 ms	2,23	1,01–4,90	0,047			
TVNS>8 batimentos	3,27	1,11–9,70	0,030	3,47	1,15–10,5	0,027
EEF positivo	1,58	0,54–4,60	0,403			
Peptídeos natriuréticos elevados	2,75	1,26–6,01	0,011			

HR (hazard ratio): razão de risco; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VO₂ máximo: consumo máximo de oxigênio; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VPE: ventilação periódica durante o exercício; EEF: estudo eletrofisiológico invasivo.

Tabela 3 - Análise univariada e modelo de risco proporcional de Cox para o desfecho secundário (mortalidade total)

	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Galectina-3 (para cada 1 ng/mL)	1,024	0,99–1,05	0,057			
Galectina-3>22,5 ng/mL	2,20	1,07–4,50	0,033	3,69	1,7–8,19	0,001
Fibrilação atrial	0,98	0,34–2,80	0,980			
FEVE (para cada 1%)	0,96	0,91–1,01	0,098			
FEVE<20%	1,40	0,57–3,40	0,461			
DDFVE>73 mm	3,02	1,44–6,30	0,003	3,35	1,53–7,34	0,003
VO ₂ máximo (mL/kg/min)	0,92	0,86–0,99	0,042			
VO ₂ máximo<14,2 mL/kg/min	1,20	0,53–2,70	0,656			
Inclinação VE/VCO ₂ >48,4	1,92	0,89–4,10	0,092			
VPE	2,91	1,36–6,20	0,006	3,06	1,38–6,77	0,006
Intervalo HV>59 ms	2,80	1,36–5,80	0,005	1,98	0,95–4,13	0,068
TVNS>8 batimentos	3,31	1,26–8,70	0,015	3,95	1,45–10,73	0,007
EEF positivo	0,95	0,29–3,10	0,993			
Peptídeos natriuréticos elevados	3,44	1,67–7,06	0,001			

HR (hazard ratio): razão de risco; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VO₂ máximo: consumo máximo de oxigênio; VPE: ventilação periódica durante o exercício; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; EEF: estudo eletrofisiológico invasivo.

Kaplan-Meier para o desfecho primário estratificado pelo número de variáveis preditoras (DDFVE, VPE, TVNS>8 batimentos; valor $p<0,001$ no teste log-rank). A Figura 3 apresenta a curva de sobrevida de Kaplan-Meier para a mortalidade por todas as causas estratificada pelo número de marcadores de risco (galectina-3>22,5 ng/mL, DDFVE>73 mm, VPE, TVNS>8 batimentos, intervalo HV>59 ms). Pacientes com IC e mais de 3 fatores de risco tinham um prognóstico alarmante, com taxa de mortalidade>80% após 3 anos de seguimento.

Discussão

Nesta coorte prospectiva de pacientes com IC-CMNI, os níveis de galectina-3 não foram preditores independentes de eventos arritmicos graves (MSC, síncope cardíaca, TV sustentada ou intervenção apropriada do CDI). No entanto, níveis mais elevados de galectina-3 foram independentemente associados à mortalidade total. Anteriormente, havíamos identificado 3 preditores clínicos de eventos arritmicos (DDFVE, VPE e TVNS na monitorização por Holter de 24 horas), os quais foram confirmados pela análise atual.¹⁷ Em um cenário clínico em que os implantes de CDI estão sob escrutínio, os dados do presente estudo podem ajudar a selecionar os pacientes que mais se beneficiariam com uma terapia invasiva e dispendiosa. Níveis séricos de galectina-3 podem ser utilizados para estratificar ainda mais o risco e ajudar no prognóstico.¹⁸

As galectinas são uma grande família de lectinas que se ligam a β -galactosídeos. Localizadas principalmente no citoplasma, podem ser encontradas também no núcleo ou na matriz extracelular. A galectina-3 extracelular apresenta diversos efeitos autócrinos e parácrinos, como adesão celular, ativação

e quimioatração de certos tipos de células, principalmente os relacionados à matriz extracelular. A galectina-3 afeta vários processos biológicos, como a homeostase celular, respostas imunes, a organogênese e a angiogênese.¹⁹ Henderson et al. relataram que a interrupção do gene da galectina-3 bloqueou a ativação das células estreladas hepáticas e a expressão do colágeno no fígado, atenuando a fibrose hepática.²⁰ A aldosterona levou à expressão da galectina-3 na túnica média da aorta em modelos animais e, por sua vez, sua superexpressão aumentou a produção de colágeno tipo I.²¹

O papel da galectina-3 como preditora de eventos clínicos futuros tem sido parcialmente avaliado em vários cenários cardiovasculares. Maiores níveis de galectina-3 foram relacionados ao surgimento de fibrilação atrial (FA) 3–5 dias após o infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.²² Relatos recentes também indicaram associação de níveis de galectina-3 com a FA paroxística²³ e a FA persistente.²⁴ As concentrações de sST2 e galectina-3 foram significativamente maiores em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica do que nos controles, mas nenhum dos marcadores apresentou relação significativa com o risco de MSC, histórico de síncope ou histórico familiar de MSC.²⁵

O papel preditivo da galectina-3 também tem sido avaliado em estudos de etiologias mistas de IC, mas poucos têm explorado seu papel como preditora de eventos arritmicos especificamente em pacientes com IC não isquêmica. Francia et al.,¹⁶ investigaram 75 pacientes com IC submetidos ao implante de CDI e identificaram que os níveis de galectina-3 foram maiores naqueles com TV ou FV. A maior parte daquela amostra (60%), entretanto, tinha etiologia isquêmica.¹⁶ Hu et al.,¹⁰ avaliaram os níveis de galectina-3 e o RTG na RMC em uma coorte prospectiva que incluiu pacientes com CMNI (46% com cardiomiopatia dilatada e 56% com

Tabela 4 – Valores preditivos positivos e negativos de acordo com fatores de risco

Desfecho primário (eventos arritmicos graves)				
	Todos os pacientes (n=148)	Com evento (n=26)	VPP% (IC95%)	VPN% (IC95%)
DDFVE>73 mm	36	13	36,1 (24,9–49)	88,3 (83,7–91,8)
VPE	26	10	38,4 (24,2–54,9)	86,8 (82,9–90)
TVNS>8 batimentos	11	4	36,3 (15,2–64,4)	83,7 (81,2–85,9)
Ausência de todos os três	90	8		91,1 (85,4–94,8)
Desfecho secundário (mortalidade total)				
	Todos os pacientes (n=148)	Com evento (n=30)	VPP% (IC95%)	VPN% (IC95%)
GAL-3>22,5 ng/mL	36	13	36,1 (24,6–49,4)	84,8 (80,1–88,5)
DDFVE>73 mm	36	12	33,3 (22,1–46,8)	83,9 (79,3–87,6)
VPE	26	10	38,4 (24,3–55,2)	83,6 (79,6–86,9)
TVNS>8 batimentos	11	5	45,5 (21,4–71,8)	81,4 (78,8–83,8)
Intervalo HV>59 ms	35	13	37,1 (25,3–50,7)	84,9 (80,3–88,6)
Ausência de todos os cinco	55	2		96,3 (85,2–99,0)

GAL-3: galectina-3; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VPE: ventilação periódica durante o exercício; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

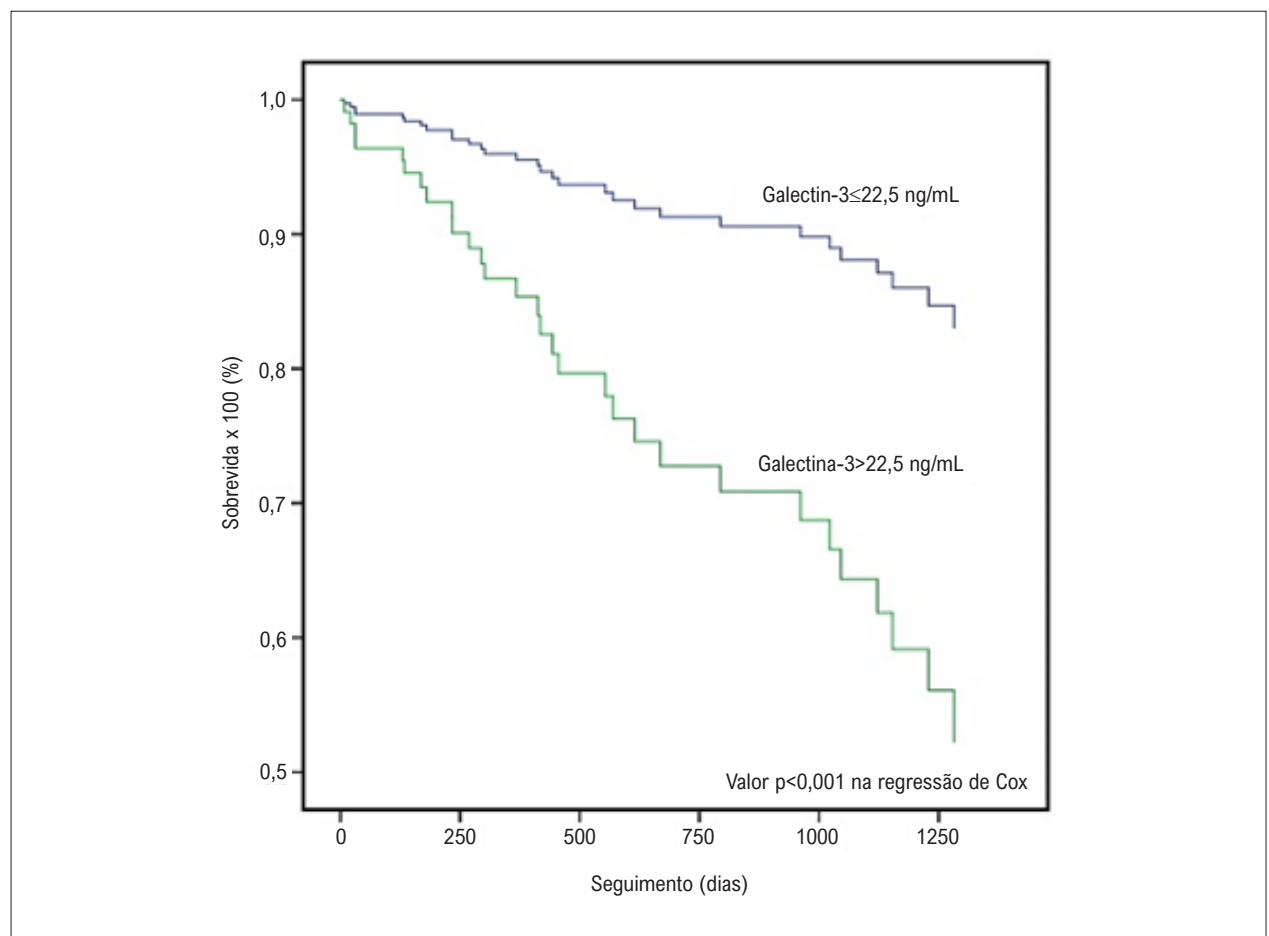


Figura 1 – Curvas determinadas por regressão de Cox para a mortalidade total de acordo com níveis séricos de galectina-3. diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo >73mm, ventilação periódica, taquicardia ventricular não-sustentada >8 batimentos e intervalo HV >59ms.

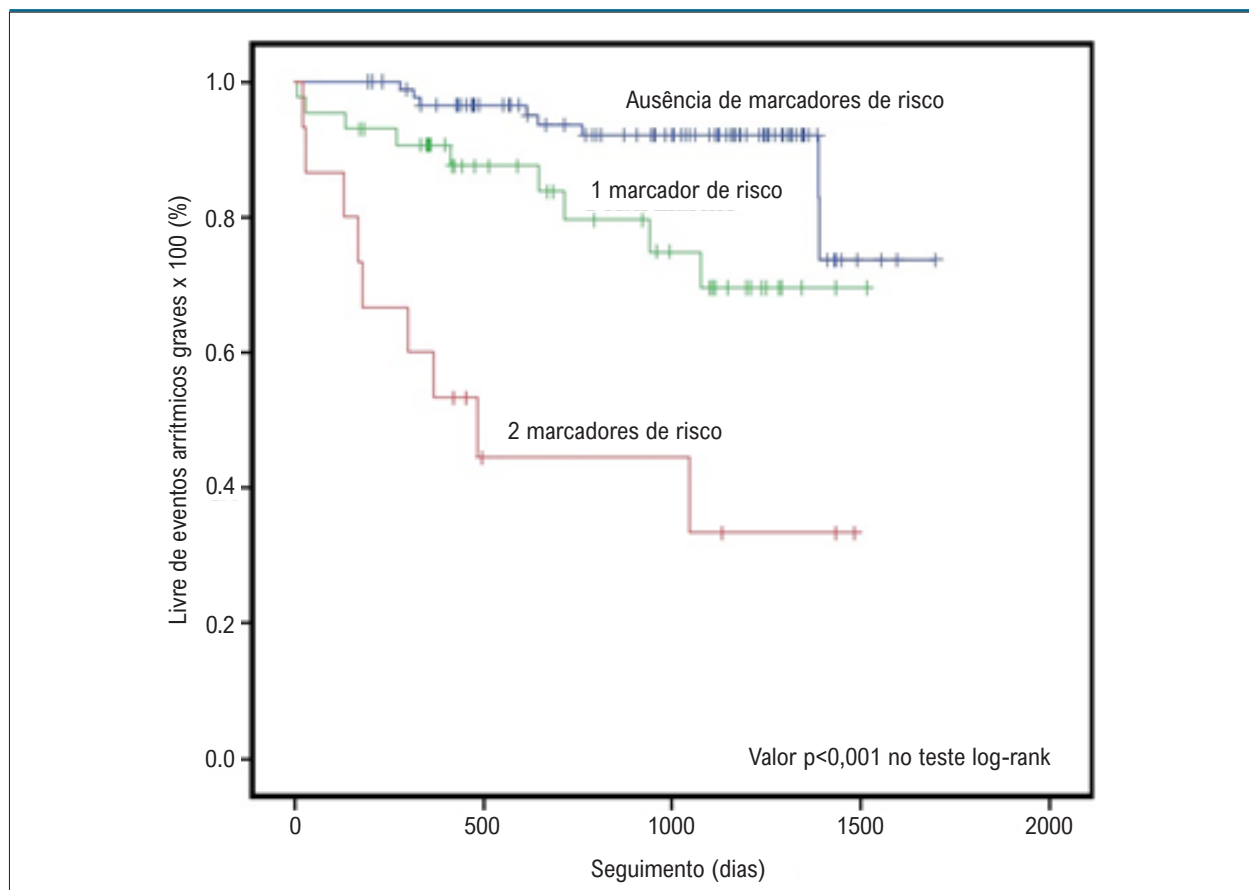


Figura 2 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para o desfecho primário (eventos arritmicos graves) estratificada pelo número de fatores de risco (diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo dilatado, ventilação periódica durante o exercício no teste de esforço cardiopulmonar e taquicardia ventricular não sustentada na monitorização por Holter).

cardiomiopatia hipertrófica). Tanto os níveis de galectina-3 como a presença de RTG foram preditores independentes de eventos cardíacos graves. Não foi realizada análise específica relacionada ao risco arritmico ou à mortalidade total.¹⁰ Recentemente, pesquisadores da Competence Network Heart Failure avaliaram o papel do sST2 e da galectina-3 em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica e chegaram a resultados intrigantes. Enquanto o sST2 foi associado à mortalidade cardíaca e total, os níveis de galectina-3 não tiveram impacto no risco de eventos futuros como variável contínua, mas o tercil intermediário da galectina-3 foi significativamente associado a um melhor prognóstico.²⁶ No entanto, os achados do presente estudo sugerem que níveis elevados de galectina-3 podem não ser preditores de risco arritmico em uma amostra selecionada de pacientes com IC não isquêmica, mas podem ser um marcador importante de mortalidade total. Esses resultados estão em conformidade com uma meta-análise de 9 estudos que incluiu um grupo heterogêneo de pacientes com IC e revelou que, para cada 1 ng/mL de galectina-3, a taxa de mortalidade aumentava em 28%.²⁷

Na análise atual, a ausência de todos os preditores independentes de risco para eventos arritmicos (Figura 2) ou mortalidade total (Figura 3) revelou um subgrupo de pacientes com excelente prognóstico em um seguimento de até quatro anos. Estes resultados reforçam nossos achados prévios¹⁷ e indicam que uma melhor

estratificação de risco é viável em pacientes com IC não isquêmica.

Alguns aspectos metodológicos deste protocolo merecem consideração. Perdeu-se contato com apenas três pacientes, por isso eles foram censurados na última consulta. Arritmias ventriculares assintomáticas não puderam ser detectadas, pois somente 48 pacientes desta coorte foram submetidos a implante de dispositivo. A RMC-RTG vem sendo sugerida como uma ferramenta válida para a estratificação de prognóstico da IC, mas apenas alguns poucos pacientes desta pesquisa foram submetidos à RMC, impedindo sua análise como fator prognóstico nesta coorte. A RMC, contudo, não está amplamente disponível para a maioria dos pacientes com IC em todo o mundo. Sabe-se que o tamanho desta amostra e o número de eventos são relativamente pequenos e, dessa forma, os resultados apresentados devem ser considerados como geradores de hipóteses. Ainda assim, a maioria dos estudos anteriores tinha tamanhos de amostra semelhantes ou menores. Por fim, os achados deste estudo merecem futura validação prospectiva antes que uma ampla aplicabilidade clínica possa ser proposta.

Conclusão

Nesta coorte prospectiva de pacientes com IC não isquêmica sob tratamento médico otimizado, os níveis de galectina-3 não

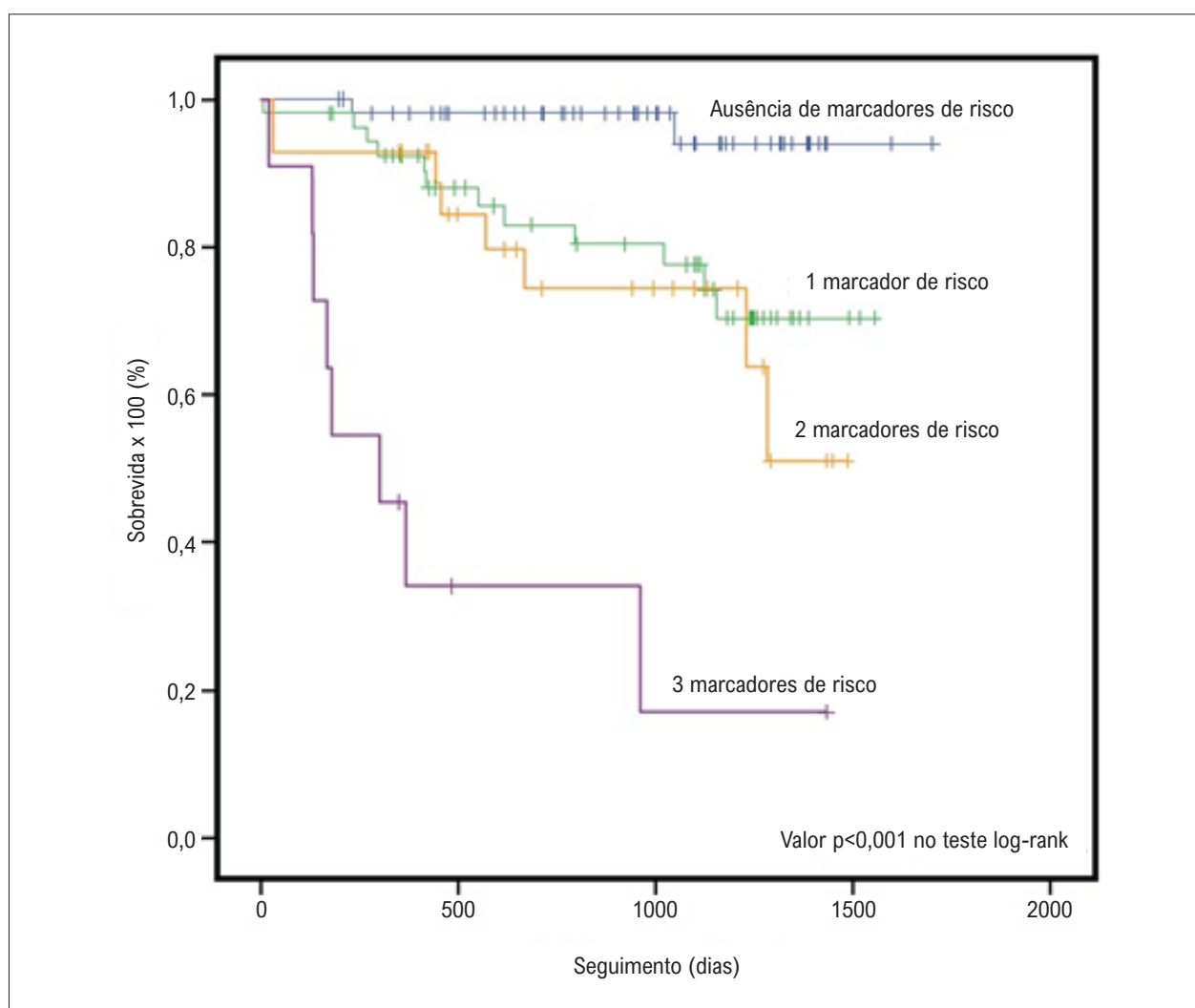


Figura 3 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para o desfecho secundário (mortalidade total) estratificado pelo número de fatores de risco (níveis elevados de galectina-3, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo dilatado, ventilação periódica durante o exercício no teste de esforço cardiopulmonar, taquicardia ventricular não sustentada na monitorização por Holter e aumento do intervalo HV).

foram preditores de eventos arrítmicos graves. Três variáveis foram confirmadas como marcadores de risco para o desfecho primário: DDFVE > 73 mm, VPE no TECP e TVNS > 8 batimentos na monitorização por Holter. Níveis elevados de galectina-3 foram independentemente associados à mortalidade total. A ausência de todos os preditores de risco revelou um subgrupo significativamente prevalente de pacientes com excelente prognóstico. No cenário atual de incertezas sobre as vantagens do CDI em pacientes com IC-CMNI, estes resultados podem ajudar a determinar estratégias futuras para identificar os pacientes que mais se beneficiariam com o CDI.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kochi AN, Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE; Obtenção de dados: Kochi AN, Zimmerman T; Análise e interpretação dos dados: Kochi AN, Pimentel M, Andrades M, Zimmerman T, Rohde LE; Análise

estatística: Kochi AN, Rohde LE; Obtenção de financiamento: Rohde LE; Redação do manuscrito: Kochi AN; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pimentel M, Andrades M, Zimmerman LI, Rohde LE.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por FIPE-HCPA

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Adriano Nunes Kochi pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde; Cardiologia. e Ciência Cardiovasculares

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número de protocolo 59122016 0 0000 5327. 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. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
2. MERIT Investigators. 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.
3. Koutalas E, Kanoupakis E, Vardas P. Sudden cardiac death in non-ischemic dilated cardiomyopathy: A critical appraisal of existing and potential risk stratification tools. *Int J Cardiol.* 2013;167(2):335-41.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40.
5. Moss AJ, Zareba W, Hall J, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. The Sudden Cardiac Death in Heart Failure (SCD-HeFT) Trial. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352:225-37.
7. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes M, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151-8.
8. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-30.
9. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwara J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309(9):896-908.
10. Hu DJ, Xu J, Du W, Zhang JX, Zhong M, Zhou YN. Cardiac magnetic resonance and galectin-3 level as predictors of prognostic outcomes for non-ischemic cardiomyopathy patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:1725-33.
11. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(10):1216-27.
12. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112(18):2821-5.
13. Leong DP, Madsen PL, Selvanayagam JB. Non-invasive evaluation of myocardial fibrosis: implication for the clinician. *Heart.* 2010;96(24):2016-24.
14. Boer RA, Yu L, Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7(1):1-8.
15. Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Boer RA, et al. Prognostic value of serial galectin-3 measurements in patients with acute heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e003700.
16. Francia P, Adduci C, Semprini L, Borro M, Ricotta A, Sensini I, et al. Osteopontin and galectin-3 predict the risk of ventricular tachycardia and fibrillation in heart failure patients with implantable defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(6):609-16.
17. Pimentel M, Zimmerman A, Chemello D, Giarretta V, Andrades M, Silvella D, et al. Predictors of serious arrhythmic events in patients with nonischemic heart failure. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;48(2):131-9.
18. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: John Wiley & Sons; 1987.
19. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760(4):616-35.
20. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(13):5060-5.
21. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(1):67-75.
22. Szadkowska I, Wlazeł RN, Migala M, Szadkowski K, Zielińska M, Paradowski M, et al. The association between galectin-3 and clinical parameters in patients with first acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary angioplasty. *Cardiol J.* 2013;20(6):577-82.
23. Selcoki Y, Aydin HI, Celik TH, Isleyen A, Erayman A, Demircelik MB, et al. Galectin-3: a biochemical marker to detect paroxysmal atrial fibrillation? *Clin Investig Med.* 2016;39(6):197-203.
24. Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, Canpinar H, Banu E, Yorgun H, et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. *Am J Cardiol.* 2017;115(5):647-51.
25. Gawor M, Śpiewak M, Janas J, Kożuch K, Wróbel A, Mazurkiewicz L, et al. The usefulness of soluble ST2 and galectin-3 as novel biomarkers for better risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol.* 2017;75(10):997-1004.
26. Binias D, Daniel H, Richter A, Ruppert V, Schlüter KD, Schieffer V, et al. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure. *Open Heart.* 2018;5(1):e000750.
27. Chen A, Hou W, Zhang Y, Chen Y, He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 1;182:168-70.



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

O Desafio da Avaliação do Risco de Morte Súbita Cardíaca em Pacientes com Insuficiência Cardíaca de Etiologia Não Isquêmica

The Challenge of Assessing Sudden Cardiac Death Risk in Patients with Nonischemic Heart Failure

Pedro Pimenta de Mello Spineti,^{1,2}  Rodrigo Souto da Silva Sá,¹ Bruno Reznik Wajsbrot¹

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

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

Minieditorial referente ao artigo: Preditores de Mortalidade Total e Eventos Arritmicos Graves em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Não Isquêmica: O Papel da Galectina-3

A Morte Súbita Cardíaca (MSC) é responsável por cerca de 50% das mortes de pacientes com cardiopatia isquêmica e não-isquêmica na presença de disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo.¹ Diversos ensaios clínicos²⁻⁸ avaliaram a efetividade do Cardiodesfibrilador Implantável (CDI) na prevenção primária da MSC nos últimos 20 anos.

Os estudos MADIT II² e SCD-HeFT³ estabeleceram as bases para a indicação^{1,4} do CDI na profilaxia primária da MSC dos paciente com insuficiência cardíaca (IC) de etiologia isquêmica. Por outro lado, ensaios clínicos que avaliaram pacientes com IC de etiologia não-isquêmica^{3,5-8} demonstraram resultados heterogêneos, e até o momento, lidamos com incertezas sobre quais os melhores candidatos para este tipo de terapia.

O SCD-HeFT³ avaliou o emprego do CDI para profilaxia de MSC em pacientes com IC de etiologia isquêmica e não isquêmica. Apesar dos benefícios do CDI observados no subgrupo de não-isquêmicos, os resultados foram inconsistentes. No estudo DEFINITE⁵ o CDI não proporcionou redução de mortalidade significativa. Já os estudos AMIOVIRT⁶ e CAT⁷ apresentaram casuística reduzida e tempo curto de seguimento, produzindo resultados inconclusivos.

Uma metanálise⁸ desses quatros estudos, publicada em 2010, mostrou resultado favorável ao uso de CDIs neste grupo de pacientes, o que tem respaldado sua indicação

nas diretrizes.^{1,4} No entanto, em 2016, o estudo DANISH⁹ reacendeu a discussão ao não observar redução de mortalidade em pacientes com IC não isquêmica submetidos a implante de CDI. Apesar das críticas sofridas,¹⁰ o estudo reforçou a necessidade da busca por preditores de melhor resposta ao implante de CDI.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Kochi et al.¹¹ avaliaram o papel da galectina-3 na predição de eventos arritmicos graves e morte por todas as causas em pacientes com IC de etiologia não-isquêmica.¹¹ Esta molécula vem sendo estudada como um marcador prognóstico em pacientes com cardiopatia e fibrose miocárdica.^{4,12,13} Sendo a fibrose um conhecido substrato para arritmias ventriculares, a quantificação do grau de acometimento ventricular por meio de biomarcadores que identificam tal alteração poderia facilitar a seleção de pacientes sob maior risco de MSC.

Apesar do racional e desenho elegantes do estudo, a galectina-3 não foi capaz de predizer MSC como variável contínua ou estratificada em quartis. Seu quartil mais elevado, no entanto, esteve associado a maior risco de morte por todas as causas.

A predição de risco de MSC nos pacientes com IC não isquêmica segue um desafio e novos estudos são necessários para identificar o paciente com maior probabilidade de se beneficiar do emprego do CDI.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Morte Súbita; Disfunção Ventricular Esquerda; Galectina-3; Fibrose Endomiocárdica; Mortalidade, Biomarcadores.

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.20210633>

Referências

1. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (6): e210-e238.
2. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346(12):877-83.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. The Sudden Cardiac Death in Heart Failure (SCD-HeFT) Trial. *N Engl J Med*. 2005; 20(352):225-37.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436-539.
5. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes M, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004; 350(21):2151-8.
6. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverterdefibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(10):1707-12.
7. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002; 105(12):1453-8.
8. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverterdefibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010; 12(11):1564-70.
9. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016; 375(13):1221-30.
10. Gimbel JR, Mackall J. Does Anyone Really Believe the Results of the DANISH Trial? - Implanting an ICD in Nonischemic Cardiomyopathy Patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40(5):459-62.
11. Kochi AN, Pimentel M, Andrades M, Zimmerman T, Zimmerman LI, Rohde LE. Predictors of Total Mortality and Serious Arrhythmic Events in Non-Ischemic Heart Failure Patients: The Role of Galectin-3. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3):531-541.
12. Fernandes F, Melo DTP, Ramirez FJA, Sabino EC, Moreira CHV, Benvenuti LA, et al. Galectina-3 em Pacientes com Pericardite Constrictiva Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(4): 683-89.
13. Fernandes F, Moreira CHV, Oliveira LC, Souza-Basqueira M, di Lorenzo C, Ramires FJ, et al. Galectina-3 Associada a Formas Graves e Mortalidade em Longo Prazo em Pacientes com Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):248-56.



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

Lesão Miocárdica após Cirurgia Não Cardíaca – Estado da Arte

Myocardial Injury after Non-cardiac Surgery – State of the Art

Antonio José Lagoeiro Jorge,¹ Evandro Tinoco Mesquita,^{2,3,4,5} Wolney de Andrade Martins^{1,5} 

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

Centro de Ensino e Treinamento Edson de Godoy Bueno / UHG,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

UNIALFA / Colégio Brasileiro de Executivos em Saúde CBEXs,³ São Paulo, SP - Brasil

Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC),⁴ Cidade do México - México

DASA Complexo Hospitalar de Niterói,⁵ Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Aproximadamente 300 milhões de cirurgias não cardíacas são realizadas anualmente no mundo, e eventos cardiovasculares adversos são as principais causas de morbimortalidade no período perioperatório e pós-operatório. A lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS, do inglês *myocardial injury after non-cardiac surgery*) é uma nova entidade clínica associada com desfechos cardiovasculares adversos. MINS é definida como uma lesão miocárdica que pode resultar em necrose secundária à isquemia, com elevação dos biomarcadores. A lesão tem importância prognóstica e ocorre em até 30 dias após a cirurgia não cardíaca. Os critérios diagnósticos para MINS são: níveis elevados de troponina durante ou em até 30 dias após a cirurgia não cardíaca, sem evidência de etiologia não isquêmica, sem que haja necessariamente sintomas isquêmicos ou achados eletrocardiográficos de isquemia. Recentemente, pacientes com maior risco para MINS têm sido identificados por variáveis clínicas e biomarcadores, bem como por protocolos de vigilância quanto ao monitoramento eletrocardiográfico e dosagem de troponina cardíaca. Pacientes idosos com doença aterosclerótica prévia necessitam medir troponina diariamente no período pós-operatório. O objetivo deste trabalho é descrever este novo problema de saúde pública, seu impacto clínico e a abordagem terapêutica contemporânea.

Introdução

Aproximadamente 300 milhões de cirurgias não cardíacas são realizadas anualmente no mundo, e eventos cardiovasculares adversos são as principais causas de morbimortalidade no período perioperatório e pós-operatório.¹ A lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS, do inglês *myocardial injury after non-cardiac surgery*) é

uma nova entidade clínica, diferente do infarto do miocárdio (IM) que ocorre no período pós-operatório, e associada com desfechos cardiovasculares adversos, como mostrado no registro internacional VISION.² MINS é definida como uma lesão miocárdica que pode resultar em necrose secundária à isquemia, com elevação dos biomarcadores. A lesão tem importância prognóstica e ocorre em até trinta dias após a cirurgia não cardíaca.³ MINS tem uma incidência estimada de oito milhões de pacientes por ano, e associação independente com o risco de morte e complicações cardiovasculares no período pós-operatório inicial.^{4,5} (Figura 1).

A relevância prognóstica pode ser demonstrada pela associação dos critérios diagnósticos propostos com taxas de mortalidade de 30 dias⁶ e de dois anos.⁷

MINS não inclui lesão miocárdica perioperatória por causas não isquêmicas, tais como sepse, fibrilação atrial, embolismo pulmonar, e insuficiência renal, ou níveis de troponina cronicamente elevados.^{6,7}

Os critérios diagnósticos para MINS são: níveis elevados de troponina no período de 30 dias após a cirurgia não cardíaca, considerados secundários à isquemia miocárdica, isto é, sem evidência de etiologia não isquêmica, e sem a exigência da presença de sintoma isquêmico ou achado eletrocardiográfico de isquemia.⁶

Apesar de MINS ser um fenômeno pós-operatório comum e altamente reconhecido, sua incidência, fatores de risco, fisiopatologia, e implicações clínicas não são completamente definidos.⁸ As complicações cardiovasculares são uma causa de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca, e estudos mostraram que a incidência de IM no perioperatório corresponde a 6,2% de todas as cirurgias realizadas. A fisiopatologia dos eventos cardiovasculares no período pós-operatório é complexa, e envolve, entre outros, indução anestésica, sangramento, anemia, hipóxia, e dor no período pós-operatório, causando elevação nos níveis de catecolaminas e na síntese de cortisol, e um estado de hipercoagulabilidade.⁸ Recentemente, pacientes com maior risco para MINS têm sido identificados por variáveis clínicas e biomarcadores, bem como por protocolos de vigilância quanto ao monitoramento eletrocardiográfico e dosagem de troponina cardíaca. Assim, em pacientes idosos com doença aterosclerótica prévia, sugere-se que os níveis de troponina sejam dosados por três dias no pós-operatório.⁶

A predição de complicações cardíacas após cirurgia não cardíaca é difícil e imprecisa, e as medidas de troponina parecem exercer um papel importante nesse cenário. Estudos

Palavras-chave

Contusões Miocárdicas; Biomarcadores; Cuidados Pré-Operatórios.

Correspondência: Antônio José Lagoeiro Jorge •

Avenida Marques do Paraná, 303, 60 andar, centro, Niterói. CEP 24030-215, RJ – Brasil

E-mail: lagoeiro@globo.com

Artigo recebido em 12/04/2020, revisado em 27/08/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200317>

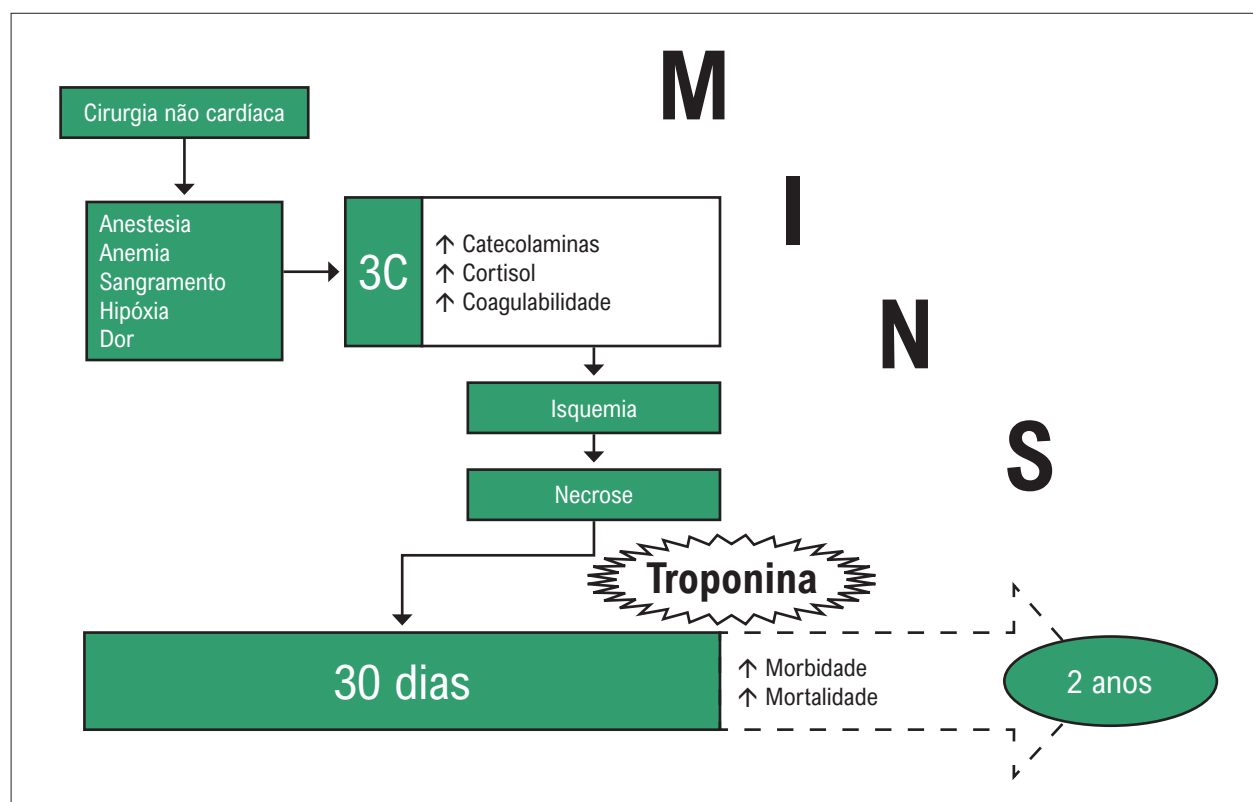


Figura 1 – Esquema de desenvolvimento de lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS, do inglês myocardial injury after non-cardiac surgery).

mostram que a troponina cardíaca ultrasensível (Tn-us) pode ser detectada na maioria dos pacientes antes da cirurgia não cardíaca, e que valores mais elevados estão associados com risco aumentado. Portanto, o uso da Tn-us pode melhorar a predição de complicações cardíacas após a cirurgia não cardíaca.^{9,10}

Apesar do aumento na literatura sobre o assunto e de evidência científica, MINS é pouco reconhecido, uma vez que, atualmente, não existe consenso global sobre sua definição ou critérios diagnósticos. Muitos estudos utilizam diferentes terminologias, tais como IM no período perioperatório/pós-operatório¹¹ ou lesão miocárdica perioperatória¹² para descrever o fenômeno. Além disso, os pontos de corte para os níveis de troponina para fins diagnósticos variam entre estudos, dependendo do subtipo de troponina e do método utilizado para sua detecção (Tabela 1). Ainda, a presença de MINS tem atraído pouca atenção entre cardiologistas e médicos em hospitais, em termos do diagnóstico, implicações clínicas, e prognóstico.^{13,14} O objetivo deste artigo foi descrever esse novo problema clínico com repercussões sobre a saúde pública e a abordagem terapêutica contemporânea.

Para estruturar este artigo de revisão, a busca de artigos foi realizada em dois bancos de dados, PubMed e Scielo, utilizando as palavras-chave em inglês “myocardial injury AND non-cardiac surgery”. A pesquisa foi realizada em janeiro de 2020. Foram incluídos estudos prospectivos e retrospectivos, e foram excluídos casos clínicos e resumos apresentados em congressos. A elegibilidade de cada estudo foi independentemente avaliada por dois investigadores.

Opiniões divergentes sobre a relevância dos artigos foram resolvidas por consenso.

Lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca

Aspectos epidemiológicos

Morte cardíaca é a causa principal de mortalidade no pós-operatório nos primeiros 30 dias após cirurgia.¹⁵ De todas as cirurgias realizadas no mundo, estima-se que aproximadamente 100 milhões envolvem pacientes com idade igual ou superior a 45 anos; cerca de 1,1 milhão (1,1%) desses sofrem um IM com sintomas de isquemia no período perioperatório, 2,2 milhões (2,2%) tem um IM assintomático, e 4,6 milhões (4,6%) sofrem MINS. As taxas de mortalidade em 30 dias nesses três grupos são 9,7%, 12,5%, e 7,8%, o que corresponde, anualmente, a mais de 750 mil mortes por isquemia do miocárdio e, portanto, a um novo desafio de saúde pública mundial.¹⁶

Pacientes diagnosticados com MINS são mais velhos que aqueles sem a doença, e a incidência de MINS é significativamente mais alta em homens (17,7%) que em mulheres (16,2%).¹ Ainda, pacientes que desenvolvem MINS têm mais fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença renal crônica, e uma maior frequência cardíaca no pré-operatório.¹⁷ Mais que 90% dos pacientes com MINS não apresentam elevação do segmento ST ou qualquer outro sintoma de isquemia.⁴

Tabela 1 – Critérios para caracterização de lesão miocárdica, lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS), lesão miocárdica no perioperatório, e infarto do miocárdio nos períodos perioperatório e pós-operatório

	Critérios
Lesão miocárdica ³²	- Evidência de valores elevados de troponina cardíaca, com pelo menos um valor acima do limite superior de referência no percentil 99; - Manifestações clínicas não precisam estar presentes; - A lesão miocárdica é considerada aguda se houver elevação e/ou queda dos níveis de troponina cardíaca; - Liberação de biomarcadores cardíacos sem evidência de isquemia do miocárdio;
Lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS) ³²	- Definida como lesão celular miocárdica durante os primeiros 30 dias após cirurgia não cardíaca de etiologia isquêmica e independentemente associada com mortalidade; - Ausência de outras condições não isquêmicas;
Lesão miocárdica perioperatória ¹²	- Normalmente não exibe sintomas típicos de isquemia miocárdicas; - Eletrocardiograma tem sensibilidade muito baixa para o diagnóstico; - Deteção e a quantificação de lesão aguda de cardiomiócitos pela medida de troponina cardíaca; - Definida como aumento absoluto nos níveis de troponina ultrasensível ≥ 14 ng/L acima dos valores pré-operatórios; - Após cirurgia não cardíaca, fortemente associada com mortalidade em 30 dias
Infarto do miocárdio nos períodos perioperatório e pós-operatório ⁴⁹	- Definido como elevação nos níveis de biomarcadores ou enzimas cardíacas (com definições separadas para troponina ou fração MB da creatina quinase), e um ou mais dos seguintes fatores: - Sintomas isquêmicos; - Alterações eletrocardiográficas em duas derivações contíguas (i.e., desenvolvimento de ondas Q patológicas, elevação do segmento ST, depressão do segmento ST, ou inversão da onda T); - Intervenção da artéria coronária, ou evidência de infarto do miocárdio no exame de imagem ou necrópsia

Smilowitz e Berger⁸ conduziram uma meta-análise envolvendo 169 estudos, mostrando uma incidência de MINS de 17,9% das cirurgias não cardíacas. Entre os 139 estudos em que se mediram sistematicamente os biomarcadores cardíacos em todos os pacientes cirúrgicos, MINS ocorreu em 19,6% dos pacientes. Entre os outros 30 estudos, sem medidas de biomarcadores, a incidência de MINS foi de 9,9%.¹ MINS ocorre mais frequentemente em procedimentos de urgência que em procedimentos eletivos (32,7% vs. 16,6%). A incidência também varia conforme o subtipo das cirurgias não cardíacas; a incidência de MINS foi de 10,1% e 18,0% nas cirurgias vasculares e cirurgias ortopédicas, respectivamente.

Fatores de risco

Estudos têm relatado a prevalência de doença cardiovascular ou de pelo menos um fator de risco cardiovascular entre indivíduos submetidos a cirurgia não cardíaca.¹ Os pacientes com MINS eram mais propensos a apresentarem pressão arterial elevada, doença arterial coronariana, IM prévio, insuficiência cardíaca, e doença renal crônica em comparação a pacientes sem MINS¹ (Figura 2).

O risco de MINS é maior em indivíduos submetidos à cirurgia de urgência ou emergência, cirurgia aberta, transfusões, tempo de cirurgia prolongado, pressão arterial média < 65 mmHg, frequência cardíaca ≥ 110 bpm, e uso de vasopressores no período perioperatório.^{1,5}

A relação entre o tipo de anestesia e MINS continua incerta. Enquanto um estudo mostrou uma associação do sevoflurano com taxas mais baixas de MINS em comparação ao propofol (11,7% vs. 29,0%, $p = 0,018$),¹⁸ outros estudos não mostraram benefício do uso de anestésicos voláteis em relação à ocorrência de MINS.^{19,20}

É importante identificar pacientes em risco elevado de eventos cardíacos adversos graves, com base na avaliação pré-operatória e baixa capacidade funcional (< 4 METs). As diretrizes recomendam avaliar os pacientes com doença cardiovascular conhecida, ou aqueles com idade igual ou superior a 45 anos que foram submetidos à cirurgia e requeiram ao menos uma noite de internação.²¹

Custos e acessibilidade são considerados determinantes importantes do método utilizado, e estudos observacionais prospectivos avaliaram a capacidade da porção N-terminal do pró-hormônio do Peptídeo Natriurético do tipo B (NT-proBNP) e do Peptídeo Natriurético tipo B (BNP) em prever eventos cardiovasculares maiores após a cirurgia não cardíaca. Em pacientes com idade de 45 anos ou mais, com doença cardiovascular importante, ou um Índice de Risco Cardíaco Revisado (IRCR)²² ≥ 1 , recomenda-se medir BNP ou NT-proBNP antes da cirurgia para melhorar o risco cardíaco perioperatório em vez de se realizar testes de imagens ou exame de estresse cardíaco não invasivo.²¹

Doenças pulmonares pré-existent contribuem para a morbimortalidade perioperatória em uma intensidade similar a complicações cardíacas.²³ As taxas de complicações são mais altas em cirurgias abdominais, torácicas, e de cabeça e pescoço devido ao impacto sobre os mecanismos respiratórios.²⁴

A maioria dos pacientes submetidos à cirurgia vascular apresentam múltiplos fatores de risco e comorbidades, e há evidências crescentes de que fatores de risco cardiovasculares tradicionais também estejam associados com tromboembolismo venoso, o que aumentaria o risco de MINS. De acordo com grandes estudos prospectivos do tipo coorte, MINS influencia, em curto e em longo prazo, todas as causas de mortalidade após a cirurgia vascular.²⁵

Fatores de risco para lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS)		
Pré-operatório	Perioperatório	Pós-operatório
• Idade ≥ 65 anos	• Anestesia (estimulação simpática)	• Hipotensão
• Sexo masculino	• Hipotensão	• Sangramento
• Doença renal crônica	• Taquicardia	• Taquicardia
• Doença arterial periférica	• Hipotermia	• Hipoxemia
• Doença arterial coronariana e stent recente		• Dor
• Doença cerebrovascular crônica e AVC recente		• Dosagem de troponina
• Diabetes mellitus		
• Hipertensão		
• Estenose aórtica grave		
• Cirurgia de urgência e emergência		
• NT-proBNP elevado		

Figura 2 – Fatores de risco nos períodos pré-operatório, perioperatório, e pós-operatório para lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS). AVC: acidente vascular cerebral; NT-ProBNP: N-terminal do pró-hormônio do Peptídeo Natriurético do tipo B (NT-proBNP). Adaptado de Devereaux & Szczeklik W.⁶

Fisiopatologia

A fisiopatologia do MINS ainda não foi totalmente definida. Não está clara a predominância de trombose ou de isquemia, apesar de a maioria dos casos ocorrer em pacientes com doença aterosclerótica subjacente.⁴ Dois mecanismos fisiopatológicos distintos podem ser considerados em pacientes com MINS: ruptura, fissura ou erosão da placa coronariana, com consequente trombose intraluminal que é equivalente ao infarto agudo do miocárdio do tipo 1 (IAM1), e um desequilíbrio entre o fornecimento e a demanda de oxigênio, e presença de placas instáveis, o que caracteriza o infarto agudo do miocárdio do tipo 2 (IAM2). Estudos sugerem que ambos os mecanismos exercem importante papel na fisiopatologia do MINS no período perioperatório.²⁶⁻²⁸

A confirmação de MINS é feita com base nos valores elevados de troponina, segundo grandes estudos prospectivos do tipo coorte que avaliaram níveis de troponina no pós-operatório de adultos que se submeteram a cirurgias não cardíacas. MINS não inclui lesão miocárdica perioperatória secundária a uma etiologia não isquêmica documentada, incluindo fibrilação atrial paroxística, sepse, pneumonia, e embolismo pulmonar.⁶

O estudo OPTIMUS²⁹ avaliou 30 pacientes que tiveram IM sem elevação do segmento ST (STEMI) após cirurgia não cardíaca, e 30 pacientes pareados que tiveram STEMI sem cirurgia. Os pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco e à tomografia de coerência óptica em uma média de dois dias após o diagnóstico de IM. A presença de trombo intracoronariano oclusivo como causa do IM foi observada em 13% dos casos de IM perioperatório em comparação a 67% dos casos de IM não relacionado à cirurgia ($p < 0,001$). As lesões culpadas apresentaram fibroateroma em 60% dos casos perioperatórios e 67% dos casos não operatórios ($p = 0,52$). O estudo OPTIMUS excluiu pacientes com STEMI. Estudos

grandes prospectivos sugerem que STEMI corresponde de 11% a 21% dos IMs no período perioperatório.^{5,30}

O estudo VISION³¹ foi um estudo prospectivo de 955 pacientes de 12 centros em oito países, que foram submetidos à angiografia coronariana por tomografia computadorizada antes da cirurgia não cardíaca. Dos 71 pacientes (7%) que apresentaram IM no período pré-operatório, em 4%, o exame mostrou artérias coronárias normais.^{6,31} Doença arterial coronariana extensa ou obstrutiva esteve presente em 72% dos pacientes que apresentaram IM no período perioperatório, e os demais 24% apresentaram no mínimo uma placa coronária com estenose menor que 50%.⁶

Estudos mostraram que um número substancial de pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca apresenta lesões miocárdicas importante que não se enquadram na definição universal de IM. Os estudos OPTIMUS²⁹ e VISION³¹ excluíram pacientes com lesão miocárdica no perioperatório que não preencheram os critérios de definição para IM.³² Ambos os estudos mostraram que tromboes estiveram presentes em um terço dos casos e, nos demais pacientes, o desequilíbrio entre o aporte e a demanda de oxigênio foi o possível responsável pela lesão miocárdica no perioperatório. Assim, esses dados sugerem que cerca de um terço dos casos de MINS sejam causados por trombose. Quase todos esses pacientes apresentaram estenose que predispõe os pacientes a eventos trombóticos futuros, o que facilitaria o estabelecimento de intervenções terapêuticas efetivas.⁶

MINS foi consolidado para pacientes com níveis aumentados de troponina no período pós-operatório, na ausência dos critérios para a quarta definição universal de IM.³² Esses pacientes podem progredir com dor torácica, e/ou alterações eletrocardiográficas típicas de IM. Ainda, foram observadas complicações cerebrovasculares e cardiovasculares em pacientes com MINS no ambiente hospitalar e fora do

hospital. Os mecanismos fisiopatológicos do MINS envolvem elevações de troponina nos primeiros dias após cirurgia, e estão fortemente associados com mortalidade em 30 dias e em longo prazo. Ainda, apesar de concentrações mais altas de troponina no período pós-operatório estarem melhor associadas com complicações cardíacas, tais como IM do tipo 2, elevações pequenas estão raramente associadas com sinais evidentes de anormalidades cardíacas no período pós-operatório.^{33,34} Esses dados foram demonstrados no estudo VISION, no qual concentração de troponina de 0,02 ng/mL mostrou uma associação independente com mortalidade por causas não vasculares (RR 1,65; IC 95% 0,74–3,67).³⁵ Independentemente da causa (vascular ou não vascular) de morte, MINS como resposta ao estresse da cirurgia pode ser preditora de eventos adversos.¹⁶

Diagnóstico e mecanismos de MINS

A lesão miocárdica no pós-operatório não ocorre aleatoriamente, e sua ocorrência é mais provável em pacientes com doença cardiovascular. Se, por um lado, o tipo, a duração, e extensão da cirurgia são fatores que contribuem para a ocorrência de MINS, o risco basal é um determinante bem mais forte de risco de IM e mortalidade. A avaliação do risco cardíaco pré-operatório pode ajudar na escolha do paciente, dos tratamentos, tais como escolher entre procedimento endoscópico versus procedimento aberto, bem como da intensidade e duração do seguimento pós-operatório.⁴

A estimativa do risco pré-operatório geralmente utiliza uma combinação de ferramentas de avaliação de risco, testes cardíacos não invasivos e, mais recentemente e aparentemente mais promissor, o uso de biomarcadores.

Entender as mudanças fisiológicas causadas pelo estresse cirúrgico e pelo uso de anestesia é necessário para avaliar o risco perioperatório. A resposta ao estresse cirúrgico é ativada no hipotálamo pelo local da lesão tecidual, que resulta em respostas endócrina (níveis aumentados de cortisol e hormônio antidiurético), metabólica (catabolismo de carboidratos, gordura e proteínas), e inflamatória (liberação de citocinas).²⁴

Os médicos geralmente utilizam informações do paciente para avaliar tolerância ao exercício como um indicador aproximado de preparo físico. No entanto, os pacientes geralmente têm pouca habilidade para estimar sua tolerância ao exercício, e talvez por isso, os médicos também tendem a subestimar a tolerância ao exercício.

Contudo, mesmo estimativas ruins da tolerância ao exercício provavelmente não têm muita importância, uma vez que mesmo testes cardiopulmonares são maus preditores de risco cardiovascular pré-operatório.³⁶

Estudos epidemiológicos investigaram vários critérios para o diagnóstico de MINS e demonstraram sua associação com mortalidade em 30 dias.⁶ Esses estudos estabeleceram os seguintes critérios diagnósticos para MINS: (1) ocorrência de elevação nos níveis de troponina no pós-operatório considerada como resultante de lesão isquêmica do miocárdio na ausência de outras condições não isquêmicas, tais como Tromboembolia pulmonar (TEP), sepse, miocardite, e síndrome de Takotsubo; (2) dentro de 30 dias após a cirurgia não cardíaca; (3) sem necessariamente existir sintomas ou alterações eletrocardiográficas típicas de isquemia^{3,15} (Tabela 2).

Esses estudos também estabeleceram limiares de troponina no perioperatório para o diagnóstico de MINS: (1) troponina T > 0,03 ng/mL¹¹ e (2) aumento na troponina T ultrasensível (TnT-us) de 0,02 a < 0,065 ng/mL, com um aumento absoluto de pelo menos 0,005ng/mL (o que foi independentemente associado com mortalidade de 30 dias), ou TnT-us > 0,065 ng/mL. Apesar de nenhum estudo ter estabelecido limiares para troponina I para MINS, os médicos devem definir elevação como qualquer valor acima do limite superior de referência no percentil 99 para cada teste de troponina I.⁶

A elevação de troponina continua controversa em populações cirúrgicas específicas, tal como pacientes idosos com fraturas no quadril. Alguns estudos mostraram um aumento na mortalidade em curto e em longo prazo,^{37,38} enquanto outros não mostraram essa alteração.^{39,40} Um estudo observacional⁴¹ do tipo coorte nessa população incluiu 312 pacientes e mostrou que o aumento isolado de troponina não foi preditor de morte e/ou readmissão, ou de qualquer outro desfecho incluindo complicações pós-operatórias, internação, admissão na unidade de terapia intensiva (UTI).

Estudos prospectivos avaliando adultos submetidos à cirurgia não cardíaca e medidas de troponina após a cirurgia mostraram que de 13% a 18% desenvolvem MINS em 30 dias após cirurgia.^{3,12} Entre os indivíduos que desenvolvem MINS, 22% a 29% preencheram os critérios para a definição universal de IM.³² A maioria do IM e MINS ocorrem nas primeiras 48 horas após a cirurgia, e o IM no perioperatório pode ocorrer sem sintomas isquêmicos. Tal disparidade pode

Tabela 2 – Elevação da troponina nos primeiros dias pós-operatório e mortalidade em 30 dias

Troponina T (ng / mL)	Pacientes n (%)	Mortes 30 dias após cirurgia n (%)	HR ajustado (IC 95%)
< 0,01	13.376 (88,4)	134 (1,0)	1,0
0,02	494 (3,3)	20 (4,0)	2,41 (1,33-3,77)
0,03-0,29	1.121 (7,4)	105 (9,3)	5,00 (3,72-6,76)
≥ 0,30	142 (0,9)	24 (16,9)	10,48 (6,25-16,62)

HR: hazard ratio. Adaptado de Devereaux et al.³⁵

Artigo de Revisão

ser explicada, em parte, pelo uso de narcóticos e sedativos após a cirurgia.⁶

Considerando que muitos casos de MINS passarão despercebidos na ausência do monitoramento de troponina, a recomendação é medir os níveis do marcador nos dias 1, 2 e 3 após cirurgia não cardíaca enquanto o paciente estiver no hospital.⁶ Com base na análise de custo-consequência do estudo VISION, podemos definir os pacientes em risco aqueles com idade superior a 65 anos ou com uma história de doença aterosclerótica.⁴² (Figura 3)

BNP e NT-proBNP são biomarcadores liberados na circulação sistêmica em resposta à distensão do miocárdio do átrio esquerdo. Também são liberados em resposta à isquemia, inflamação, e estímulos neuroendócrinos. Concentrações de peptídeos natriuréticos no pré-operatório são fortes preditores de eventos cardíacos no perioperatório, incluindo mortalidade, IM, e insuficiência cardíaca.⁴³ Em pacientes submetidos à cirurgia vascular, a medida de peptídeos natriuréticos para avaliação de risco pré-operatório melhora substancialmente as predições feitas por instrumentos tais como o ICR. Recentemente, uma subanálise do registro VISION mostrou que em indivíduos com idade maior que 45 anos, a dosagem de NT-proBNP no período pré-operatório identificou indivíduos em maior risco de MINS, e promoveu valores incrementais sobre o ICR em identificar indivíduos em maiores riscos cardiovasculares.⁴⁴

Rodseth et al.⁴⁵ conduziram uma revisão sistemática de 2179 pacientes, e mostraram que níveis pré-operatórios elevados de BNP em concentrações maiores que 92 ng/L ou concentrações pré-operatórias de NT-proBNP maiores

que 300 ng/L eram fortes preditores de morte e IM não fatal em 30 dias após a cirurgia (OR, 3,4 [IC 95% 2,6–4,5; $p < 0,001$]) e de 180 dias ou mais após cirurgia (OR 2,6 [IC 95% 2,0–3,4; $p < 0,001$]). Um modelo utilizando BNP no pré-operatório reclassificou corretamente 16% mais pacientes como em alto risco, e 15% mais pacientes como em baixo risco em comparação a um modelo em que utilizou somente fatores de risco basais no pré-operatório. Com a inclusão das medidas de BNP ou NT-proBNP, observou-se que valores elevados no pré-operatório aumenta a capacidade preditiva de um desfecho composto de morte e IM não fatal em 30 dias (OR ajustado 2,2 [IC 95% 1,9–2,7]) após cirurgia não cardíaca.⁴⁵

Diretrizes da Sociedade Europeia de Anestesiologia para avaliação de risco operatório de cirurgia não cardíaca recomendam a medida de peptídeos natriuréticos no período pré-operatório em pacientes em alto risco para cirurgia geral ou ortopédica, e em pacientes em risco intermediário ou alto para cirurgia vascular ou torácica.⁴⁶

As diretrizes da Sociedade Canadense de Cardiologia para cirurgias não cardíacas²¹ recomendam medir BNP ou NT-proBNP antes da cirurgia para melhorar a estimativa de risco cardíaco pré-operatório em pacientes com idade de 65 anos ou mais. Nos pacientes com idade entre 45 e 64 anos, doença cardiovascular importante e um escore de ICR ≥ 1 . Além disso, pacientes com elevada concentração de biomarcadores precisam ter os níveis de troponina medida nos primeiros dois dias após cirurgia.²¹

A Terceira Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia

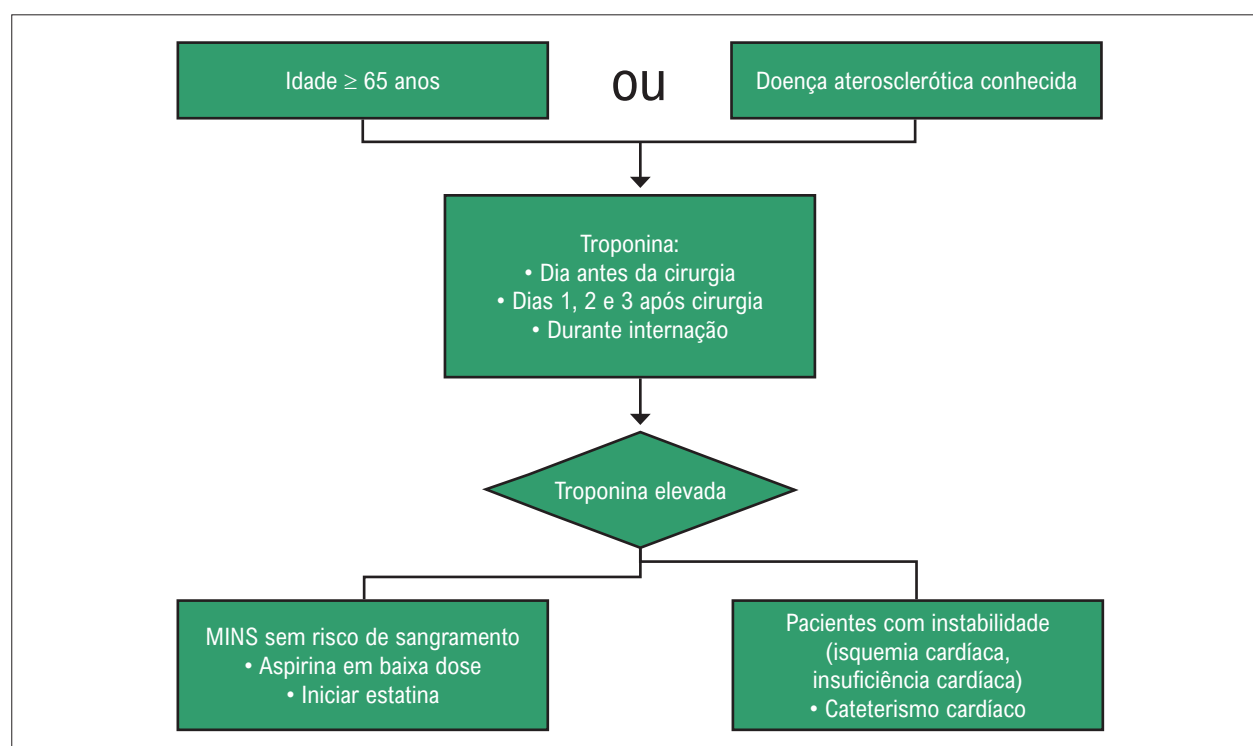


Figura 3 – Avaliação dos pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca Adaptado de Devreux & Szczeklik W.⁶

recomenda, para pacientes em risco intermediário ou alto, a busca ativa pela ocorrência de eventos cardiovasculares, por meio de monitoramento na UTI ou na unidade de terapia semi-intensiva. O risco de um evento de natureza isquêmica requer monitoramento eletrocardiográfico e medida de marcadores de lesão miocárdica (troponina) até o terceiro dia pós-cirurgia, período em que a maioria dos eventos cardiovasculares se concentram.⁴⁷

Tratamento

A complexidade dos mecanismos que contribuem para a ocorrência de IM no período perioperatório torna difícil o tratamento de MINS. Algumas das opções terapêuticas estabelecidas para o cenário não operatório, tais como o uso de agentes antiplaquetários, são de alto risco devido ao risco de sangramento no pós-operatório. Além disso, existem poucos dados de ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento de MINS.¹⁶

Terapia no pré-operatório para a prevenção de MINS

Um ponto que permanece relativamente pouco abordado em MINS é a prevenção. Os mecanismos propostos de IM no período perioperatório incluem fissura ou ruptura da placa aterosclerótica, em uma condição caracterizada por hipotensão, altos níveis de catecolaminas, e arritmias. Na prevenção de MINS, deve-se estabelecer um equilíbrio entre garantir uma adequada cobertura antitrombótica sem aumentar o risco de sangramento e minimizando os efeitos adversos de um aumento no impulso simpático, evitando-se hipotensão.¹⁴

Até o presente momento, o cuidado perioperatório do paciente tem sido amplamente focado na prevenção de IM, e poucos estudos tentaram determinar o impacto de terapias preventivas secundárias para IM em pacientes com elevação isolada de troponina.⁴⁸

No passado, os betabloqueadores eram recomendados a pacientes em risco vascular que se submeteram a cirurgias cardíacas de risco alto ou intermediário. Contudo, após a publicação do estudo POISE,⁴⁹ que avaliou o uso de betabloqueadores no pré-operatório, a razão risco/benefício foi considerado desfavorável. O estudo POISE recrutou 8351 pacientes e mostrou que o metoprolol reduziu significativamente a incidência de IM em comparação ao placebo, mas aumentou significativamente o risco de acidente vascular cerebral e bradicardia clinicamente importante. Ainda, o grupo que recebeu metoprolol apresentou um risco significativamente maior de mortalidade em comparação a placebo. Assim, a principal estratégia no pré-operatório de se usar betabloqueadores mostrou-se ineficaz e mesmo perigosa para aqueles pacientes que ainda não usam esse medicamento para condições cardíacas pré-existentes.⁴⁹ Seria apropriado que pacientes com doença arterial coronariana comprovada e aqueles com alto risco para a doença, utilizasse betabloqueadores para os benefícios dos desfechos em longo prazo, independentemente de qualquer cirurgia iminente.⁵⁰

Dados observacionais no período perioperatório sugerem que pacientes com MINS beneficiam-se de terapia com aspirina e estatina. Apesar de o uso de aspirina ajudar a

evitar o estado de hipercoagulabilidade pós-operatória que pode resultar em eventos isquêmicos, o papel da aspirina na prevenção de MINS permanece controverso.¹⁰ Em um subestudo com 415 pacientes que tiveram IM perioperatório no estudo POISE, uma análise multivariada demonstrou um baixo risco de morte em 30 dias em pacientes usando aspirina e estatinas.⁶ Por outro lado, os resultados do estudo POISE 2 mostraram que a aspirina não resulta em melhora na taxa de eventos cardiovasculares ou mortalidade em 30 dias, causando um aumento significativo na ocorrência de sangramento em comparação a placebo. Os autores postularam que o aumento nos eventos cardiovasculares pode estar relacionado a aumento de sangramento, causando uma falha na relação fornecimento e demanda.⁵¹

No entanto, o estudo POISE 2⁵¹ apresenta falhas que potencialmente limitam sua aplicabilidade. Por exemplo, o tempo de administração de aspirina no período pré-operatório não foi padronizado. Com base nos critérios de inclusão, a aspirina teria sido indicada para prevenção secundária na maioria dos pacientes do estudo. Retirar a aspirina desses pacientes os colocaria em um risco aumento para eventos cardíacos e acidente vascular cerebral, uma vez que a descontinuidade do tratamento com aspirina resulta em aumento nos níveis de tromboxano A2 e fibrinólise diminuída.⁵²

Um estudo observacional de Foucrier et al.⁵³ incluiu 66 pacientes que tiveram aumento na troponina após cirurgia vascular e 132 controles pareados que não tiveram elevação de troponina após a cirurgia. O desfecho primário foi ocorrência de desfecho cardíaco maior – IM, revascularização coronária, e edema pulmonar com hospitalização em um ano. A intensificação da medicação cardiovascular foi definida como a introdução ou aumento da dose de pelo menos um dos quatro medicamentos – agentes antiplaquetários, estatinas, betabloqueadores, e inibidores de enzima conversora de angiotensina. Pacientes sem tratamento cardiovascular intensificado apresentaram um RR de 1,77 (IC 95% de 1,13 – 2,42) para o desfecho primário, em comparação ao grupo controle. Por outro lado, os pacientes com tratamento intensificado apresentaram um risco similar para o desfecho primário em comparação ao grupo controle (RR 0,63; IC 95% 0,10-1,19).⁵³ Ainda, uma meta-análise mostrou que a interrupção do uso de aspirina no período perioperatório em pacientes com ou sem risco de doença cardíaca isquêmica foi associada com um risco três vezes maior de eventos adversos cardíacos sérios.⁵⁴

Complicações cardiovasculares são a causa mais importante de morbidade e mortalidade perioperatória em pacientes submetidos à cirurgia vascular. Os efeitos protetores relacionados ao uso de estatinas parecem ser baseados na ação hipolipemiante e outras propriedades desses medicamentos, tais como melhora na função endotelial, hemostasia, e inflamação, que resultam na estabilização da placa coronária. Ensaios clínicos mostraram que a incidência de eventos cardiovasculares nos primeiros seis meses após a cirurgia, incluindo morte por causas cardíacas, IM agudo não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico, e angina instável, pode diminuir com o uso de atorvastatina no perioperatório em pacientes que precisam ser submetidos à cirurgia vascular, independentemente das concentrações séricas de colesterol.⁵⁵

A terceira Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda que, para pacientes recebendo aspirina para prevenção secundária, a medicação deve ser mantida em dose máxima de 100 mg por dia. Dados de meta-análise sugerem que essa relação é favorável para a maioria dos pacientes no período perioperatório. Neurocirurgias, devido à alta morbidade e mortalidade dos sangramentos relacionados, são uma indicação de suspensão do uso de aspirina sete dias antes da cirurgia.⁴⁷

Todas as principais diretrizes recomendam a continuidade da terapia com estatina no período perioperatório, e o início do uso de estatinas em pacientes submetidos à cirurgia vascular.^{21,47,56,57} O estudo VISION mostrou que pacientes que tomaram estatinas no período pré-operatório apresentaram taxas significativamente mais baixas de MINS e de mortalidade por todas as causas. As estatinas devem ser iniciadas pelo menos duas semanas antes da cirurgia para promover os efeitos de estabilização de placa e anti-inflamatórios.¹⁴

As últimas diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) não recomendam a revascularização coronária antes da cirurgia não cardíaca.⁵⁷ A revascularização da artéria coronária no pré-operatório não reduziu a mortalidade em longo prazo ou o IM no período pós-operatório em comparação ao uso de medicamentos em um estudo com mais de 5000 pacientes submetidos à cirurgia vascular.⁵⁸ A cirurgia de revascularização do miocárdio e a intervenção coronária percutânea são procedimentos associados com um risco significativo.⁵⁹ Pacientes com *stents* coronários após a intervenção coronária percutânea estão em risco de trombose de *stent* durante a cirurgia, especialmente em caso de interrupção no uso de agentes antiplaquetários no período perioperatório. A revascularização antes da cirurgia não cardíaca é recomendada apenas para pacientes a quem a revascularização é indicada independentemente de cirurgia.⁵⁷

Na fase perioperatória, para prevenir eventos cardiovasculares, o anestesiológico deve limitar a hipotermia e imediatamente tratar hipotensão e taquicardia, possivelmente evitando o uso de betabloqueadores.⁴⁸

Cuidado no pós-operatório

No período pós-operatório, hipotensão, taquicardia, hipóxia, sangramento e dor promovem um desequilíbrio entre fornecimento e consumo de oxigênio no miocárdio, aumentando o risco de lesão, devendo ser detectado e corrigido precocemente.⁴⁸

No manejo de MINS, o uso de aspirina e estatina pode ser recomendado em pacientes que não preenchem os critérios de síndrome coronária aguda, uma vez que tal medida mostrou melhorar os resultados.²¹ Teoricamente, os betabloqueadores podem contribuir no manejo do desequilíbrio entre o fornecimento e a demanda de oxigênio que resulta em MINS. No entanto, deve-se pesar os benefícios de se usar betabloqueadores e bloqueadores de receptores da angiotensina contra o risco de hipotensão, o que pode acentuar o dano no miocárdio.¹⁴ Outros estudos

são necessários para se obter evidências mais robustas acerca do uso desses medicamentos. Pacientes que preenchem os critérios para síndrome coronária aguda devem ser tratados segundo diretrizes clínicas atuais.¹⁴ Procedimentos invasivos para investigar doença coronária obstrutiva em pacientes com MINS não são indicados, exceto para pacientes com critérios para STEMI, ou pacientes com instabilidade hemodinâmica ou elétrica.

O estudo MANAGE avaliou o uso de dabigatrana para o tratamento de MINS. Os autores encontraram que os indivíduos no braço da intervenção apresentaram taxas mais baixas de eventos vasculares maiores ($n = 97$; 11% - pacientes alocados para dabigatrana vs. $n = 133$; 15% - pacientes alocados no grupo controle, $p = 0,0115$), com complicações hemorrágicas em comparação ao braço do placebo $n = 29$; 3% - pacientes alocados para dabigatrana vs. $n = 31$; 4% - pacientes alocados no grupo controle, $p = 0,76$).⁷ No entanto, o estudo tem algumas limitações no delineamento e nos resultados. O estudo foi finalizado precocemente, o desfecho primário modificado no meio do estudo, a as taxas de descontinuação do medicamento foram altas. Apesar de suas deficiências, o estudo abre caminho para mais pesquisa na área.¹⁴

Conclusões

MINS representa uma nova entidade clínica caracterizada hoje como um problema de saúde emergente em vista do número crescente de cirurgias não cardíacas e sua alta prevalência. MINS é um marcador de eventos vasculares futuros, e sua detecção precoce com o uso de biomarcadores deve ser realizada em todas as cirurgias médias e grandes realizadas em indivíduo com 65 anos de idade ou mais, e naqueles com doença aterosclerótica prévia independentemente da idade. Registro multicêntricos e ensaios clínicos têm sido desenvolvidos com a ajuda da medicina perioperatória, com o objetivo de melhorar a vigilância cardiovascular e o tratamento desse grupo de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jorge AJL, Mesquita ET, Martins WA.

Potencial conflito de interesse

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

- Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev*. 2019;27(6):267-73. doi: 10.1097/CRD.0000000000000254.
- Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, et al. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1936-45. doi: 10.1213/ANE.0000000000002560.
- Devereaux PJ, Bickard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels with Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017;317(16):1642-51. doi: 10.1001/jama.2017.4360.
- Ruetzler K, Khanna AK, Sessler DI. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesth Analg*. 2020;131(1):173-86. doi: 10.1213/ANE.0000000000004567.
- Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and Short-Term Prognosis of Perioperative Myocardial Infarction in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):523-8. doi: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003.
- Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: Diagnosis and Management. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3083-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehz301.
- Devereaux PJ, Ducepe E, Guyatt G, Tandon V, Rodseth R, Bickard BM, et al. Dabigatran in Patients with Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery (MANAGE): An International, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2325-34. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30832-8.
- Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Management to Reduce Cardiovascular Events. *Circulation*. 2016;133(11):1125-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017787.
- Maile MD, Jewell ES, Engoren MC. Timing of Preoperative Troponin Elevations and Postoperative Mortality after Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2016;123(1):135-40. doi: 10.1213/ANE.0000000000001309.
- Gualandro DM, Puelacher C, LuratiBuse G, Lampart A, Strunz C, Cardozo FA, et al. Comparison of High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T for the Prediction of Cardiac Complications after Non-Cardiac Surgery. *Am Heart J*. 2018;203:67-73. doi: 10.1016/j.ahj.2018.06.012.
- van Waes JA, Nathoe HM, Graaff JC, Kemperman H, Borst GJ, Peelen LM, et al. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery and its Association with Short-Term Mortality. *Circulation*. 2013;127(23):2264-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128.
- Puelacher C, Buse GL, Seeberger D, Szargy L, Marbot S, Lampart A, et al. Perioperative Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
- Xie J, Qiu L, Tao Y, Zhu T. Perioperative Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: An Easily Ignored and Challenging Problem. *Int J Cardiol*. 2019;292:42. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.059.
- Kuthiah N, Er C. Myocardial Injury in Non-Cardiac Surgery: Complexities and challenges. *Singapore Med J*. 2020;61(1):6-8. doi: 10.11622/smedj.2019038.
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564-78. doi: 10.1097/ALN.0000000000000113.
- Mauermann E, Puelacher C, Buse GL. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: An Underappreciated Problem and Current Challenges. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(3):403-12. doi: 10.1097/ACO.0000000000000336.
- Bickard BM, Scott DJA, Chan MTV, Archbold A, Wang CY, Sigamani A, et al. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Ann Surg*. 2018;268(2):357-63. doi: 10.1097/SLA.0000000000002290.
- Wang Q, Li YH, Wang TL, Feng H, Cai B. Protective Effect of Low-Dose Sevoflurane Inhalation and Propofol Anesthesia on the Myocardium after Carotid Endarterectomy: A Randomized Controlled Trial. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(14):1862-6. doi: 10.4103/0366-6999.160487.
- Lindholm EE, Aune E, Norén CB, Seljeflot I, Hayes T, Otterstad JE, et al. The Anesthesia in Abdominal Aortic Surgery (ABSENT) study: A Prospective, Randomized, Controlled Trial Comparing Troponin T Release with Fentanyl-Sevoflurane and Propofol-Remifentanyl Anesthesia in Major Vascular Surgery. *Anesthesiology*. 2013;119(4):802-12. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829bd883.
- Zangrillo A, Testa V, Aldrovandi V, Tuoro A, Casiraghi G, Cavenago F, et al. Volatile Agents for Cardiac Protection in Noncardiac Surgery: A Randomized Controlled Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(6):902-7. doi: 10.1053/j.jvca.2011.06.016.
- Ducepe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
- Ford MK, Beattie WS, Wijesundera DN. Systematic Review: Prediction of Perioperative Cardiac Complications and Mortality by the Revised Cardiac Risk Index. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):26-35. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007.
- Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative Pulmonary Risk Stratification for Noncardiothoracic Surgery: Systematic Review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006;144(8):581-95. doi: 10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00009.
- Bierle DM, Raslau D, Regan DW, Sundstedt KK, Mauck KF. Preoperative Evaluation Before Noncardiac Surgery. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(4):807-22. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.04.029.
- Górka J, Polok K, Fronczek J, Górka K, Kózka M, Iwaszczuk P, et al. Myocardial Injury is More Common than Deep Venous Thrombosis after Vascular Surgery and is Associated with a High One Year Mortality Risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56(2):264-70. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.005.
- Bickard BM, Rodseth RN. The Pathophysiology of Peri-Operative Myocardial Infarction. *Anaesthesia*. 2010;65(7):733-41. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06338.x.
- Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;119(22):2936-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228.
- Landesberg G. The Pathophysiology of Perioperative Myocardial Infarction: Facts and Perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17(1):90-100. doi: 10.1053/jcan.2003.18.
- Sheth T, Natarajan MK, Hsieh V, Valettas N, Rokoss M, Mehta S, et al. Incidence of Thrombosis in Perioperative and Non-Operative Myocardial Infarction. *Br J Anaesth*. 2018;120(4):725-33. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.063.
- Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative Acute Myocardial Infarction Associated with Non-Cardiac Surgery. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2409-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehx313.
- Sheth T, Chan M, Butler C, Chow B, Tandon V, Nagele P, et al. Prognostic Capabilities of Coronary Computed Tomographic Angiography Before non-cardiac Surgery: Prospective Cohort Study. *BMJ*. 2015;350:1907. doi: 10.1136/bmj.h1907.

Artigo de Revisão

32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
33. Landesberg G, Jaffe AS. 'Paradox' of Troponin Elevations After Non-Cardiac Surgery. *Br J Anaesth*. 2015;114(6):863-5. doi: 10.1093/bja/aeu068.
34. Noordzij PG, van Geffen O, Dijkstra IM, Boerma D, Meinders AJ, Rettig TC, et al. High-sensitive Cardiac Troponin T Measurements in Prediction of Non-Cardiac Complications After Major Abdominal Surgery. *Br J Anaesth*. 2015;114(6):909-18. doi: 10.1093/bja/aeu027.
35. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al. Association Between Postoperative Troponin Levels and 30-day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2012;307(21):2295-304. doi: 10.1001/jama.2012.5502.
36. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A, et al. Assessment of Functional Capacity Before Major Non-Cardiac Surgery: An International, Prospective Cohort Study. *Lancet*. 2018;391(10140):2631-40. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31131-0.
37. Talsnes O, Hjelmstedt F, Dahl OE, Pripp AH, Reikerås O. Clinical and Biochemical Prediction of Early Fatal Outcome Following Hip Fracture in the Elderly. *Int Orthop*. 2011;35(6):903-7. doi: 10.1007/s00264-010-1149-7.
38. Dawson-Bowling S, Chettiar K, Cottam H, Worth R, Forder J, Fitzgerald-O'Connor I, et al. Troponin T as a Predictive Marker of Morbidity in Patients with Fractured Neck of femur. *Injury*. 2008;39(7):775-80. doi: 10.1016/j.injury.2008.01.025.
39. Chong C, Lam Q, Ryan J, Sinnappu R, Lim WK. Impact of Troponin I on Long-Term Mortality After Emergency Orthopaedic Surgery in Older Patients. *Intern Med J*. 2010;40(11):751-6. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02063.x.
40. Chong CP, van Gaal WJ, Ryan JE, Burrell LM, Savige J, Lim WK. Troponin I and NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) do not Predict 6-month Mortality in Frail Older Patients Undergoing Orthopedic Surgery. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(6):415-20. doi: 10.1016/j.jamda.2010.01.003.
41. Vallet H, Breining A, Le Manach Y, Cohen-Bittan J, Mézière A, Raux M, et al. Isolated Cardiac Troponin Rise does not Modify the Prognosis in Elderly Patients with Hip Fracture. *Medicine*. 2017;96(7):6169. doi: 10.1097/MD.0000000000006169.
42. Buse GL, Manns B, Lamy A, Guyatt G, Polanczyk CA, Chan MTV, et al. Troponin T Monitoring to Detect Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Cost-Consequence Analysis. *Can J Surg*. 2018;61(3):185-94. doi: 10.1503/cjs.010217.
43. Young YR, Sheu BF, Li WC, Hsieh TM, Hung CW, Chang SS, et al. Predictive Value of Plasma Brain Natriuretic Peptide for Postoperative Cardiac Complications--A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Crit Care*. 2014;29(4):696.1-10. doi: 10.1016/j.jccr.2014.03.022.
44. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, Berwanger O, Ackland G, Kavsak PA, et al. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(2):96-104. doi: 10.7326/M19-2501.
45. Rodseth RN, Biccari BM, Le Manach Y, Sessler DI, Buse GAL, Thabane L, et al. The Prognostic Value of Pre-Operative and Post-Operative B-Type Natriuretic Peptides in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Fragment of pro-B-Type Natriuretic Peptide: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):170-80. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
46. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-Operative Evaluation of Adults Undergoing Elective Noncardiac Surgery: Updated Guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(6):407-65. doi: 10.1097/EJA.0000000000000817.
47. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornari LS, et al. 3ª Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2017;109(3 suppl 1):1-104.
48. Micciché V, Baldi C, De Robertis E, Piazza O. Myocardial Injury After Non-Cardiac Surgery: A Perioperative Affair? *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(10):1209-18. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12537-5.
49. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of Extended-Release Metoprolol Succinate in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery (POISE trial): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-47. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
50. Sear JW, Giles JW, Howard-Alpe G, Foëx P. Perioperative Beta-Blockade, 2008: What Does POISE Tell Us, and was our Earlier Caution Justified? *Br J Anaesth*. 2008;101(2):135-8. doi: 10.1093/bja/aen194.
51. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1494-503. doi: 10.1056/NEJMoa1401105.
52. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To Continue or Discontinue Aspirin in the Perioperative Period: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):305-12. doi: 10.1093/bja/aeq003.
53. Foucrier A, Rodseth R, Aissaoui M, Ibanes C, Goarin JP, Landais P, et al. The Long-Term Impact of Early Cardiovascular Therapy Intensification for Postoperative Troponin Elevation After Major Vascular Surgery. *Anesth Analg*. 2014;119(5):1053-63. doi: 10.1213/ANE.0000000000000302.
54. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic Review and Meta-Analysis on the Hazards of Discontinuing or not Adhering to Aspirin Among 50,279 Patients at Risk for Coronary Artery Disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2667-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehl334.
55. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, et al. Reduction in Cardiovascular Events after Vascular Surgery with Atorvastatin: A Randomized Trial. *J Vasc Surg*. 2004;39(5):967-75. doi: 10.1016/j.jvs.2004.01.004.
56. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on Non-Cardiac Surgery: Cardiovascular Assessment and Management: The Joint Task Force on Non-Cardiac Surgery: Cardiovascular Assessment and Management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
57. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(24):2215-45. doi: 10.1161/CIR.0000000000000105.
58. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al. Coronary-Artery Revascularization Before Elective Major Vascular Surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2795-804. doi: 10.1056/NEJMoa041905.
59. Wong SS, Irwin MG. Peri-Operative Cardiac Protection for Non-Cardiac Surgery. *Anaesthesia*. 2016;71(Suppl 1):29-39. doi: 10.1111/anae.13305.



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

Redução na Biodisponibilidade Sistêmica de Óxido Nítrico Concomitante à Disfunção Endotelial Microvascular durante o Bypass Cardiopulmonar

Reduced Systemic Nitric Oxide Bioavailability Parallels Microvascular Endothelial Dysfunction during Cardiopulmonary Bypass

Viviana Ugenti,¹ Ana Catarina Romano,¹ Andrea De Lorenzo,¹  Eduardo Tiberica¹ 

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Introdução

O bypass cardiopulmonar (BCP) é atualmente realizado em lactentes e recém-nascidos para correção cirúrgica de cardiopatias congênitas (CCs).¹ O procedimento expõe o corpo a condições não fisiológicas extremas, que iniciam uma resposta inflamatória sistêmica acompanhada por disfunção vasomotora, e podem levar à disfunção múltipla de órgãos.² Além disso, o BCP está relacionado à ativação e lesão de células endoteliais, que se está associada à resposta inflamatória global, desencadeamento do sistema de coagulação e subsequente disfunção de órgãos, não somente em pacientes adultos, mas particularmente em lactentes e recém-nascidos.³

A disfunção microvascular sistêmica durante o BCP resulta em fluxo sanguíneo, perfusão de órgãos, e oxigenação tecidual inadequados.⁴ Nós mostramos, utilizando monitoramento de perfusão por laser Doppler (LDPM, do inglês *laser Doppler perfusion monitoring*), que consiste em um método não invasivo acoplado com aquecimento local da pele, que o leito microcirculatório da pele da testa é um modelo apropriado para o estudo da reatividade microvascular e perfusão tecidual na cirurgia cardiovascular com BCP em adultos.⁵ De fato, a hiperemia térmica local (HTL) é um método útil na avaliação da função endotelial microvascular sistêmica.^{5,6} Além disso, utilizando LDPM, demonstramos a ocorrência de disfunção microvascular e hipoperfusão durante o BCP na correção cirúrgica de doença cardíaca congênita em lactentes e crianças, apesar de parâmetros macrohemodinâmicos adequados.⁷ O descompasso entre a microcirculação e a macrocirculação em pacientes graves com choque séptico ou cardiogênico, o que pode prejudicar o manejo clínico adequado desses pacientes, tem estimulado a busca por novos métodos para monitorar a perfusão da microcirculação em unidades de terapia intensiva.⁸

Palavras-chave

Fluxometria por Laser-Doppler; Óxido Nítrico; Ponte Cardiopulmonar.

Correspondência: Eduardo Tiberica •

Instituto Nacional de Cardiologia - Rua da Laranjeiras, 374.

CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: etibi@uol.com.br

Artigo recebido em 20/09/2020, revisado em 03/02/2021, aceito em 24/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201040>

Vale ressaltar que a liberação de óxido nítrico (NO) a partir do óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS) está reduzida durante o BCP em pacientes adultos.⁹ O NO é um potente vasodilatador derivado do endotélio, e sua depleção durante BCP sob fluxo não pulsátil pode levar à vasoconstrição, e consequentemente à diminuição na perfusão de órgãos. NOx (NO₂⁻ / NO₃⁻) plasmáticos, metabólitos estáveis do NO, têm sido usados como marcadores da biodisponibilidade de NO sistêmico, uma vez que seus níveis refletem mudanças na atividade de eNOS em humanos.¹⁰ Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar se uma redução na biodisponibilidade sistêmica de NO está associada com disfunção microvascular dependente do endotélio em lactentes e crianças, durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea para correção de CC acianótica.

Métodos

Este estudo observacional longitudinal incluiu 47 pacientes pediátricos consecutivos com CCs acianóticas, com idade entre um mês e nove anos, submetidos à cirurgia cardíaca corretiva em um hospital público terciário no Brasil. O estudo foi conduzido de acordo com a declaração de Helsinki, e foi aprovado pelo comitê de ética da instituição. Os pais ou os responsáveis legais pelos participantes do estudo assinaram um termo de consentimento. Os procedimentos anestésicos ocorreram sob BCP, com hipotermia leve a moderada (32-34° C). A pressão arterial média foi mantida entre 45 e 60mmHg.

Avaliação do fluxo e reatividade microvascular

A reatividade microvascular da pele foi avaliada usando um sistema de LDPM (Periflux 5001, Perimed, Järfälla, Suécia), que mede, em um único ponto, o fluxo microvascular utilizando uma sonda laser para aquecimento (PF 457, Perimed). Mudanças na perfusão microvascular foram registradas em Unidades Arbitrárias (UA = 10mV). A sonda foi posicionada na testa no início dos procedimentos anestésicos e o fluxo microvascular basal medido durante 20 minutos de aquecimento local da sonda laser a 42°C (HTL). A vasodilatação máxima foi expressa em Condutância Vascular Cutânea, calculada como a razão entre fluxo microvascular, em UA, e a pressão arterial média (UA/mmHg). Os valores médios de fluxo microvascular (em UA) antes e durante o BCP foram usados nos cálculos. Após a avaliação basal, a resposta microvascular à HTL também foi registrada após indução da anestesia geral e 15 minutos após início do BCP.

Avaliação da biodisponibilidade sistêmica do NO

A biodisponibilidade sistêmica do NO foi avaliada utilizando concentrações plasmáticas de NOx (NO₂⁻ / NO₃⁻), que foram usadas como um índice de formação de NO *in vivo*. As concentrações plasmáticas de NOx foram determinadas após indução anestésica e imediatamente após conclusão de BCP usando um teste colorimétrico (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan, EUA) com sensibilidade de 2,5 μM, e um coeficiente de variação intraensaio de 2,7%. Cada amostra de plasma foi medida em duplicata.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como medianas (intervalo interquartil). O teste de Shapiro-Wilk foi usado para testar a normalidade dos dados. Os resultados foram analisados com teste dos postos sinalizados de Wilcoxon bicaudal para amostras pareadas, usando o programa GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software INC., San Diego, Califórnia, EUA). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

As características basais dos pacientes incluídos no estudo e os parâmetros cirúrgicos estão apresentados na Tabela 1. Os valores médios de pressão arterial foram 58,4 ± 11,5 mmHg antes do BCP e 50,9 ± 8,4 mmHg durante o BCP ($p=0,01$). Antes do BCP, os níveis plasmáticos de NOx foram 51,4 (24,2-75,8) μM, os quais foram reduzidos significativamente para 45,1 (31,0-66,5) μM após BCP ($p=0,03$; Figura 1A).

Não houve mudança significativa na condutância microvascular basal mediana antes do BCP [0,47 (0,35-0,64) APU/mmHg] e durante o BCP ($p=0,85$). Por outro lado, o aumento dependente do endotélio na condutância microvascular, induzido pela hiperemia térmica, foi reduzido durante o BCP em comparação aos valores obtidos antes do BCP (Figura 1B). Os valores absolutos máximos da condutância microvascular durante a HTL antes do BCP [1,97 (1,04-3,89) UA/mmHg] foram significativamente reduzidos para [0,74 (0,54-1,32) UA/mmHg] durante o CBP ($p<0,0001$; Figura 1B). Ainda, observou-se uma importante redução nos aumentos na porcentagem de condutância microvascular induzidos por HTL, de [313 (171-604) %] antes do BCP para [74 (8-156) %] durante o BCP ($p<0,0001$). A área sob a curva (AUC) da vasodilatação microvascular induzida por HTL mostrou um padrão similar de resposta. Valores máximos de aumento na AUC induzido por HTL antes do BCP [155 552 (75 323-313 040) UA/mmHg/s] foram significativamente reduzidos para [64 676 (38 753-101 423) UA/mmHg/s] durante o CBP ($p<0,0001$; Figura 1C).

Discussão

O NO tem um papel chave na regulação da função endotelial e inflamação microvascular.¹¹ O BCP induz uma resposta inflamatória generalizada, induzida, ao menos em parte, pela lesão de isquemia/reperfusão, a qual contribui para disfunção miocárdica e débito

Tabela 1 – Características clínicas e dados cirúrgicos dos pacientes (n=47)

Parâmetros	
Sexo masculino n (%)	19 (40,4)
Idade (meses)	16 (9 - 54)
Peso (Kg)	8 (6 - 16)
Tempo de BCP (min)	85 (75 - 105)
Temperatura durante o BCP (°C)	32 (32-33)
Taxa de fluxo da bomba (mL/Kg/min)	150 (120 - 150)
Tempo de clampeamento aórtico (min)	67 ± 28
Tipo de cardiopatia n (%)	
Defeito do septo atrial	3 (6,4)
Defeito do septo ventricular	16 (34)
Canal atrioventricular (parcial ou total)	15 (32)
Interrupção do arco aórtico	1 (2,1)
Truncus arteriosus	1 (2,1)
Lesões mistas	11 (23,4)
Escore RACHS-1 n (%)	
Categoria de risco 1	3 (6,4)
Categoria de risco 2	21 (44,7)
Categoria de risco 3	21 (44,7)
Categoria de risco 4	2 (4,2)

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou medianas (percentis 25 - 75) para valores que não apresentaram distribuição gaussiana (teste de normalidade de Shapiro-Wilk); BCP: bypass cardiopulmonar; RACHS-1: escore de risco ajustado para cirurgia de cardiopatia congênita

cardíaco reduzido, e está relacionada ao metabolismo do NO, entre outros mecanismos.¹² O presente estudo mostra uma redução nos níveis de NO durante o BCP em crianças, concomitante à evidente disfunção de disfunção microvascular. Tal fato destaca evidências prévias de redução de NO durante cirurgia cardíaca,¹³ o que tem motivado o desenvolvimento de estudos usando administração de NO para reduzir a inflamação induzida por *bypass* em crianças submetidas à cirurgia cardíaca.¹⁴ Portanto, dados deste estudo possivelmente corroboram o monitoramento da microcirculação durante o BCP, com intervenções terapêuticas direcionadas.

Conclusões

A disfunção endotelial microvascular durante o BCP na cirurgia cardíaca para a correção de CCs parece estar relacionada a uma biodisponibilidade sistêmica reduzida de NO, resultante de uma resposta inflamatória e pró-oxidativa típica desse procedimento cirúrgico.

Importante mencionar que nosso estudo teve um delineamento experimental transversal e, portanto, a reatividade da microcirculação na nossa população foi avaliada sem nenhuma intervenção. No entanto,

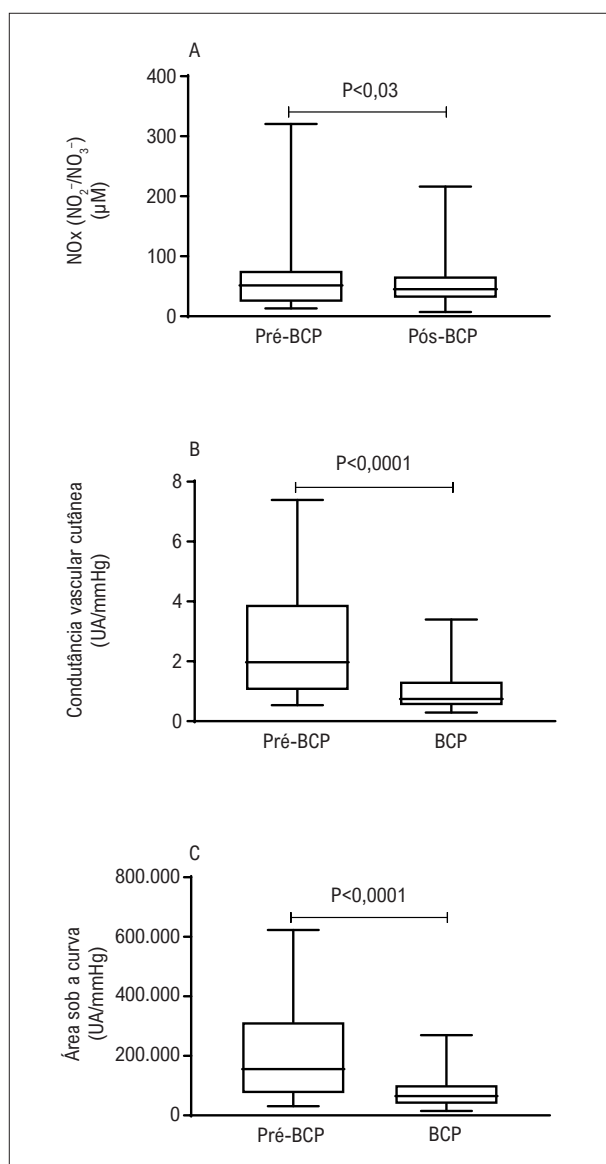


Figura 1 – (A) Concentrações plasmáticas totais de NOx (NO₂⁻ / NO₃⁻) antes do bypass cardiopulmonar (BCP) (pré-BCP) e após o BCP (pós-BCP). (B) picos de resposta de vasodilatação microvascular da pele induzida por hiperemia térmica local, expressa por condutância vascular cutânea [unidades arbitrárias (UA)/pressão arterial média (mmHg)] antes do BCP (pré-BCP) e 15 minutos após o início do BCP. (C) Área sob a curva das respostas vasodilatadoras induzidas por hiperemia térmica local antes do BCP (pré-BCP) e 15 minutos após o início do BCP. Valores expressos em diagrama de caixa e limites inferior e superior, em que a linha central representa o valor mediano, a caixa contém os percentis 25 e 75 do conjunto de dados. Resultados analisados pelo teste dos postos sinalizados de Wilcoxon para amostras pareadas.

considerando que nossos resultados apontaram para a existência de uma associação entre BCP e depleção sistêmica de NO em lactentes e crianças, pretendemos estender nosso estudo clínico com intervenções medicamentosas – tais como nitroprussiato de sódio, uma droga doadora de NO – usadas para otimizar a microcirculação durante o BCP, para investigar seus supostos efeitos benéficos sobre as mudanças na microcirculação. Por hora, o LDPM refletiu mudanças na perfusão e na reatividade microvascular que se correlacionaram bem com alterações nos perfis do fluxo, pressão de perfusão e disfunção endotelial, induzidos por uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

Por fim, nós sugerimos que o uso de monitoramento da microcirculação durante a cirurgia cardíaca, com implementação de variáveis relacionadas à microcirculação/perfusão tecidual na prática de rotina durante o BCP, junto com intervenção terapêutica adequada na microcirculação, tem o potencial de melhorar desfechos na cirurgia cardíaca pediátrica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Ugenti V, Romano AC, De Lorenzo A, Tibirica E; Obtenção de dados: Ugenti V, Romano AC; Análise estatística: Ugenti V, Tibirica E; Obtenção de financiamento: Tibirica E; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ugenti V, De Lorenzo A, Tibirica E.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por FAPERJ e CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Viviana Ugenti pelo Instituto Nacional de Cardiologia.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo 26613714.3.0000.5272. 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. Sturmer D, Beaty C, Clingan S, Jenkins E, Peters W, Si MS. Recent Innovations in Perfusion and Cardiopulmonary Bypass for Neonatal and Infant Cardiac Surgery. *Transl Pediatr*. 2018;7(2):139-50. doi: 10.21037/tp.2018.03.05.
2. Pironkova RP, Giamelli J, Seiden H, Parnell VA, Gruber D, Sison CP, et al. Brain Injury with Systemic Inflammation in Newborns with Congenital Heart Disease Undergoing Heart Surgery. *Exp Ther Med*. 2017;14(1):228-38. doi: 10.3892/etm.2017.4493.
3. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Children. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6):2347-54. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.073.
4. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, et al. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(2):158-73. doi: 10.2174/1872213X13666190724112644.
5. Salgado MA, Salgado-Filho MF, Reis-Brito JO, Lessa MA, Tiberica E. Effectiveness of Laser Doppler Perfusion Monitoring in the Assessment of Microvascular Function in Patients Undergoing On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(5):1211-6. doi: 10.1053/j.jvca.2014.03.003.
6. Cracowski JL, Roustit M. Current Methods to Assess Human Cutaneous Blood Flow: An Updated Focus on Laser-Based-Techniques. *Microcirculation*. 2016;23(5):337-44. doi: 10.1111/micc.12257.
7. Ugenti V, Romano AC, Tiberica E. Microvascular Endothelial Dysfunction during Cardiopulmonary Bypass in Surgery for Correction of Cyanotic and Acyanotic Congenital Heart Disease. *Microvasc Res*. 2018;120:55-8. doi: 10.1016/j.mvr.2018.06.004.
8. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on Circulatory Shock and Hemodynamic Monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
9. Tavares-Murta BM, Cordeiro AO, Murta EF, Cunha FQ, Bisinotto FM. Effect of Myocardial Protection and Perfusion Temperature on Production of Cytokines and Nitric Oxide during Cardiopulmonary Bypass. *Acta Cir Bras*. 2007;22(4):243-50. doi: 10.1590/s0102-86502007000400003.
10. Dejam A, Hunter CJ, Schechter AN, Gladwin MT. Emerging Role of Nitrite in Human Biology. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(3):423-9. doi: 10.1016/j.bcmd.2004.02.002.
11. Chello M, Mastroberto P, Perticone F, Celi V, Colonna A. Nitric Oxide Modulation of Neutrophil-Endothelium Interaction: Difference between Arterial and Venous Coronary Bypass Grafts. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(4):823-6. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00560-3.
12. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary Bypass Induced Inflammation: Pathophysiology and Treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):232-44. doi: 10.1016/s1010-7940(01)01099-5.
13. Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, Angelini GD. Cardiopulmonary Bypass and Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:189863. doi: 10.1155/2015/189863.
14. Checchia PA, Bronicki RA, Muenzer JT, Dixon D, Raithe S, Gandhi SK, et al. Nitric Oxide Delivery during Cardiopulmonary Bypass Reduces Postoperative Morbidity in Children--A Randomized Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(3):530-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.



Lista de Diagnósticos de Cardiopatias Congênitas da Classificação Internacional de Doenças 2011 (CID-11): Aspectos da Tradução para o Português

The Congenital Heart Disease Diagnosis List for the eleventh iteration of the International Classification of Diseases (ICD11): Translation to Brazilian Portuguese

Vera Demarchi Aiello¹  e Sandra da Silva Mattos² 

Laboratório de Anatomia Patológica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Real Hospital Português, Unidade de Cardiologia Materno-Fetal,² Recife, PE – Brasil

Contexto

A Sociedade Internacional para Nomenclatura em Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas (ISNPCHD – International Society for Nomenclature of Pediatric and Congenital Heart Disease) é uma organização composta por especialistas em Cardiologia Pediátrica, Cirurgia Cardíaca e Morfologia. Ela foi criada com a missão de unificar a terminologia das doenças cardíacas congênitas e adquiridas na infância em todo o mundo. A nomenclatura unificada permite comparações diagnósticas interinstitucionais e internacionais e a troca de informação sobre os resultados do manuseio clínico-cirúrgico de crianças e adultos com doenças cardíacas congênitas.¹

Iniciando com reuniões anuais, com o Grupo de Trabalho Internacional para Mapear a Nomenclatura e Codificação da Cardiopatia Congênita e Pediátrica,¹ os membros decidiram criar, em 2005, a Sociedade Internacional (ISNPCHD), estendendo a filiação para incorporar profissionais de áreas pouco representadas no mundo.

Ao longo dos anos, três grupos de trabalho foram criados na ISNPCHD: o Grupo de Trabalho das Definições, o Grupo de Trabalho de Mapeamento de Códigos (Grupo de Trabalho de Nomenclatura) e o Grupo de Trabalho dos Arquivos de Imagens.

As tarefas iniciais da Sociedade foram concluídas com o desenvolvimento do Código Internacional de Cardiopatias Congênitas e Pediátricas (IPCCC), uma lista de diagnósticos e procedimentos vinculados a um código numérico de seis dígitos, e com o mapeamento bidirecional entre os códigos da Associação Europeia para Cardiologia Pediátrica e Congênita e o Sistema de Nomenclatura do Banco de Dados do Projeto Internacional para Nomenclatura da Cirurgia Cardíaca de Cardiopatias Congênitas. O código numérico do IPCCC foi

derivado do Código Europeu de Cardiologia Pediátrica e serviu como estrutura central para o processo de mapeamento.

As listas e códigos do IPCCC (em inglês) estão disponíveis gratuitamente para *download* no *website* da Sociedade: <http://www.IPCCC.net>.

Durante a preparação da 11ª atualização do Código Internacional de Classificação de Doenças (CID-11) da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2007, os membros da ISNPCHD receberam a missão de revisar a lista de diagnósticos para cardiopatias congênitas e pediátricas da versão anterior do CID. Também foi solicitado que o grupo do ISNPCHD atualizasse a lista de acordo com o consenso da nomenclatura que havia sido construído entre os especialistas desde a criação do Comitê de Nomenclatura.²

Como o CID-9 e o CID-10 continham, respectivamente, apenas 29 e 73 termos dedicados às malformações congênitas do sistema circulatório, havia o propósito de expandir esse número de diagnósticos no sentido de cobrir as malformações cardiovasculares mais frequentes, o que resultou em mais de 300 termos na 11ª versão do CID. As malformações muito raras não foram incluídas nesta nova lista do CID, porque, pela sua raridade, elas não precisam ser citadas em estatísticas vitais. Essas lesões muito raras (o “anel intravalvar mitral” é um exemplo entre vários outros) devem ser incluídas sob a categoria genérica do nível superior (“anomalia congênita da valva mitral”, no exemplo supracitado).

Métodos

A lista do CID-11 para cardiopatias congênitas (acesse o material suplementar no fim do artigo)

Iniciada oficialmente no Japão, em 2007, pelo menos uma das sessões anuais da ISNPCHD passou a ser dedicada à discussão da lista do CID-11, seguindo a hierarquia dos termos da IPCCC, já desenvolvida e atualizada pelo grupo que mapeou as duas principais listas diagnósticas utilizadas atualmente – aquelas da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade dos Cirurgiões Torácicos –, como previamente explicado.

Além da organização em seis níveis hierárquicos, os termos foram mapeados para os códigos IPCCC e para o código alfanumérico do CID-10 anterior da OMS. Além disso, para cada um dos códigos, foram providenciadas uma definição e uma lista de sinônimos e abreviaturas comumente utilizadas.

Palavras-chave

Cardiopatias congênitas; Terminologia como Assunto; Classificação Internacional de Doenças (CID).

Correspondência: Vera D. Aiello •

Laboratório de Anatomia Patológica – Av. Dr Enéas C. Aguiar, 44.

CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: anpvera@incor.usp.br

Artigo recebido em 17/02/2021, revisado em 01/04/2020, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210143>

Carta Científica

Chegar a um consenso sobre as definições foi a parte do processo que trouxe as maiores discussões, além de ser fundamental, visto que o objetivo era proporcionar uma compreensão clara do diagnóstico morfológico para codificadores e usuários em todo o mundo.

A lista com 324 diagnósticos e seus respectivos códigos IPCCC foi apresentada no Encontro de Nomenclatura durante o Congresso Mundial de Cardiologia Pediátrica em Barcelona, em 2017, e publicada na revista médica *Cardiology in the Young*, no mesmo ano.²

O produto final foi, então, juntamente com a lista completa do CID-11, disponibilizado *on-line* pela OMS em 2018, sob “Anomalias do desenvolvimento/Anomalias do desenvolvimento estrutural afetando primariamente um sistema do corpo/Anomalias do desenvolvimento do sistema circulatório/Anomalias do desenvolvimento do coração e grandes vasos. A versão 11 do CID está programada para entrar em vigor em janeiro de 2022. Nesse ínterim, os países membros devem se preparar para a sua implementação, incluindo o trabalho de tradução, entre outras etapas.

Aconteceram três principais mudanças no sistema, incluindo um aumento na quantidade de capítulos. O novo sistema de códigos não é semelhante ao utilizado no CID-10, como discutido no documento acessado eletronicamente.

Adição de novos termos à lista

Após a finalização da lista de termos de cardiopatias congênitas pela ISNPCHD, 94 novos termos foram acrescentados pelo *staff* da OMS. Esses termos estão sob análise de membros da ISNPCHD, que eventualmente decidirão sob a sua manutenção na lista do CID-11, os retirarão (por incorreção científica) ou os substituirão em outras seções do CID-11.

Tradução da lista do CID-11 das cardiopatias congênitas para outras línguas

Como aparece na página da OMS/CID, “CID é uma padronização internacional e deve ser multilíngue”.

A prioridade para representação multilíngue do CID-11 serão os seis idiomas oficiais das Nações Unidas: inglês, francês, espanhol, russo, chinês e árabe.

Em uma tentativa de acelerar o uso dos termos das cardiopatias congênitas por equipes de saúde que não falam inglês, em 2019, Béland et al.³ prepararam e publicaram no *Canadian Journal of Cardiology*, a tradução francesa para a lista de cardiopatias congênitas do CID-11.

Em 2018, devido à ausência de uma tradução para a Língua Portuguesa, nós abraçamos a causa e apresentamos aqui o produto final.

Alguns aspectos específicos da tradução do CID-11 para o português do Brasil

O Brasil é, nos dias atuais, o país do mundo com o maior número de pessoas que falam Português como sua língua nativa. O Português é, atualmente, a sexta língua falada no mundo pelo número de nativos, o que corresponde a 2,87% da população mundial.

Ainda assim, o Português não é considerado uma língua oficial pela OMS, e ainda não temos uma plataforma no site do CID.

Além disso, o número de cardiologistas pediátricos associados ao Departamento de Cardiologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em 2020, ultrapassa 750, o que claramente demonstra a importância de se manter essa comunidade atualizada com a nomenclatura das cardiopatias congênitas.

Embora o processo de faturamento do Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde esteja atualmente baseado na 10ª versão do CID, a qualidade das melhorias incluídas na nova versão (CID-11), juntamente com a possibilidade de mapear os novos termos para as listas anteriores, evidenciam a importância de disponibilizar a nova lista em Português.

Além dos termos diagnósticos, as definições, os comentários e os sinônimos, que estão todos disponíveis na página do CID/OMS na internet, foram traduzidos para essa lista em Português.

Durante a tradução, algumas decisões foram tomadas para facilitar a compreensão e o processo de busca/resgate. A seguir, são mostrados alguns exemplos:

- Uns poucos termos diagnósticos foram mantidos em inglês, entre parênteses, após o termo em Português, devido ao seu uso generalizado pelos cardiologistas brasileiros (p. ex., *straddling*, *criss-cross*, *sling*).

- Alguns termos em latim foram mantidos também entre parênteses pelos mesmos motivos anteriores (p. ex., *truncus*, *ostium primum*).

- Manutenção de epônimos (p. ex., *Fallot*, *Ebstein*), assim como aparecem na lista em inglês.

- Não tradução de alguns termos em inglês, pois não fariam sentido em Português (p. ex., *upstairs-downstairs ventricle*).

- Finalmente, porém não menos importante, faz-se necessário discutir o termo “comunicação” entre câmaras, como termo preferido nas línguas românticas como Português, Italiano, Francês e Espanhol, em vez do termo “defeito septal” comumente aplicado em Inglês e outras línguas germânicas. É fácil entender que nem todas as comunicações interatriais são causadas por um defeito na anatomia do septo interatrial – “o defeito do seio coronário” servindo como exemplo. Ao mesmo tempo, nem todas as comunicações interventriculares coincidem com o que chamamos de defeito septal ventricular.⁴ Especialmente quando há cavalcamento de um tronco arterial (p. ex., da aorta), a comunicação interventricular é o plano do espaço entre a valva aórtica e o topo do septo trabecular. Essa região permite a saída do fluxo do ventrículo esquerdo, mas o orifício que o cirurgião fecha, o qual chamamos comumente de comunicação interventricular, é a borda direita desse plano, como no caso da tetralogia de Fallot. Nessa tradução, decidimos manter “comunicação interventricular” em todos os locais em que o termo em inglês “*ventricular septal defect*” foi utilizado.

Perspectivas futuras para os termos do CID-11 traduzidos para o português

Como mencionado previamente, no Brasil, atualmente, o SUS é a principal ferramenta utilizada pelo Ministério da Saúde para o processo de faturamento em hospitais públicos. Embora a implantação do CID-11 pelo SUS não deva acontecer em um futuro próximo, isso não deve limitar o acesso de profissionais que cuidam de crianças e adultos com cardiopatas congênitas ao sistema atualizado de sua nomenclatura.

A tradução que aqui apresentamos já foi submetida à OMS desde agosto de 2019. No entanto, fomos informados de que o trabalho ainda não foi incorporado pela indisponibilidade de uma plataforma em português no site da Organização. Nossa decisão de publicar a lista em uma revista de Cardiologia local, assim como uma versão eletrônica no site do Departamento de Cardiologia Pediátrica e Congênita da Sociedade Brasileira de Cardiologia, tem como objetivo dar acesso aos profissionais e serviços especializados ao novo sistema de nomenclatura e códigos, aumentando assim as suas capacidades para trocar informações a respeito de prevalência, tratamento e prognóstico das cardiopatas congênitas em países de Língua Portuguesa.

O próximo passo neste processo está sendo o desenvolvimento de um aplicativo para mapear CID-10, CID-11 e IPCCC, pois, caso o sistema oficial não seja atualizado em relação ao processo de faturamento, ainda assim, cardiologistas e cirurgiões pediátricos poderão utilizar o sistema de codificação atualizado, em paralelo, na sua prática diária.

O processo da tradução

A ideia de realizar esta tradução surgiu a partir de uma conversa informal entre as autoras, e a decisão foi acelerada por uma visita fortuita de uma das autoras (VDA) na última semana de 2018, à bela cidade do Recife, onde a mora a outra autora (SSM). Encorajadas pela visão deslumbrante do Oceano Atlântico no Nordeste do Brasil, nos encontramos tête-à-tête durante cinco dias iniciais, e completamos a tarefa

em reuniões *on-line* até meados de 2019, mesmo antes de esse tipo de atividade se tornar prática corriqueira como agora, durante a era da Covid-19.

Após a tradução, a lista foi checada para consistência e correção gramatical por um profissional da área.

Esperamos que o resultado de nosso esforço seja bem recebido pela comunidade científica dos países de Língua Portuguesa e que facilite a troca de informações entre as inúmeras instituições de saúde nesses países, de modo a promover um suporte para pesquisa com foco no bem-estar de pacientes portadores de cardiopatas congênitas.

Agradecimentos

Ao Sr. Sergio Dortas e seu time, pelas correções gramaticais, e aos Drs. Marie J Béland e Rodney Franklin, pelas orientações científicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; obtenção de dados; análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vera D. Aiello, Mattos SS.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Béland MJ, Jacobs JP, Tchervakov CI, Franklin RC, Report from the Executive of International Working Group for Mapping and Coding of Nomenclature for Paediatric and Congenital Heart Disease. International Working Group for mapping and Coding of Nomenclatures for Paediatric and Congenital Heart Disease. *Cardiol Young*. 2002 Oct; 12(5):425-30. doi: 10.1017/s1047951102000732.
2. Franklin RCG, Beland MJ, Colan SD, Aiello VD, Anderson RH, Bailliard F, et al. Nomenclature for congenital and paediatric cardiac disease: the International Paediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) and the Eleventh Iteration of the International Classification of Diseases (ICD-11). *Cardiol Young*. 2017;27: 1872-938. doi: 10.1017/S1047951117002244.
3. Béland MJ, Harris KC, Marelli AJ, Houxel L, Bailliard FD. Improving quality of congenital heart disease research in Canada: Standardizing nomenclature across Canada. *Can J Cardiol*. 2018; 34(12):1674-6. doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.034.
4. Bailliard F, Spicer DE, Mohun TJ, Henry GW, Anderson RH. The problems that exist when considering the anatomic variability between the channels that permit interventricular shunting. *Cardiol Young*. 2015; 25(1):15-28. doi: 10.1017/S1047951114000869.

*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

Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021

Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis – 2021

Realização: Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) e Grupo de Estudos em Miocardiopatias (GEMIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice de 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: Marcus V. Simões,¹ Fabio Fernandes,² Fabiana G. Marcondes-Braga,² Philip Scheinberg,³ Edileide de Barros Correia,⁴ Luis Eduardo P. Rohde,^{5,6,7} Fernando Bacal,² Silvia Marinho Martins Alves,^{8,9} Sandrigo Mangini,² Andréia Biolo,⁵ Luis Beck-da-Silva,^{5,7} Roberta Shcolnik Szor,^{10,11} Wilson Marques Junior,¹ Acary Souza Bulle Oliveira,¹² Márcia Waddington Cruz,¹³ Bruno Vaz Kerges Bueno,¹⁴ Ludhmila Abrahão Hajjar,^{2,11} Aurora Felice Castro Issa,¹⁵ Felix José Alvarez Ramires,^{2,16} Otavio Rizzi Coelho Filho,¹⁷ André Schmidt,¹ Ibraim Masciarelli Francisco Pinto,¹⁸ Carlos Eduardo Rochitte,^{2,19,20} Flávio Henrique Valicelli,¹ Marcelo Luiz Campos Vieira,^{2,16} Cláudio Tinoco Mesquita,²¹ Celso Dario Ramos,¹⁷ José Soares-Junior,² Minna Moreira Dias Romano,¹ Wilson Mathias Junior,¹ Marcelo Iório Garcia,¹³ Marcelo Westerlund Montera,²⁰ Marcelo Dantas Tavares de Melo,²² Sandra Marques e Silva,²³ Pedro Manoel Marques Garibaldi,¹ Aristóteles Comte de Alencar Neto,² Renato Delascio Lopes,²⁴ Diane Xavier de Ávila,^{20,25,26,27} Denizar Viana,²⁸ José Francisco Kerr Saraiva,²⁹ Manoel Fernandes Canesin,³⁰ Glaucia Maria Moraes de Oliveira,³¹ Evandro Tinoco Mesquita^{21,32}

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,¹ Ribeirão Preto – Brasil

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),² São Paulo, SP – Brasil

Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁴ São Paulo, SP – 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

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE),⁸ Recife, PE – Brasil

Universidade de Pernambuco (UPE),⁹ Recife, PE – Brasil

Fundação Faculdade de Medicina,¹⁰ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de São Paulo,¹² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),¹³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo,¹⁴ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,¹⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,¹⁶ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),¹⁷ Campinas, SP – Brasil

Grupo Fleury,¹⁸ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCor),¹⁹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,²⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense (UFF),²¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal da Paraíba (UFPB),²² João Pessoa, PB – Brasil

Hospital de Base do DF,²³ Brasília, DF – Brasil

Duke University,²⁴ Durham – EUA

Complexo Hospitalar de Niterói,²⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital e Maternidade Christóvão da Gama,²⁶ Santo André, SP – Brasil

Hospital Universitário Antônio Pedro (Huap),²⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,²⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Sociedade Campineira de Educação e Instrução,²⁹ Campinas, SP – Brasil

Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina,³⁰ Londrina, PR – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),³¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Centro de Ensino e Treinamento Edson de Godoy Bueno / UHG,³² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como: Simões MV, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021; 117(3):561-598

Nota: Estes posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Posicionamento

Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2020/2021.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Acary Souza Bulle Oliveira	Nada a ser declarado
André Schmidt	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Anticoagulantes. 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: - Sanofi: Anticoagulantes.
Andréia Biolo	Nada a ser declarado
Aristóteles Comte de Alencar Neto	Nada a ser declarado
Aurora Felice Castro Issa	Nada a ser declarado
Bruno Vaz Kerges Bueno	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: Eliquis; Alnylam: Patisiran.
Carlos Eduardo Rochitte	Nada a ser declarado
Celso Dario Ramos	Nada a ser declarado
Cláudio Tinoco Mesquita	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: Participação em advisory board de amiloidose. 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: - Alnylam: Investigador Principal do estudo Apollo B com Patisiran. 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: Amiloidose.
Denizar Viana	Nada a ser declarado
Diane Xavier de Ávila	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: - Alnylam: Patisiran. 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: - Alnylam: Patisiran.

Posicionamento

Edileide de Barros Correia	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 (Vyndaqel); Alnylam: Patisiran (Onpatro); Takeda: Replagal.
Evandro Tinoco Mesquita	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.
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.
Fabio 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: - Pfiser, Alnylan: 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: - Phifser: Participação em congresso internacional.
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 Bacal	Nada a ser declarado
Flávio Henrique Valicelli	Nada a ser declarado
Glaucia Maria Moraes de Oliveira	Nada a ser declarado
Ibraim Masciarelli Francisco Pinto	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Diabetes
José Francisco Kerr Saraiva	Nada a ser declarado
José Soares-Junior	Nada a ser declarado
Ludhmila Abrahão Hajjar	Nada a ser declarado
Luis 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.

Posicionamento

Luis Eduardo P. 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: - Pfizer: Tafamidis; Novartis: Sacubitril-Valsartan; AstraZeneca: Dapaglifozina; Boehringer Ingelheim: Empaglifozina; Merck: Bisoprolol; Amgen: Omeclamiv-Mercabil. 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: Dapaglifozina; Boehringer Ingelheim: Empaglifozina.
Manoel Fernandes Canesin	Nada a ser declarado
Marcelo Dantas Tavares de Melo	Nada a ser declarado
Marcelo Iório Garcia	Nada a ser declarado
Marcelo Luiz Campos Vieira	Nada a ser declarado
Marcelo Westerlund Montera	Nada a ser declarado
Márcia Waddington Cruz	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, Alnylam, Genzyme, Ionis, Prothena, FoldRx, PTC, NIH: Apresentação em evento científico como investigadora principal de ensaios clínicos e como consultoria. 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, Alnylam, Genzyme, Ionis, Prothena, FoldRx, PTC, NIH: Apresentação em evento científico como investigadora principal de ensaios clínicos e como consultoria. 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, Alnylam, Genzyme, Ionis, Prothena, FoldRx, PTC, NIH: Apresentação em evento científico como investigadora principal de ensaios clínicos e como consultoria.
Marcus V. 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: Dapaglifozina. 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: Omeclamiv/Mecarbil; Beringher Ingelheim: Empaglifozina.
Minna Moreira Dias Romano	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: Tratamento para amiloidose TTR; Takeda: Doença de Fabry; Novartis: Insuficiência cardíaca; AstraZeneca; Daiichi Sankyo; Merck; Shire; Bayer. 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: Tratamento para amiloidose TTR. 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.

Pedro Manoel Marques Garibaldi	Nada a ser declarado
Philip Scheinberg	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, Abbvie, Roche: Hematologia.
Renato Delascio Lopes	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Anticoagulante; Boehringer Ingelheim: Anticoagulação e Diabetes; Pfizer: Anticoagulação; Bristol-Myers Squibb; Daiichi Sankyo; Glaxo Smith Kline; Medtronic; Merck; Portola; Sanofi. 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: Apixaban; Bayer: Rivaroxaban; Novartis: Sacubitril, Valsartan. 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: Rivaroxabana; Pfizer: Apixabana
Roberta Shcolnik Szor	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. 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: - Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.: Amiloidose de cadeia leve. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.: Amiloidose de cadeia leve.
Sandra Marques e 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: - Sanofi, Takeda, Amicus Therapeutics: Doenças raras; Pfizer. 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: - Sanofi, Takeda, Amicus Therapeutics: Doenças raras; Pfizer.
Sandriago 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

Posicionamento

Silvia Marinho Martins Alves	Nada a ser declarado
Wilson Marques Junior	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; Alnylam: Patisiran; PTC: Inotersen. 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. 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: Tafamidis; Alnylam: Patisiran; PTC: Inotersen.
Wilson Mathias Junior	Nada a ser declarado

Sumário

1. Introdução	568
2. Conceitos Gerais	568
3. Manifestações Neurológicas	571
3.1. Neuropatia Periférica	571
3.2. Manifestações do Sistema Nervoso Central	571
3.3. Análise Genética	571
4. Manifestações Cardiovasculares	572
4.1. Elevação do Grau de Suspeita da Amiloidose Cardíaca	572
5. Exames Complementares Diagnósticos	573
5.1. Eletrocardiograma	573
5.2. Ecocardiograma	573
5.3. Ressonância Magnética Cardíaca	574
5.3.1. Avaliação da Morfologia e da Função Cardíaca	576
5.3.2. Avaliação pelo Realce Tardio	576
5.3.3. Mapas de T1	577
5.4. Cintilografia Cardíaca com Radiotraçadores Ósseos	578
5.4.1. Aspectos Técnicos Recomendados para Aquisição das Imagens	578
5.4.2. Análise das imagens	579
5.4.3. Falso-positivos para ATTR	579
5.5. Biomarcadores	580
5.5.1. Peptídeos Natriuréticos	581
5.5.2. Troponinas	581
5.5.3. Novos Biomarcadores	582
6. Abordagem Diagnóstica Racional da Amiloidose Cardíaca	582
6.1. Rota Hematológica	583
6.1.1. Participação do Hematologista e Biópsia de Tecidos Periféricos	583
6.2. Rota Cardiológica	584
7. Prognóstico e Estadiamento	584
7.1. Forma AL	584
7.2. Forma ATTR	585
8. Tratamento	585
8.1. Princípios da Terapia Específica da Amiloidose AL	586
8.1.1. Tratamento de Pacientes Elegíveis ao Transplante Autólogo de Células-tronco Hematopoiéticas	587
8.1.2. Tratamento de Pacientes Não Elegíveis ao TCTH/Quimioterapia Convencional	587
8.2. Terapias Específicas da ATTR	588
8.2.1. Transplante Hepático	588
8.2.2. Estabilizadores Seletivos dos Tetrâmeros da TTR	588
8.2.2.1. Tafamidis	588
8.2.2.2. AG10	589
8.2.3. Inibidores da Síntese Hepática de TTR	589
8.2.4. Degradação e Reabsorção das Fibrilas Amiloides	589
9. Manejo da Síndrome da Insuficiência Cardíaca	590
9.1. Manejo das Arritmias	590
9.1.1. Arritmias Atriais e Anticoagulantes	590
9.1.2. Arritmias Ventriculares	590
9.2. Distúrbios de Condução	591
9.3. Opções Terapêuticas na Insuficiência Cardíaca Avançada	591
10. Centros de Excelência/Referência e Novos Modelos de Remuneração do Tratamento	592
11. Lacunas do Conhecimento e Perspectivas Futuras	592
Referências	593

1. Introdução

Nos últimos anos, foram consolidados avanços expressivos no conhecimento de amiloidose cardíaca (AC), trazendo uma profunda reformulação do seu significado clínico. Além de haver evidências convincentes de que AC seja uma causa relativamente comum de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), assistimos o surgimento de terapias específicas modificadoras do curso natural da doença, capazes de prolongar a sobrevida dos pacientes acometidos.

Em paralelo, relevantes progressos nas técnicas de imagem cardiovascular têm contribuído grandemente para o reconhecimento mais acurado e precoce da doença. Particularmente, o emprego da cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos tornou possível o diagnóstico não invasivo da AC ligada à transtirretina (TTR), prescindindo da biópsia endomiocárdica, o que simplificou muito o fluxo diagnóstico.

Assim, o presente posicionamento tem por objetivo apresentar as recomendações mais atuais para o diagnóstico, estadiamento prognóstico e tratamento da AC, com base na revisão crítica das evidências científicas atuais.

Neste posicionamento, as tabelas de classes de recomendação e níveis de evidência foram realizadas conforme a padronização a seguir.

Classes (graus) de recomendação:

Classe I – Condições para as quais há evidências conclusivas ou, em sua ausência, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz

Classe IIa – Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento. Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria dos estudos/especialistas aprova

Classe IIb – Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento. 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

2. Conceitos Gerais

A amiloidose sistêmica é uma doença causada pela deposição tecidual de agregados proteicos fibrilares e insolúveis em diferentes órgãos, incluindo o coração, levando à disfunção orgânica.¹ Mais de 30 tipos de proteínas

Posicionamento

amiloidogênicas são descritas,² e cinco delas podem acometer o coração (cadeias pesada e leve da imunoglobulina, transtirretina, amiloide A e apoA1), sendo que dois tipos são responsáveis por 95% dos casos de AC: a cadeia leve de imunoglobulinas (forma AL) e a transtirretina (forma ATTR), tanto em suas formas selvagem ou *wild type* (ATTRwt) quanto hereditária ou variante (ATTRv).³⁻⁷

A transtirretina (TTR) é uma proteína composta por quatro monômeros, que circulam como um tetrâmero.⁸ Age como um transportador de tiroxina (T4) e de retinol (vitamina A), em condições fisiológicas. A etapa limitante na taxa de formação das fibrilas amiloides pela TTR é a dissociação do tetrâmero em monômeros, o que possivelmente envolve proteólise. Posteriormente, a desnaturação parcial do monômetro permite a montagem incorreta em várias estruturas agregadas. A amiloidose por mutação do gene da TTR (ATTRv) apresenta caráter autossômico dominante, seu gene está localizado no cromossomo 18 e mais de 140 mutações já foram descritas. Mediante a produção de TTR menos estável, leva à deposição amiloide de forma agressiva e sistêmica.⁹

Na ATTRwt, a sequência de aminoácidos é normal e não está completamente esclarecido o processo pelo qual a proteína selvagem se torna instável e se agrega em fibrilas amiloides. No entanto, o envelhecimento parece estar envolvido na fisiopatologia da doença.^{8,9}

Na forma AL, a cadeia leve amiloidogênica origina-se de plasmócitos ou, menos frequentemente, linfócitos B anômalos, configurando, portanto, uma doença hematológica clonal e neoplásica. No coração, o depósito de fibrilas amiloides

causa dano estrutural ao aumentar a rigidez cardíaca e vascular, prejudicando a contração e o relaxamento cardíaco e gerando distúrbios de condução. Em paralelo, as cadeias leves circulantes também apresentam toxicidade direta ao miocárdio, através de disfunção lisossomal, autofagia defeituosa, produção de espécies reativas de oxigênio, disfunção celular e mitocondrial, alterações na homeostase do cálcio do cardiomiócito e, por fim, morte celular.¹⁰

A Figura 1 representa a fisiopatogênese da amiloidose cardíaca nas formas ATTR e AL.

Diferentes subtipos de amiloidose podem originar manifestações clínicas sobrepostas e, uma vez diagnosticada a amiloidose, é imprescindível caracterizar corretamente a proteína precursora para instituição do tratamento específico.¹¹⁻¹³

A depender dos órgãos acometidos e do grau de disfunção ocasionada, um amplo espectro de manifestações clínicas pode ser observado, com evolução progressiva e potencialmente fatal. Os principais órgãos que podem ser acometidos na amiloidose sistêmica são coração, rins, olhos, sistema nervoso central e periférico e fígado. Manifestações clínicas inespecíficas são frequentemente observadas e incluem fadiga, perda ponderal, edema periférico e hipotensão ortostática. Por esse motivo, é comum o diagnóstico tardio, de modo que são necessários conhecimento sobre a doença e elevado grau de suspeição clínica para conclusão diagnóstica.

Na ATTRv, a depender da mutação, o quadro clínico é dominado por neuropatia ou cardiopatia. Na ATTRwt,

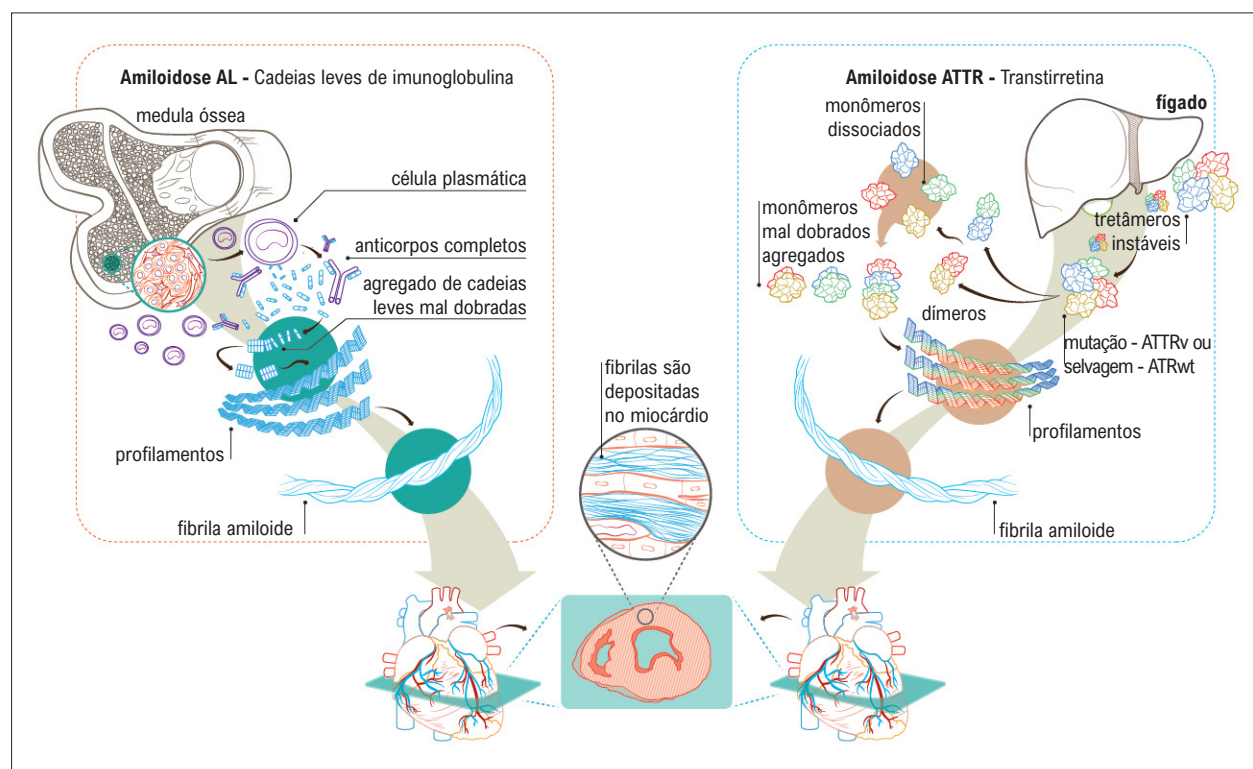


Figura 1 – Fisiopatogênese da amiloidose cardíaca.

a cardiopatia é a principal manifestação clínica, ocorrendo principalmente em homens idosos que desenvolvem ICPEP sem fatores de risco previamente conhecidos.

Algumas alterações extracardíacas podem anteceder, em anos, o desenvolvimento da AC, destacando-se a síndrome do túnel do carpo bilateral e a ruptura espontânea do tendão do bíceps. O reconhecimento de tais sinais como parte do quadro clínico de amiloidose é fundamental, podendo levar a diagnóstico mais precoce e evitar a progressão da cardiopatia pela instituição de tratamento específico.^{14,15}

A ATTRwt tem incidência aumentada em pacientes mais idosos, usualmente acima de 70 anos de idade; contudo, as manifestações clínicas da ATTRv também costumam ocorrer em idosos, fazendo com que a idade não deva ser levada em consideração para diferenciação entre as duas formas de ATTR. No que diz respeito ao sexo, há uma forte predominância no sexo masculino, em 80% a 90%, apenas na ATTRwt.

Com relação à ATTRv, a mutação V30M é a mais disseminada pelo mundo, sendo endêmica em Portugal, Suécia e Japão e, provavelmente, a mais comum no Brasil. Outra mutação bastante frequente é a V122I, que está presente em 3,4% dos afro-americanos e relacionada ao desenvolvimento de cardiopatia em pacientes acima dos 60 anos de idade.^{7,9,16,17}

A Tabela 1 resume as características demográficas e clínicas dos subtipos AL, ATTRv e ATTRwt.

A amiloidose cardíaca por cadeias leves (AL) apresenta incidência de 6 a 10/milhão de pessoas/ano e era considerada a principal causa de AC.¹⁸ Com o desenvolvimento de técnicas menos invasivas de diagnóstico de AC por ATTR¹⁹ e a perspectiva de

tratamentos efetivos, o número de casos diagnosticados, especialmente de ATTRwt, vem aumentando de forma expressiva,²⁰ sendo atualmente a causa mais comum de AC. Estudos demonstram que 13%²¹ dos pacientes com ICPEP e 25% das necropsias de idosos,^{22,23} principalmente do sexo masculino, apresentam depósito de ATTR no coração.²⁴

Muito mais que uma doença rara, na verdade, a AC é uma condição subdiagnosticada. Dados recentes nos EUA registram o progressivo aumento na prevalência, aumentando de 18 para 55,2 (100.000 pessoas-ano),²⁵ e fortalecem o conceito da falta do diagnóstico que equivocadamente era considerado como inexistência da doença. A jornada do paciente até o diagnóstico é longa, e estima-se que exista um atraso de mais de 2 anos do início dos sintomas até o diagnóstico, passando, em média, por cinco diferentes profissionais.²⁶ Assim, iniciativas que disseminem o conhecimento sobre AC são fundamentais, fazendo com que os clínicos e cardiologistas pensem nessa entidade, visando a um diagnóstico mais precoce e orientação adequada da terapêutica, melhorando o prognóstico e a sobrevida dos pacientes.

Com relação ao prognóstico, a amiloidose AL causa envolvimento multiorgânico, de caráter mais agressivo em relação aos demais subtipos. O diagnóstico tardio ainda faz com que a mortalidade precoce nos primeiros 6 a 12 meses seja elevada em decorrência de complicações da cardiopatia avançada.^{7,8} Na ATTR, a sobrevida mediana estimada para o subtipo *wild type* é de 3,6 anos e, na ATTRv, o prognóstico depende da mutação. Nos casos de fenótipo neurológico, a progressão da neuropatia leva à incapacidade sensitivo-motora, mas a mortalidade é mais relacionada a comprometimento cardíaco.^{12,13}

Tabela 1 – Aspectos demográficos e de apresentação clínica, comparativo entre as formas AL, ATTRv e ATTRwt

Aspectos demográficos	AL	ATTRv	ATTRwt
Idade de início (anos)	> 60 anos	Depende do genótipo	> 70 anos
Gênero	Leve predominância em homens	Sem predominância	Predominância em homens
Origem étnica	Nenhuma	Mutação mais frequente: Afrodescendentes americanos = Val122Ile Portugueses = Val30Met	Nenhuma
Prevalência/Incidência	10 casos/milhão de pessoas/ano, aumenta com a idade	Variável, conforme o genótipo	Desconhecida, aumenta com a idade
Aspectos clínicos			
ICPEP	√	√	√
Neuropatia periférica e/ou autonômica	√	√	-
Proteinúria	√	-	-
Púrpura periorbitária	√	-	-
Macroglossia	√	-	-
Síndrome do túnel do carpo bilateral	√	-	√
Ruptura espontânea do tendão do bíceps	-	-	√

ICPEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Posicionamento

3. Manifestações Neurológicas

Mutações no gene TTR estão associadas a uma grande variedade de manifestações clínicas, que refletem o depósito da proteína variante (TTRv) em diferentes tipos de tecidos, sendo o envolvimento cardíaco e o do sistema nervoso periférico os mais frequentes; o primeiro particularmente causado pela mutação V122I e o segundo, pela mutação V30M.²⁷

Neste capítulo, descreveremos as principais manifestações neurológicas que deveriam levantar a possibilidade de ATTRv.

As manifestações neurológicas na ATTRv podem se dividir em: neuropatia periférica, manifestações tardias de acometimento do sistema nervoso central (SNC) ligadas à angiopatia amiloide e manifestações do SNC associadas à infiltração oculomeníngea.

3.1. Neuropatia Periférica

A forma clássica de acometimento dos nervos periféricos na ATTRv é a polineuropatia axonal, autonômica-sensitivo-motora de evolução comprimento dependente, ou seja: afeta inicialmente segmentos mais distais dos membros, sobretudo os inferiores, e evolui para o acometimento de segmentos proximais e para os membros superiores.^{28,29}

Na forma de início precoce (< 50 anos), em geral associada à mutação ATTRv V30M (V50M), as fibras finas, pouco ou não mielinizadas (fibras autonômicas, do calor, do frio e da dor) são as acometidas inicialmente, seguindo-se, à medida que a doença progride, comprometimento das fibras grossas, muito mielinizadas, responsáveis pelas sensibilidades vibratória, cinético-postural e pela motricidade. Assim, os primeiros sintomas são disfunção erétil, saciedade precoce, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, alternância de diarreia com constipação, hipotensão ortostática, síncope, arritmias, alteração da condução atrioventricular, olho seco, retenção ou incontinência urinária, dor neuropática, perda das sensibilidades ao calor e ao frio e uma importante perda ponderal. Já nessa fase inicial, podem surgir lesões indolores, mal perfurante plantar e suas repercussões, tais como infecções localizadas, celulite, osteomielite e até septicemia. Após alguns anos, surgem instabilidade à marcha e fraqueza por atrofia muscular, sempre evoluindo de distal para proximal.^{28,29}

Já nas formas tardias, a neuropatia, desde o início, compromete todos os tipos de fibras, e a disautonomia não é tão importante, pelo menos na fase inicial da doença. Estas formas tanto podem estar associadas à mutação TTRv V30M quanto a várias outras mutações, e a evolução costuma ser mais agressiva. Em estudo brasileiro, 26 % dos pacientes com ATTRv V30M tiveram início tardio.³⁰

A síndrome do túnel do carpo bilateral é uma manifestação frequente na ATTRv, podendo ser a manifestação inicial. Está associada a qualquer mutação, mas é particularmente importante em algumas delas, incluindo a TTR V122I, que aparenta ser particularmente frequente no Brasil, associada à doença cardíaca, a quem pode preceder por vários anos.³¹

3.2. Manifestações do Sistema Nervoso Central

O prolongamento da sobrevida, inicialmente associada ao transplante hepático e agora pelos novos medicamentos, tem possibilitado o aparecimento de manifestação que antes eram incomuns. A produção de TTR pelo plexo coroide (apenas 2% do total), a longo prazo, tanto está associada a uma angiopatia amiloide como à infiltração meníngea. A angiopatia amiloide se manifesta como episódios focais tanto do tipo deficitário *stroke-like*, *TIA-like*, ou *aura-like*, quanto do tipo irritativo epilético. Nos casos mais graves, pode se instalar isquemia ou mesmo hemorragia intracraniana. Dentre outras manifestações neurológicas, destacam-se: comprometimento auditivo; migrânea; demência; síndrome cerebelar; mielopatia e radiculopatia.

Algumas mutações raras têm predileção pelo acometimento oculocerebral e constituem quadros de amiloidose oculoleptomeningea (ATTR Y69H: oculocerebral; Val30Gly: oculoleptomeningea).³²

Estágios da neuropatia: Os estágios de Coutinho para ATTRv são demarcados pela polineuropatia. O estágio 1 é aquele em que a polineuropatia sensitivo-motora afeta a marcha, mas o paciente não necessita de apoio para deambular. No estágio 2, um ou mais apoios são necessários para a deambulação. No estágio 3, o paciente está restrito à cadeira de rodas ou ao leito.

3.3. Análise Genética

A ATTRv é uma doença de herança autossômica dominante, mas que apresenta penetrância variável, que é ao mesmo tempo mutação dependente, idade dependente e também sofre influência regional.³³ A mutação TTRv V30Met, por exemplo, tem penetrância em Portugal de 80% aos 50 anos e de 91% aos 70 anos. Na Suécia, a mesma mutação tem os valores de 11% e 36%, respectivamente.

Pelo menos 140 diferentes mutações foram descritas até o momento, mas nem todas são patogênicas. Algumas são polimorfismos já bem determinados, enquanto outras ainda têm significado indeterminado.³⁴ Essas duas características implicam que o teste diagnóstico deve ser sempre o sequenciamento completo de gene TTR e que a interpretação das variantes raras ou ainda não descritas deve ser cuidadosa. Dentre as mutações patogênicas, existem as que causam preferentemente neuropatia (TTRv V30Met), as que causam preferentemente cardiopatia (TTRv V122I) e as que causam tanto neuropatia como cardiopatia (Leu58His) (Figura 2).³⁵ Deve-se considerar, no entanto, que a correlação genotípica/fenotípica não é estrita.

Um capítulo especial dentre os aspectos genéticos é o teste pré-sintomático, ou seja, o teste de parentes de pessoas sabidamente afetadas. Diferentemente do teste diagnóstico, ele deve ser feito por pessoas treinadas e deve haver uma equipe de suporte, incluindo psicólogo. Deve incluir obrigatoriamente uma fase de preparação, pré-diagnóstica, o teste genético e uma fase de suporte, pós-resultado. Não deve ser realizado em crianças, e somente deve ser aplicado quando o candidato manifestar expressamente que esta é sua vontade e for considerado psicologicamente preparado.³⁶

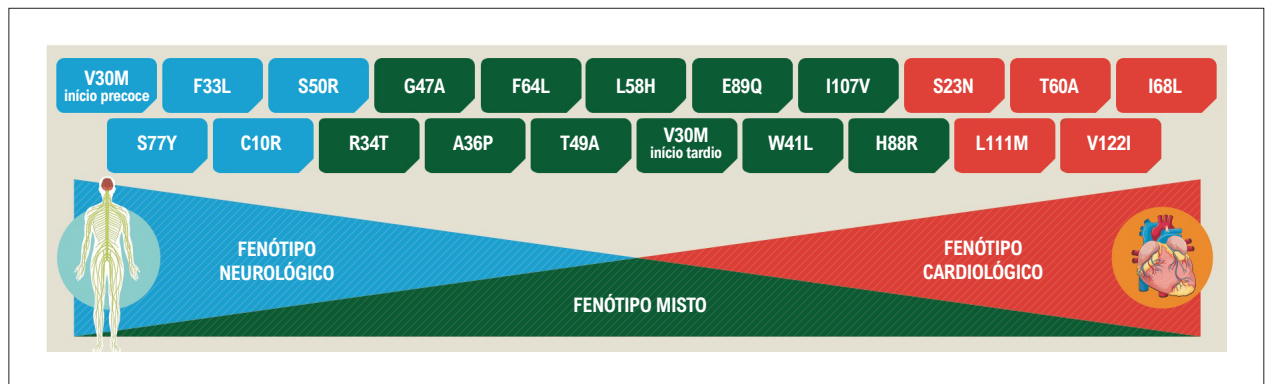


Figura 2 – Distribuição das diferentes mutações da ATTRv associadas a fenótipos neurológicos, cardíacos ou mistos.

4. Manifestações Cardiovasculares

A AC cursa com infiltração da matriz extracelular cardíaca por fibrilas amiloides, resultando em um aumento progressivo da espessura da parede ventricular e aumento acentuado na rigidez da câmara, acarretando em comprometimento da função diastólica, levando à insuficiência cardíaca com fisiologia restritiva.³⁷ A função sistólica também é comprometida, normalmente refletida por tensão longitudinal anormal, apesar de uma fração de ejeção normal, que pode se encontrar preservada até os estágios finais da doença.³⁸⁻⁴⁰ É frequente a infiltração amiloide atrial, levando à disfunção contrátil. Os depósitos também podem ocorrer nas válvulas cardíacas, geralmente sem causar disfunções importantes, e na região perivascular.³

Dessa forma, a manifestação clínica mais frequente é a síndrome de insuficiência cardíaca, mais comumente com fração de ejeção preservada (ICFEP), mas que pode evoluir com queda da fração de ejeção nas fases mais avançadas da doença. A síndrome clínica pode se apresentar com sintomas predominantes de IC esquerda, com congestão pulmonar (dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna), ou sintomas de IC direita (edema, ascite, hematomegalia, aumento do volume abdominal, saciedade precoce, fadiga severa) ou ambos os conjuntos de sintomas. A amiloidose cardíaca deve ser considerada no diagnóstico diferencial da etiologia da ICFEP em homens idosos,⁴¹ particularmente quando a história pregressa de hipertensão arterial sistêmica (HAS) não é evidente ou há aumento da espessura do septo interventricular ≥ 12 mm, levantando a possibilidade de miocardiopatia infiltrativa.²¹

Síncope e hipotensão ortostática são sintomas comuns e indicam a presença de disautonomia. Um aspecto clínico característico que pode levantar a suspeita de amiloidose é a necessidade de reduzir a dose ou descontinuar medicamentos anti-hipertensivos em pacientes com diagnóstico prévio de HAS, principalmente betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores dos receptores de angiotensina.¹⁵

Pode ainda ocorrer infiltração amiloide causando doença do sistema de condução cardíaco desde as fases precoces da doença, com graus variáveis de bloqueio atrioventricular, resultando, em alguns casos, em bradicardia

de alto risco, com necessidade de implante de marca-passo. Outra alteração importante é decorrente do endurecimento das paredes atriais, com taxas elevadas de arritmias atriais, incluindo a fibrilação atrial, e presença de trombos atriais, sendo o acidente vascular encefálico cardioembólico uma manifestação clínica comum, mesmo em indivíduos com ritmo sinusal. Arritmias ventriculares complexas parecem ser frequentes nas fases avançadas da doença, aspecto mais bem documentado na amiloidose AL.

4.1. Elevação do Grau de Suspeita da Amiloidose Cardíaca

A amiloidose cardíaca, particularmente na forma ATTR, é frequentemente subdiagnosticada por razões associadas à avaliação médica e por características da própria doença, incluindo: conhecimento fragmentado entre diferentes especialidades e subespecialidades, escassez de centros e especialistas dedicados ao manejo dessa doença, conhecimento equivocado acreditando-se ser uma doença rara e incurável, heterogeneidade fenotípica e genotípica nas formas ATTR.⁴² Vale ressaltar que o diagnóstico precoce da amiloidose cardíaca é fundamental, pois o prognóstico piora rapidamente com a deposição contínua da proteína amiloide e subsequente avanço da disfunção dos órgãos.

Dessa forma, o reconhecimento de “sinais de alerta” pode auxiliar na presunção do diagnóstico da amiloidose cardíaca nos pacientes com IC,^{35,43} sendo os mais relevantes resumidos na Tabela 2.

Síndrome do túnel do carpo bilateral é muitas vezes um dos primeiros indicadores de ATTR, é a manifestação não cardíaca mais comum e pode preceder os sintomas de insuficiência cardíaca em vários anos. Um estudo recente observou que aproximadamente 50% dos indivíduos com ATTRwt apresentava síndrome do túnel do carpo 5 a 7 anos antes do diagnóstico.⁴⁴ Estenose lombar e ruptura traumática do tendão do biceps também foram identificados como manifestações clínicas de deposição extracardíaca na ATTRwt. A ruptura do tendão do biceps pode estar presente em até 33% dos casos de ATTRwt.⁴⁵ Por outro lado, na forma AL, a presença de macroglossia e a púrpura periorbitária são altamente específicas, porém ocorrem em apenas 15% dos casos.⁴⁶ A presença de polineuropatia sensitivo/motora ou disautonomia em pacientes com IC deve levantar a suspeita de AC.^{47,48}

Posicionamento

Tabela 2 – Pistas clínicas que podem levantar a suspeita de amiloidose cardíaca em pacientes com manifestações de insuficiência cardíaca

História clínica e exame físico
ICFep, particularmente em homens idosos (acima de 65 anos)
Intolerância a iECA/BRA/INRA e/ou betabloqueadores
Bloqueio AV inexplicado com implante prévio de marca-passo
Síndrome do túnel do carpo bilateral
Estenose do canal vertebral
Ruptura do tendão do biceps
Polineuropatia sensorial/motora não explicada (parestesia, dor neuropática, fraqueza)
Disfunção autonômica (hipotensão postural, diarreia pós-prandial alternando com constipação, disfunção erétil)
Púrpura periorbitária espontânea ou com traumatismo mínimo
Macroglossia
Opacidade vítrea e alterações pupilares
História familiar de miocardiopatia ou polineuropatia
Exames de imagem
Fenótipo infiltrativo ao ecocardiograma (SIV ≥ 12 mm), hipertrofia biventricular, hiper-refringência do miocárdio, espessamento valvar, espessamento do septo interatrial
Espessamento concêntrico das paredes do VE com amplitude do QRS reduzida ou não aumentada na proporção do aumento da espessura das paredes do VE
Pistas combinadas
Estenose aórtica em pacientes idosos (acima de 60 anos) com baixo fluxo/baixo gradiente
Apresentação clínica de miocardiopatia hipertrófica iniciada tardiamente (acima de 60 anos)

ICFep: insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada; VE: ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; INRA: inibidor da neprililina e do receptor da angiotensina.

Outros sinais de alerta para a doença podem emergir de alterações típicas nos exames complementares cardiológicos de rotina, e são abordadas em tópicos específicos deste documento.

Vale salientar, ainda, que a amiloidose cardíaca pode muitas vezes apresentar-se simulando outras cardiopatias. A amiloidose deve ser considerada como uma das possíveis etiologias de pacientes que apresentam fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica, particularmente se iniciada em fases tardias da vida (> 60 anos). O padrão assimétrico de hipertrofia miocárdica (HVE) nos pacientes com amiloidose ATTR difere dos pacientes com forma AL, geralmente simétrico. Em estudo de 263 pacientes com AC por ATTR confirmada e comparados com 50 pacientes com a forma AL, observou-se na forma ATTR presença de hipertrofia assimétrica em 79% dos casos, simétrica em 18% e 3% sem HVE.⁴⁹

Pacientes idosos portadores de estenose aórtica grave de baixo fluxo e baixo gradiente podem exibir AC em até 10% a 15% dos casos, com prognóstico desfavorável.⁵⁰

5. Exames Complementares Diagnósticos

5.1. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é um exame essencial na avaliação diagnóstica e no planejamento terapêutico dos pacientes, sendo importante sua interpretação em conjunto com as informações clínicas e ecocardiográficas. Embora o

achado de sinais de baixa voltagem ao ECG tenha grande especificidade no diagnóstico de infiltração miocárdica secundária à AC, este não é o achado mais prevalente na doença. A ausência de progressão de ondas R em derivações precordiais, simulando uma zona elétrica inativa anterossseptal (padrão de pseudoinfarto) é achado muito mais frequente, chegando à prevalência de 60% a 70% dos casos com diagnóstico confirmado, independentemente do tipo de amiloidose (Figura 3).

Nos casos de AC por ATTR, menos de 40% dos pacientes com diagnóstico confirmado por biópsia apresentam sinais de baixa voltagem ao ECG.⁵¹

Assim, a ausência de critérios de baixa voltagem ao ECG, ou mesmo a presença de sinais de sobrecarga de VE, não deve afastar a suspeita diagnóstica de AC, especialmente a ATTR. A desproporção da voltagem em relação à espessura miocárdica também é sinal de alerta importante e alcança prevalência de 73% a 80% em pacientes com AC, independentemente de seu tipo.^{52,53}

Dentre as alterações do ritmo cardíaco, a fibrilação atrial é mais prevalente em pacientes com ATTR, assim como os bloqueios atrioventriculares.

5.2. Ecocardiograma

A ecocardiografia deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita clínica da doença. Os achados clássicos de AC

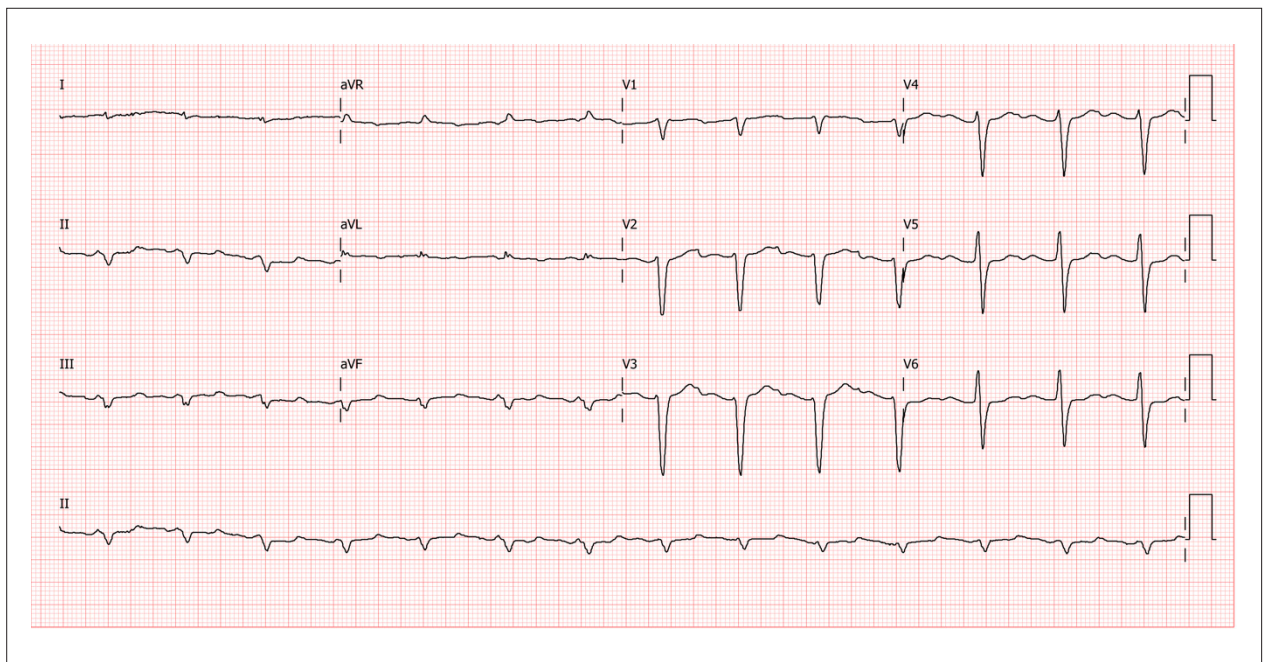


Figura 3 – Imagem ilustrativa de eletrocardiograma (ECG) de paciente com amiloidose cardíaca (AC) forma ATTRwt, mostrando baixa voltagem em derivações periféricas, ausência de progressão de R em derivações precordiais V1 a V3 (padrão de pseudoinfarto) e BAV de I grau. (Imagem de arquivo pessoal dos autores)

geralmente estão presentes em uma fase avançada da doença e englobam as características de uma cardiomiopatia restritiva, do tipo infiltrativa. As dimensões do ventrículo esquerdo (VE) não são aumentadas, os volumes são normais ou reduzidos e há aumento da espessura de paredes ventriculares. O aumento de dimensões atriais é comum, refletindo uma disfunção diastólica precoce e progressiva, com aumento das pressões de enchimento. As valvas atrioventriculares podem estar espessadas e as regurgitações valvares (mitral e tricúspide) são funcionais. Pode, ainda, haver sinais sugestivos de infiltração do septo interatrial e também elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar. O ventrículo direito também pode estar acometido. É muito comum a presença de derrames pleurais e pericárdicos e, em casos em que há intensa infiltração tecidual, é possível observar o clássico, embora subjetivo, aspecto granular da imagem de paredes miocárdicas (*granular sparkling*) (Figura 4)^{35,54}

Na AC, a fração de ejeção do VE (FEVE) permanece normalmente preservada até os estágios mais avançados da doença, mas a função contrátil longitudinal é reduzida precocemente.⁵⁵ Quantitativamente, a função sistólica pode ser avaliada pelo modo 2D (bidimensional), utilizando cálculo de volumes e FEVE e por técnicas derivadas do Doppler como a estimativa do dp/dt do ventrículo esquerdo.⁵⁶

A avaliação do padrão de enchimento diastólico dos ventrículos é essencial e frequentemente demonstra algum grau de disfunção diastólica. Nas fases iniciais, é possível observar alterações compatíveis com disfunção diastólica tipo I (inversão da relação das ondas E/A do influxo mitral, prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico e diminuição da rampa de desaceleração

diastólica inicial. No registro das velocidades miocárdicas pelo Doppler tissular, observa-se redução da velocidade da onda e') (Figura 5).

Com a progressão da doença, pode se instalar padrão pseudonormal de disfunção diastólica (relação E/A preservada e pelo tempo de desaceleração normal) por consequência da elevação da pressão no átrio esquerdo.

Nas fases mais adiantadas da doença, observa-se o padrão restritivo do enchimento ventricular (aumento da relação E/A > 2, diminuição do tempo de relaxamento e acentuação da inclinação da rampa de desaceleração da onda E).

O estudo da deformação miocárdica permite identificar, precocemente em relação à FEVE, sinais de disfunção miocárdica.⁵⁷⁻⁵⁹ A deformação sistólica global longitudinal (GLS) – função predominantemente exercida pelo endocárdio – encontra-se precocemente reduzida.⁶⁰ O padrão regional da deformação miocárdica também está frequentemente alterado apresentando o padrão de *apical sparing*,^{61,62} traduzido como o padrão de “cereja do bolo”. A melhor visualização desse aspecto é possível na imagem paramétrica do VE, conhecida como *bull's eye* (Figura 6).

Outras análises da deformação miocárdica – tais quais a capacidade em estudar a função sistólica de VD,⁶³ a função atrial⁶⁵ e, ainda, estimar o trabalho sistólico miocárdico⁵⁹ – têm sido aplicadas a pacientes com AC e vêm demonstrando boa acurácia diagnóstica.

5.3. Ressonância Magnética Cardíaca

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) dispõe de técnicas que permitem avaliar de forma precisa as alterações

Posicionamento

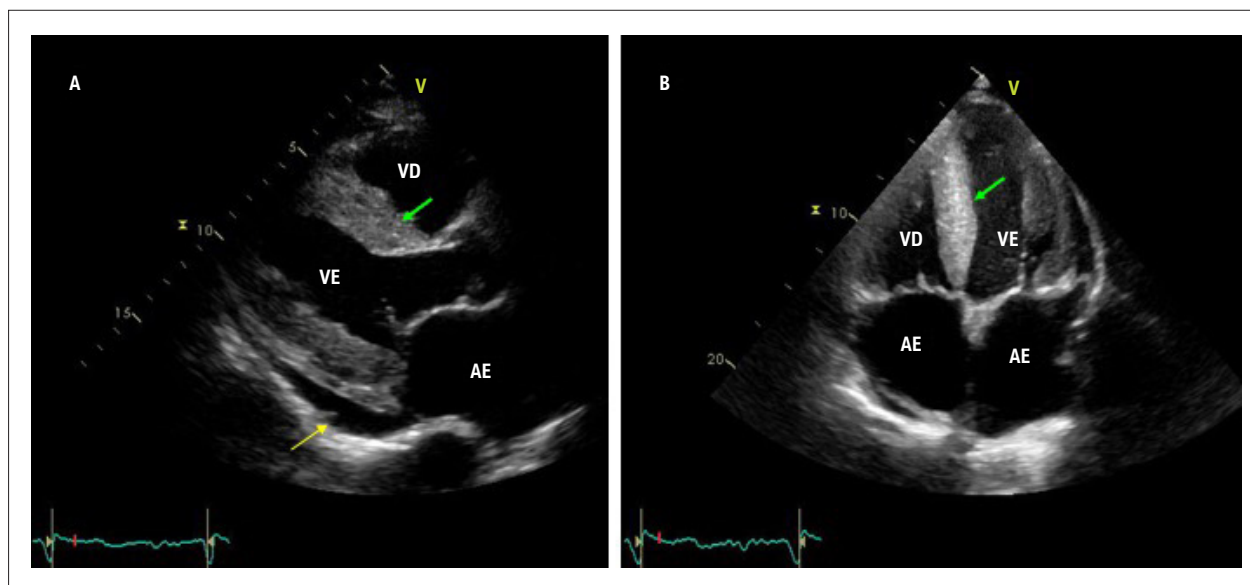


Figura 4 – Apresentação ecocardiográfica clássica de amiloidose cardíaca (AC). Em A, a projeção paraesternal longitudinal apresenta o ventrículo esquerdo (VE) de tamanho normal, mas com espessura de paredes aumentada e aspecto granulado em septo interventricular (seta verde). Há, ainda, sinais de aumento do átrio esquerdo (AE) e leve derrame pericárdico (seta amarela). Em B, a projeção apical 4c evidencia os átrios grandes, ventrículos de dimensões normais e aumento de espessura de paredes, também com aspecto granulado do septo interventricular (seta verde). As valvas mitral e tricúspide são levemente espessadas. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito. (Imagens de arquivo pessoal dos autores).

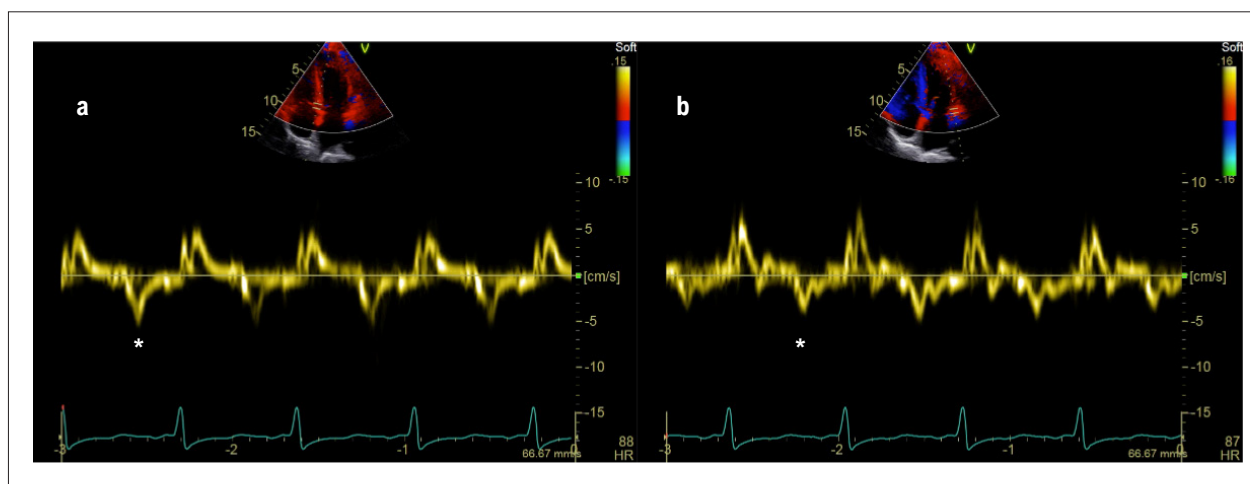


Figura 5 – Imagens de Doppler tecidual em anel mitral. Há redução da velocidade da onda e'(*) tanto no Doppler tecidual do anel mitral medial (a) quanto no do lateral (b). Ambas as velocidades se encontram abaixo de 4 cm/s (VR > 8 cm/s). (Imagens de arquivo pessoal dos autores).

teciduais miocárdicas que ocorrem na AC.⁶⁵ Classicamente, o depósito de miofibrilas leva ao aumento de espessura da parede miocárdica do VE e do septo interatrial, que podem ser visualizadas pelas técnicas morfológicas de RMC.^{66,67} Outra alteração tecidual é o aumento do conteúdo total de água no miocárdio, que pode ser derivado do aumento do volume extracelular (VEC) causado diretamente pelo depósito proteico e sua atração osmótica de água, assim como o aumento de água intracelular em miócitos sofrendo a agressão citotóxica do depósito ou mesmo diminuição da perfusão miocárdica (distância aumentada dos capilares e/ou obstrução destes pelo depósito).

O aumento global de água tecidual miocárdica leva a aumento dos tempos médios de relaxamento do hidrogênio, sejam eles T1 (longitudinal) ou T2 (transversal).⁶⁸ No entanto, a alteração tecidual miocárdica mais dramática e relevante na AC é o aumento extremo do VEC miocárdico, causado nas fases clínicas da doença, não só pelo depósito de fibrilas amiloides, mas também pela fibrose miocárdica de reparação.

Assim, o conjunto do depósito de miofibrilas e fibrose intersticial pode ser facilmente detectado de forma muito precisa, e até mesmo quantificado pelas técnicas de realce tardio (RT)^{67,69} e cálculo do volume extracelular do

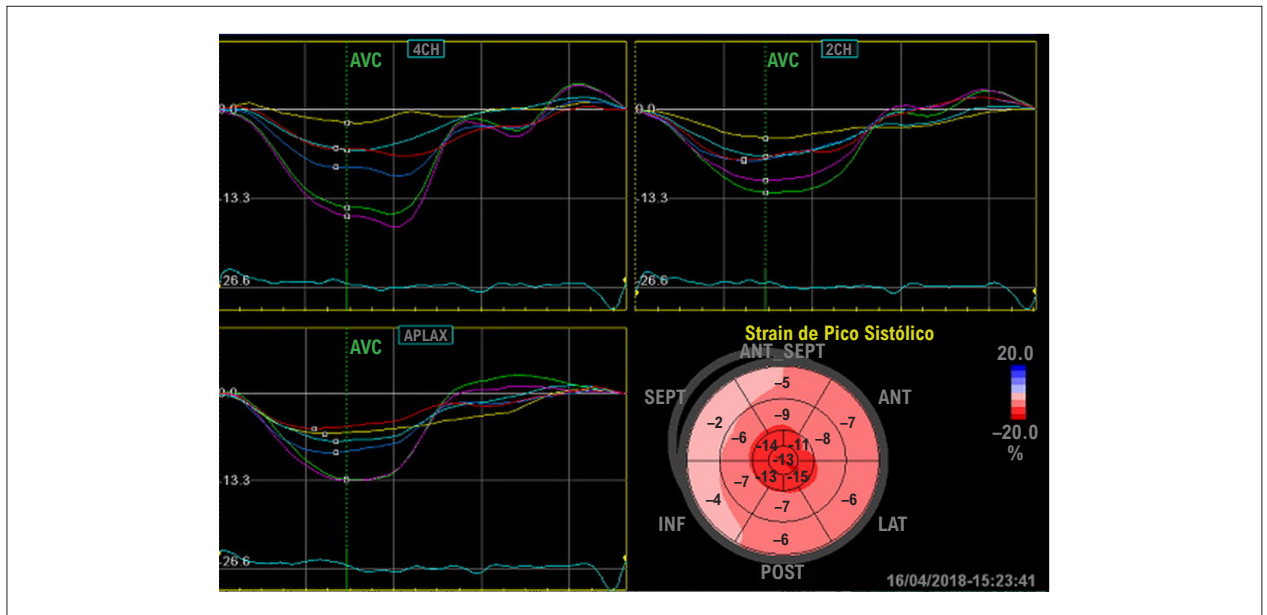


Figura 6 – Análises da deformação miocárdica global e regional de VE em paciente com amiloidose cardíaca, mostrando a representação gráfica paramétrica, conhecida como bulls eye, demonstram os segmentos apicais em vermelho-escuro (valores preservados), e os segmentos basais em vermelho-claro (valores reduzidos) com o padrão de “cereja no bolo”. (Imagem de arquivo pessoal dos autores).

miocárdio.⁷⁰⁻⁷² Apenas como exemplo inicial, valores de espaço extracelular do miocárdio normal estão em torno de 25%, enquanto, na AC, pode atingir valores tão altos quanto 60% (principalmente na ATTR).^{72,73}

O contraste utilizado na RMC baseia-se em gadolínio que, por sua vez, é ligado a um quelante macromolecular que não permite sua passagem pela membrana celular íntegra, distribuindo-se assim exclusivamente no VEC do miocárdio. A imagem de RT permite levantar a suspeita de AC pelo seu padrão de distribuição (global subendocárdico, não envolvimento apical do VE e de distribuição que não respeita território vascular coronariano).⁶⁷

5.3.1. Avaliação da Morfologia e da Função Cardíaca

A AC pode modificar a aparência de todas as câmaras cardíacas.^{74,75} Desde as etapas iniciais, podem ser observadas alterações no plano atrial, com dilatação daquelas cavidades e aparente espessamento do septo interatrial que, na maior parte das vezes, é composta por gordura.⁷⁴ Em etapas mais adiantadas de comprometimento cardíaco, quando há diminuição da função atrial, observam-se sinais de fluxo lento e de trombos no apêndice atrial esquerdo, que podem não ser observados à ressonância no caso de haver artefatos de ritmo e de não se utilizarem séries específicas para este fim.

A AC também é habitualmente associada à presença de aumento da espessura miocárdica, que é, na maior parte das vezes, mais expressiva do que nos casos secundários à hipertensão, e a espessura do músculo cardíaco geralmente é maior nos casos de ATTR do que nos casos AL.^{52,76} Este aumento de espessura pode ser concêntrico ou excêntrico,^{74,75} e pode envolver o ventrículo direito.^{74,75} Durante muito tempo, a fração de ejeção pode estar

preservada, e as modificações mais precoces da função ventricular incluem restrição diastólica e alterações da deformidade ventricular (strain).^{75,76}

Em consequência da disfunção diastólica, não é raro observar derrame pericárdico ou pleural.⁷⁴ As características morfológicas avaliadas pela ressonância (Figura 7) são úteis e podem sugerir o diagnóstico; contudo, na maior parte das vezes, há a necessidade de se realizar a caracterização tecidual, pelas técnicas de realce tardio e de mapa T1, como discutiremos em outras seções deste documento.

5.3.2. Avaliação pelo Realce Tardio

A técnica de RT após injeção do contraste gadolínio tem sido amplamente reconhecida como um dos pilares no diagnóstico por imagem da AC.^{77,78} O contraste de gadolínio ao atravessar o espaço intersticial no tecido normal não sofre atrasos e rapidamente o deixa, ficando o tecido normal escuro. Em casos em que há presença de deposição amiloide no espaço intersticial, este passa a reter o trânsito do contraste à base de gadolínio, e o miocárdio brilha (realce) nas sequências dedicadas, e foi demonstrada correlação anatomopatológica.⁶⁵ Foram descritos padrões de infiltração amiloide: subendocárdico, transmural e focal, sendo este último menos frequente (Figura 8).⁶⁷ Metanálise recente estabeleceu em 85% a sensibilidade e em 92% a especificidade do realce tardio na amiloidose.⁷⁹

Em série com 250 pacientes com amiloidose de distintas formas, a presença de RT com padrão transmural esteve associada a um risco de morte 5,4 vezes maior (IC:2,1-13,7; $p < 0,0001$).⁸⁰ Além disso, o RT apresenta efeito prognóstico incremental aos marcadores cardíacos na AC forma AL⁸¹ ou de forma isolada.⁸²

Posicionamento

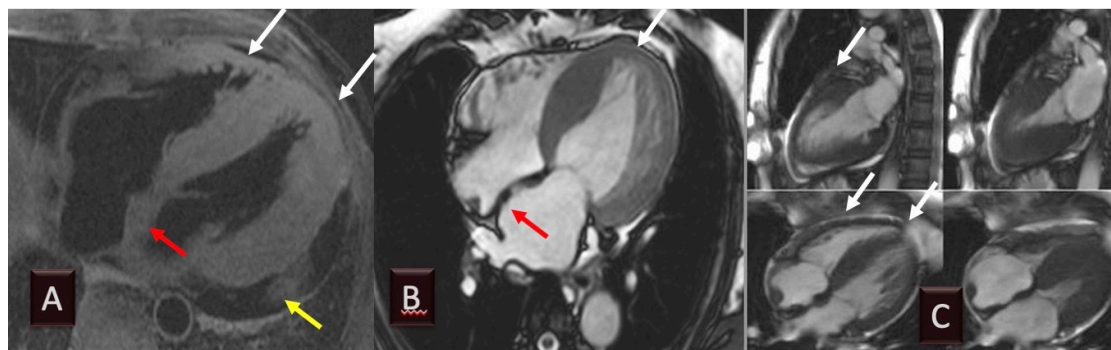


Figura 7 – Exemplo de RMC de pacientes com amiloidose por TTR, mostrando derrame pericárdico (A, seta amarela e C), aumento das dimensões dos átrios (A e B), aumento da espessura do septo interatrial (A e B, setas vermelhas) e das paredes ventriculares (A a C, setas brancas). A função diastólica é diminuída, mas a contratilidade pode estar preservada até as fases mais avançadas da doença. (Imagem de arquivo pessoal dos autores).

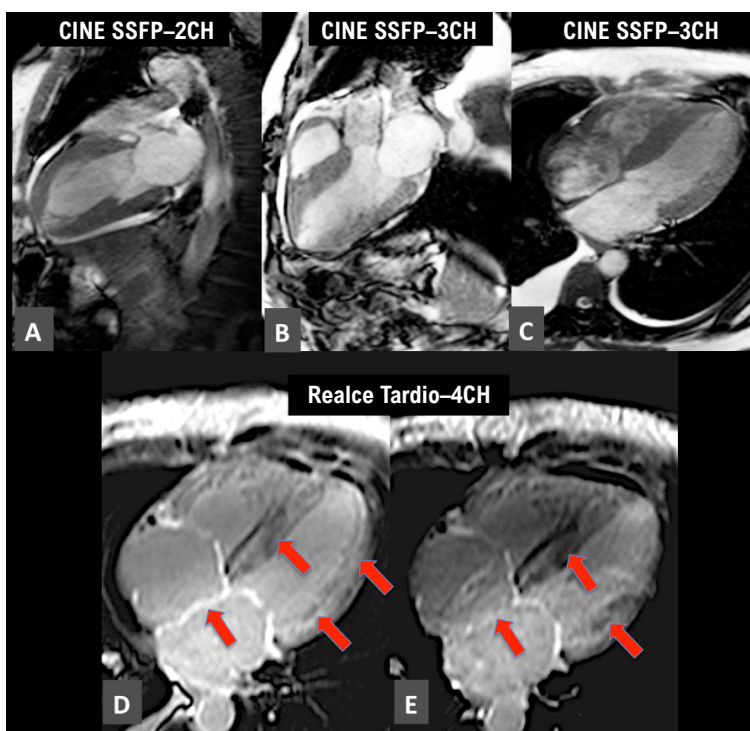


Figura 8 – Exemplo de paciente com amiloidose tipo TTR com hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo (VE) e aumento de ambos os átrios nas imagens em cine (A a C). Realce tardio apresenta padrão predominantemente transmural difuso (setas vermelhas, D e E). (Imagem de arquivo pessoal dos autores).

5.3.3. Mapas de T1

Diferentes grupos têm investigado a utilidade de mapas de T1 derivados da RMC para melhorar o desempenho diagnóstico e prognóstico na AC.^{70,71,73,83,84} Tanto os dados de T1 nativo, que não necessitam de administração de contraste, assim como os dados de VEC, têm identificado com eficácia

pacientes com AC, mostrando valores marcadamente elevados para o T1 nativo e VEC comparado a pacientes-controles saudáveis^{70,73,83} – alterações que podem ser detectadas antes da presença de RT.^{70,72,73} Portanto, combinar mapeamento T1 nativo e medições de VEC pode ajudar a delinear a carga amiloide e confirmar o diagnóstico de AC.^{85,86}

5.4. Cintilografia Cardíaca com Radiotraçadores Ósseos

Os radiotraçadores marcados com tecnécio-99m derivados do bifosfonato, originalmente desenvolvidos para imagens ósseas, encontraram um novo papel como ferramenta diagnóstica não invasiva da AC por ATTR.¹⁻⁷ As imagens com radiotraçadores ósseos permitem, de modo seguro, o diagnóstico não invasivo de AC por ATTR, uma vez excluída a presença de gamopatia monoclonal.⁹¹

Os principais radiotraçadores ósseos marcados com ^{99m}Tc utilizados para o diagnóstico da AC por ATTR são o ^{99m}Tc-pirofosfato, o ^{99m}Tc-DPD (ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico) e o ^{99m}Tc-HMDP (hidroximetilenodifosfonato marcado com ^{99m}Tc).¹⁻⁷ O ^{99m}Tc-pirofosfato é o único disponível no Brasil. É importante ressaltar que o ^{99m}Tc-MDP (metilenodifosfonato marcado com ^{99m}Tc), apesar de comprovadamente eficiente para a realização da cintilografia óssea, apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico da AC por ATTR e não deve ser usado para esta finalidade.⁸⁹

Embora o componente estrutural do depósito amiloide ao qual o ^{99m}Tc-pirofosfato se liga no coração não seja conhecido, um mecanismo de captação cálcio-dependente é amplamente aceito.⁹³ Em animais, verificou-se a existência de vários sítios de ligação: microcalcificações, depósitos de cálcio, pirofosfato intracelular e macromoléculas intracelulares. Provavelmente, o mecanismo de captação de ^{99m}Tc-pirofosfato no miocárdio esteja relacionado à presença de microcalcificações.⁸⁸ A AC por ATTR apresenta mais microcalcificações que a AL e apresenta maior captação de ^{99m}Tc-pirofosfato, enquanto a amiloidose cardíaca AL tem mínima ou nenhuma avidéz pelos radiotraçadores ósseos; além disso, a AC por ATTR apresenta evolução mais indolente, o que propicia mais microcalcificações e, conseqüentemente, maior acúmulo do radiotraçador.

Embora os achados do ecocardiograma e da RMC possam ser indicativos de AC, eles não são capazes de diferenciar a forma ATTR da forma AL. Esta é a principal vantagem da cintilografia cardíaca com ^{99m}Tc-pirofosfato: um método simples, de fácil execução, amplamente disponível, com baixa dosimetria, capaz de diferenciar de forma não invasiva e com alta especificidade a AC por ATTR da AL, orientando assim a conduta. Esta diferenciação é útil, pois as formas AL e ATTR têm implicações prognósticas e terapêuticas completamente diversas.

O papel dos radiotraçadores ósseos na ATTR foi recentemente reavaliado por um grupo internacional de vários centros com *expertise* em AC: em análise cumulativa de 1.217 pacientes, sendo 867 com amiloidose confirmada por biópsia e 360 portadores de cardiomiopatia não amiloide, a cintilografia foi altamente sensível (99%) e específica (86%) para ATTR.¹⁹ Neste estudo, demonstrou-se ainda que o achado combinado de uma cintilografia com radiotraçador ósseo positiva em pacientes sem evidência de proteína monoclonal detectável na urina ou soro (utilizando medida sérica de cadeias leves livres e eletroforese com imunofixação) foi 100% específica para AC por ATTR, levando os autores a concluir que a cintilografia permite a detecção de modo acurado sem a necessidade de biópsia cardíaca.¹⁹ Outro estudo recente com

casos agrupados de três centros dos EUA mostrou que, entre um total de 171 pacientes (121 ATTR, 34 AL e 16 ICPEP não amiloide), ^{99m}Tc-pirofosfato apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 88% para ATTR quando se utilizou apenas a avaliação visual (escore ≥ 2).⁹⁴ Quando se utilizou a análise semiquantitativa (relação de contagens coração/contralateral $> 1,6$), a sensibilidade foi de 91% e a especificidade, 92%, para a detecção de ATTR. Além disso, ao levar em conta todas as variáveis, uma relação de contagens coração/contralateral $\geq 1,6$ foi preditiva de pior prognóstico, ou seja, associada com pior sobrevida em pacientes com AC por ATTR.⁹⁴ Vranian et al.⁹⁵ também demonstraram que, em pacientes com suspeita de AC, a intensidade de captação cardíaca de ^{99m}Tc-pirofosfato foi preditiva de mortalidade geral e hospitalização por IC. Nesses estudos, a combinação da intensidade de captação do radiotraçador no miocárdio (relação coração/contralateral) com variáveis anatômicas, funcionais e biomarcadores melhorou a estratificação de risco.

5.4.1. Aspectos Técnicos Recomendados para Aquisição das Imagens

Não é necessário preparo. As imagens são obtidas após a administração venosa de 10 a 25 mCi (370 a 925 Mbq) de ^{99m}Tc-pirofosfato (dosimetria: 3,2 mSv para corpo inteiro para 15 mCi). Imagens planas e tomográficas do tipo SPECT (*single photon emission computed tomography*) do tórax são realizadas 1 e 3h após a administração do radiofármaco.

- *Imagens planas do tórax*: podem ser obtidas nas projeções anterior, oblíqua anterior esquerda e lateral esquerda, utilizando o fotopico do ^{99m}Tc (140 keV, janela de 15%), colimador de baixa energia/alta resolução e matriz de 256×256, 500–750 mil contagens.
- *Imagens SPECT do tórax*: obtidas com matriz de 128×128 (64×64 é aceitável), rotação de 180 graus de oblíqua anterior direita a oblíqua posterior esquerda (360 graus é aceitável), 1 imagem a cada 3 a 6 graus. Se disponíveis, imagens SPECT/CT (SPECT associado à tomografia computadorizada) proporcionam maior segurança na interpretação das imagens.
- *Imagens mínimas recomendadas*: SPECT de 1h e imagens planas de 1 e 3h na projeção anterior. Recomenda-se a utilização de imagens SPECT, para diferenciar captação difusa no miocárdio de persistência do radiofármaco no *pool* sanguíneo, captação focal por infarto do miocárdio e sobreposição óssea. Além disso, imagens planas de 1 e 3h são úteis para a quantificação e para acompanhar o *washout* do *pool* sanguíneo, que é variável, sendo, por exemplo, bem mais lento em pacientes com insuficiência renal.

5.4.2. Análise das imagens

- *Análise semiquantitativa (imagem plana de 1h)*: a análise semiquantitativa foi definida para o radiofármaco ^{99m}Tc-pirofosfato como sendo a razão entre a captação na projeção cardíaca e a captação no hemitórax contralateral, medidas na imagem plana de 1h na

Posicionamento

incidência anterior. Para isso, é desenhada uma área de interesse (AI) circular (ou elíptica) sobre a projeção cardíaca, sem incluir o esterno, evitando a inclusão tanto do pulmão adjacente como de áreas de hipercaptação focal em arcos costais. Uma AI idêntica (“em espelho”) é colocada no hemitórax contralateral, com os mesmos cuidados. As contagens no interior da AI cardíaca dividem-se pelas contagens da AI contralateral, obtendo-se, assim, a relação C/CL (coração/contralateral). A $C/CL \geq 1,5$ à 1h identifica ATTR com elevada acurácia, caso a amiloidose AL sistêmica tenha sido excluída^{90,91} (Figura 9).

- **Gradação visual (imagem de 3h):** a gradação visual é feita comparando-se a captação cardíaca com a captação fisiológica nos arcos costais adjacentes, e pode ser realizada tanto nas imagens planas na projeção anterior como nas imagens SPECT ou mesmo nas imagens de corpo inteiro, obtidas 3h após a injeção do radiofármaco. A intensidade da captação é numericamente definida como grau 0 (sem captação miocárdica), 1 (captação miocárdica inferior à dos arcos costais adjacentes), 2 (captação semelhante à dos arcos costais) e 3 (superior à dos arcos costais). Intensidades de captação graus 2 ou 3 são fortemente sugestivas de ATTR, se gamopatia monoclonal tiver sido excluída (Figura 9).

5.4.3. Falso-positivos para ATTR

As características operacionais diagnósticas da cintilografia com traçadores ósseos são muito favoráveis para o seu uso clínico, com uma especificidade de 100% para o diagnóstico de ATTR quando a captação é de intensidade 2 ou 3, na ausência de gamopatia monoclonal. Entretanto, é sempre necessário enfatizar que falhas em excluir gamopatia monoclonal (quer por uso inadequado ou interpretação falha dos exames laboratoriais) implicam risco de diagnósticos imprecisos. A causa mais comum de diagnóstico errôneo de ATTR é a amiloidose AL. Estudos recentes apontam que até 22% dos pacientes com AC da forma AL podem apresentar captação grau 2 ou 3 na cintilografia com ^{99m}Tc-pirofosfato.⁶ Também é importante lembrar que a utilização de imagens cintilográficas tomográficas (SPECT) é crucial na diferenciação de captação miocárdica anormal de captação residual no pool sanguíneo (Figura 10). A Tabela 3 lista as principais causas de falso-positivo com uso da cintilografia com ^{99m}Tc-pirofosfato.

Finalmente, é importante considerar que o estudo cintilográfico não é recomendado para o seguimento dos pacientes, visto que, até o momento, não se evidenciou correlação entre a alteração no padrão evolutivo das imagens e progressão da doença ou a resposta ao tratamento.^{87,90}

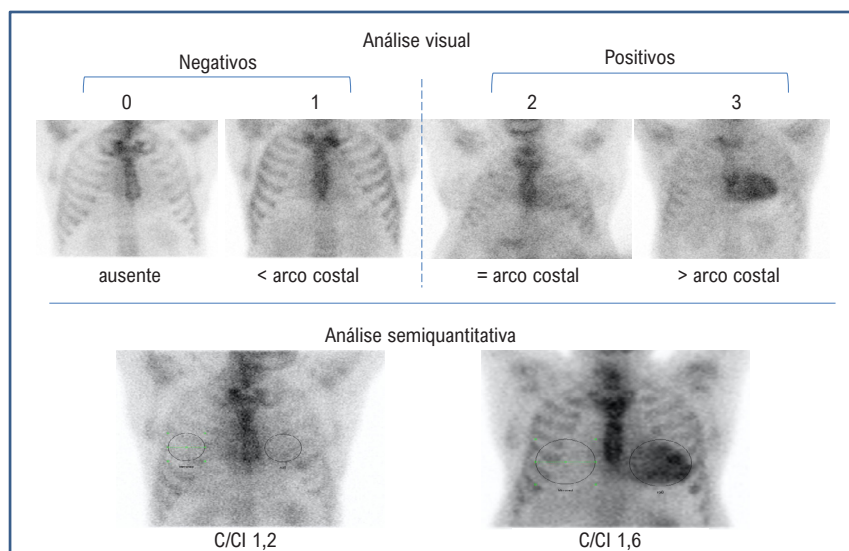


Figura 9 – Cintilografias cardíacas com ^{99m}Tc-pirofosfato em pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca (imagens planas na incidência anterior do tórax obtidas 3h após a administração do radiofármaco) mostrando exemplos de casos negativos e positivos para amiloidose cardíaca por ATTR. **Análise visual:** imagens à esquerda: casos negativos para ATTR (análise visual graus 0 e 1); imagens à direita: casos positivos para ATTR (análise visual graus 2 e 3). **Análise semiquantitativa:** à esquerda, caso negativo para AC por ATTR (relação coração/contralateral = 1,2 – nesse caso, as imagens de SPECT mostraram atividade no pool sanguíneo e não nas paredes do coração); à direita, caso positivo para ATTR (relação coração/contralateral = 1,6 – com imagens de SPECT que confirmaram captação nas paredes do VE). Na interpretação visual, valoriza-se para diagnóstico da ATTR a intensidade de captação cardíaca igual (grau 2) ou maior (grau 3) que intensidade de captação nos arcos costais. Na análise semiquantitativa, a relação de contagens coração/contralateral $\geq 1,5$ nas imagens de 1h e $\geq 1,3$ nas imagens de 3h são consideradas altamente sugestivas de ATTR, quando confirmadas pelas imagens de SPECT. (Imagens de arquivos pessoais dos autores)

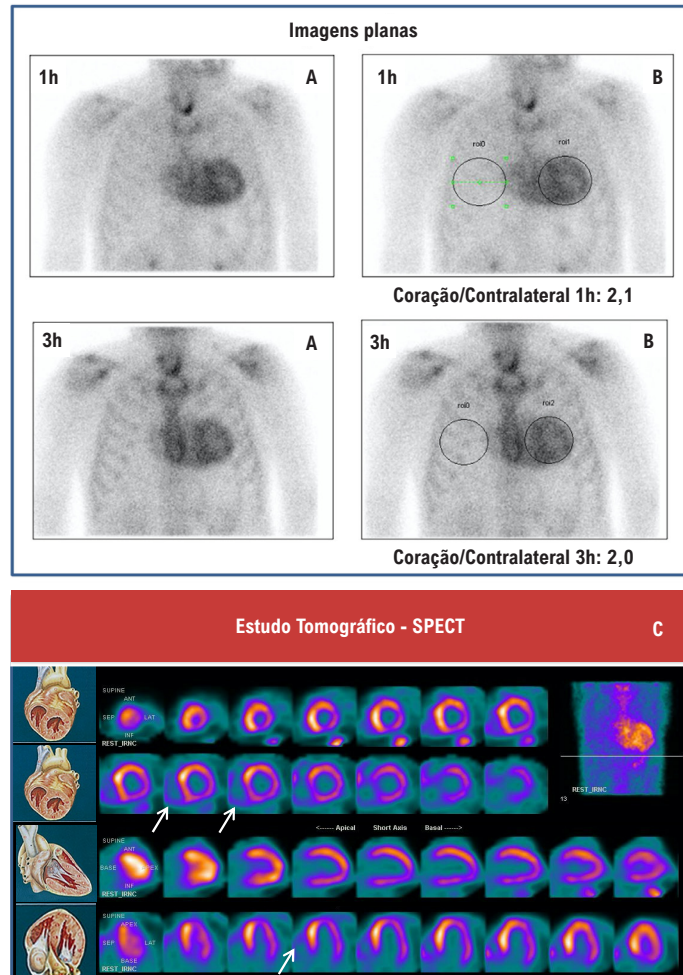


Figura 10 – Imagens ilustrativas de paciente masculino de 76 anos com amiloidose cardíaca por ATTRv (VAL30MET). A cintilografia cardíaca com ^{99m}Tc-pirofosfato (imagens planas A e B) mostrou intensa captação de radiotraçador nas imagens de 1h e de 3h. A análise visual (A) mostrou captação grau 3 tanto nas imagens de 1h quanto nas imagens de 3h (intensidade de captação miocárdica do radiofármaco maior que a dos arcos costais). A análise semiquantitativa (B) mostrou relação coração/contralateral em 1h = 2,1 e em 3h = 2,0. O estudo tomográfico (SPECT) mostrou que a captação do radiofármaco se distribui em todas as paredes do VE e confirmou acometimento do VD, já evidenciado nas imagens planas (setas). Os achados da cintilografia cardíaca com ^{99m}Tc-pirofosfato indicam estudo altamente sugestivo de AC por ATTR. (Imagens de arquivos pessoais dos autores).

Tabela 3 – Causas de cintilografia com ^{99m}Tc-pirofosfato falso-positiva (captação miocárdica de ^{99m}Tc-pirofosfato que não é associada à ATTR)

1. Amiloidose cardíaca por cadeias leves (AL)
2. Captação em pool sanguíneo (imagens planares)
3. Fraturas de costelas (imagens planares)
4. Infarto do miocárdio (agudo ou subagudo)
5. Cardiotoxicidade por hidroxycloquina
6. Formas raras de amiloidose cardíaca

Fonte: adaptada de Hanna et al.⁹¹

A Tabela 4 resume os principais achados e orientações práticas para aquisição e análise das imagens para o diagnóstico de AC.

5.5. Biomarcadores

Não existe um marcador laboratorial específico para o diagnóstico de AC.

A troponina e os peptídeos natriuréticos têm se mostrado úteis para avaliar acometimento cardíaco pela amiloidose, permitindo auxílio diagnóstico não invasivo, acessível e relativamente de baixo custo.⁹⁶ A detecção de alterações persistentes desses biomarcadores é sinal de alerta da presença de acometimento cardíaco pela amiloidose.

Posicionamento

Tabela 4 – Resumo dos principais achados sugestivos de amiloidose cardíaca nos exames complementares

Exames – achados sugestivos de amiloidose cardíaca (AC)	Dicas práticas – detalhes diagnósticos
Eletrocardiograma (ECG)	
Padrão de pseudoinfarto Voltagem do QRS desproporcional ao grau de espessamento das paredes Baixa voltagem dos complexos QRS Arritmias atriais – fibrilação atrial Distúrbios de condução	Padrão clássico de baixa voltagem é mais comum na forma AL (até 70% dos casos), mas pouco comum na ATTR (apenas 30% dos casos) É muito importante interpretar o ECG juntamente com os dados clínicos e do ecocardiograma BAV ou FA podem ser manifestação inicial de AC
Ecocardiograma	
Aumento da espessura ventricular (SIV > 12 mm) Aspecto granuloso/hiper-refringente do miocárdio espessado Espessamento das paredes do VD, além do VE Dilatação biatrial Espessamentos valvulares e de septo interatrial Disfunção diastólica (padrão restritivo) Deformação miocárdica longitudinal alterada de padrão regional poupando o ápice (<i>apical sparing</i>)	Além das informações estruturais e funcionais do ecocardiograma convencional, a análise de deformação miocárdica é importante para identificar disfunção miocárdica mesmo com FE normal e o padrão de <i>apical sparing</i>
Ressonância magnética cardíaca (RMC)	
Valores elevados de mapa T1 nativo Aumento acentuado do volume extracelular Realce tardio difuso transmural ou subendocárdico Realce tardio em paredes atriais Aumento da espessura das paredes de VD/VE e septo interatrial	Além as informações estruturais e funcionais cardíacas que podem ser muito sugestivas, informações de realce tardio, mapa T1 e volume extracelular são importantes para sugerir presença de AC A RMC não permite diferenciar as formas de amiloidose AL e ATTR A RMC pode ser útil para identificar outras formas de cardiomiopatia infiltrativa
Cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos	
Captção miocárdica igual ou superior à óssea (grau 2 ou 3) Relação de captação coração/contralateral $\geq 1,5$ Captção de ^{99m}Tc -pirofosfato nas paredes do coração confirmada por imagens de SPECT	No Brasil, apenas o ^{99m}Tc -pirofosfato é disponível para esta finalidade Na vigência de cadeias leves negativas, cintilografia com ^{99m}Tc -pirofosfato positiva faz diagnóstico de ATTR, sem necessidade de BEM Até 30% das AC forma AL podem exibir cintilografia positiva Cintilografia cardíaca com ^{99m}Tc -pirofosfato negativa não afasta o diagnóstico de amiloidose cardíaca

BEM: biópsia endomiocárdica; SIV: septo interventricular; GLS: strain global longitudinal; SPECT: cintilografia pelo método tomográfico de emissão; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

5.5.1. Peptídeos Natriuréticos

Análise de dados do registro THAOS (Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey), com pacientes acometidos por ATTR, demonstrou que a dosagem dos peptídeos natriuréticos pode ser utilizada para auxílio diagnóstico, e foram observados valores mais elevados nos pacientes com mutações de acometimento preferencialmente cardíaco, como a V122I e V30M-tardia, do que nas formas de predomínio neurológico, como a V30M-precoc. Também foram observados maiores níveis dos biomarcadores na ATTRwt quando comparada com as formas hereditárias de predomínio neurológico. Porém, observou-se que, mesmo nos pacientes com fenótipo predominantemente neurológico, 45% a 90% apresentavam alterações desses biomarcadores, indicando algum grau de acometimento miocárdico subclínico.⁹⁷

Observam-se maiores valores de NT-proBNP na forma AL, em comparação à ATTR. Isso se deve ao fato de as cadeias leves amiloidogênicas modularem a proteína cinase ativada por mitógeno p38 (MAPK), que diretamente promove a expressão do NT-proBNP, de forma que, para um mesmo grau de alterações hemodinâmicas nas duas formas de amiloidose, os níveis séricos da NT-proBNP podem ser maiores na forma AL.⁹⁸

Vale ressaltar que os pacientes com ICFEP causada por ATTR apresentam valores de NT-ProBNP desproporcionalmente elevados em relação à gravidade da síndrome de IC, quando comparados aos pacientes com ICFEP não amiloide.⁹⁹

5.5.2. Troponinas

Elevação discreta e persistente dos níveis de troponina é frequentemente observada e sugere dano miocárdico subclínico em várias cardiomiopatias não isquêmicas.¹⁰⁰ Contudo, tem sido relatado que os níveis são mais elevados em pacientes com AC ao se comparar a outras formas de cardiomiopatia.²¹ Estudo em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica submetidos à biópsia endomiocárdica identificou níveis marcadamente mais elevados de troponina nos pacientes que tinham amiloidose em comparação com aqueles com cardiopatia livre de depósito amiloide, com alta sensibilidade diagnóstica.¹⁰¹

Vários mecanismos para justificar a elevação das troponinas nesses pacientes têm sido postulados: isquemia miocárdica, estresse de parede aumentado, lesão direta do miócito por citocinas inflamatórias e/ou estresse oxidativo, ativação neuro-hormonal e disfunção coronariana microvascular na

insuficiência cardíaca. A disfunção microvascular na amiloidose é causada, presumidamente, por depósito intersticial e na região perivascular, pressão de enchimento ventricular aumentada e disfunção endotelial por toxicidade induzida pelas imunoglobulinas, na forma AL. Além disso, também é descrito efeito cardiotóxico direto das cadeias leves, independentemente do depósito extracelular de fibrilas, podendo justificar os níveis mais elevados de troponina em pacientes com forma AL do que em pacientes com ATTR, nos quais geralmente se observa elevação discreta e persistente.¹⁰¹

Vale ressaltar que, entre os pacientes com ATTR, muitos apresentam comorbidades, como miocardiopatia isquêmica, o que pode causar valores alterados de troponina. Sendo assim, a dosagem de troponina não deve ser utilizada para afastar ou confirmar acometimento cardíaco, mas sim como um potencial sinal de alerta para a doença, que será mais bem avaliada com exames mais específicos.

5.5.3. Novos Biomarcadores

Uma série de outros biomarcadores tem sido estudada, alguns com alta especificidade para subtipos de amiloidose, como a dosagem de proteína carreadora de retinol 4 para a amiloidose hereditária pela mutação Val142Ile. No entanto, ainda mais estudos são necessários, assim como a disponibilização comercial dos testes para análises de rotina.¹⁰²

6. Abordagem Diagnóstica Racional da Amiloidose Cardíaca

Evidências recentes indicam que a AC, particularmente na forma ATTRwt, é uma condição mais prevalente do que anteriormente se estimava, e que, em parte, isso decorre de um amplo subdiagnóstico e do fato de esta doença mimetizar outras cardiopatias, tais como a miocardiopatia hipertrófica, a ICFEP não amiloide e a estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente.⁴² Tais aspectos indicam a necessidade de se assumir uma postura de alta suspeição da presença de doença nos diferentes cenários clínicos, para que se possa desencadear um processo diagnóstico racional.⁵⁴ A Figura 11 traz um fluxograma diagnóstico para AC, cujas etapas são comentadas a seguir. As principais recomendações e classes de evidência para o diagnóstico da AC estão listadas na Tabela 5.

A **etapa preliminar** e fundamental é o estabelecimento da suspeita clínica, baseada na história clínica, exame físico (ver Tabela 2), com achados sugestivos de AC ao ECG, ecocardiograma e RMC (ver Tabela 4).

A **seguir, em casos com alta suspeita clínica, deve-se proceder a investigação das cadeias leves monoclonais de imunoglobulinas** para uma triagem efetiva da presença de amiloidose AL, pois o diagnóstico da forma AL é uma urgência médica, devendo-se evitar ao máximo o retardo para o início do tratamento, o que se associa à acentuada piora do prognóstico.

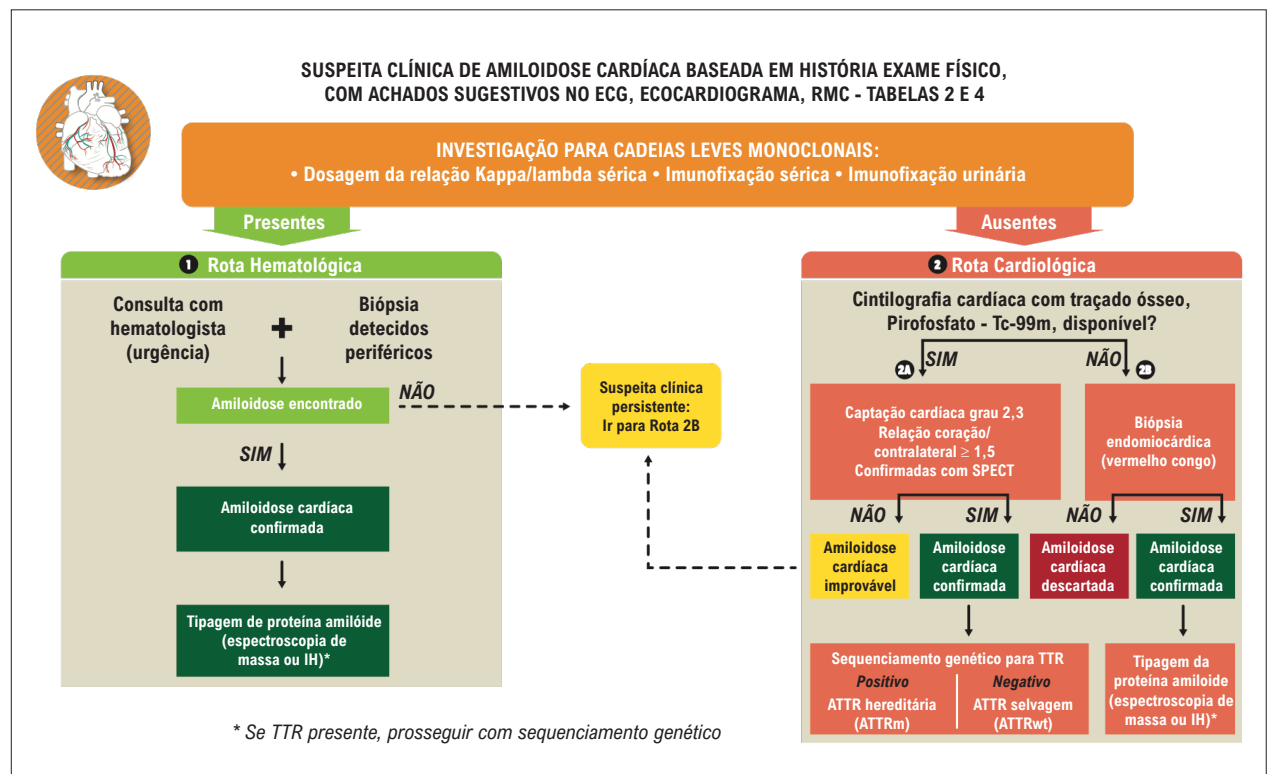


Figura 11 – Fluxograma para o diagnóstico de amiloidose cardíaca.

Posicionamento

Tabela 5 – Recomendações para investigação diagnóstica da amiloidose cardíaca

Indicação	Classe de recomendação	Nível de evidência (referências)
Iniciar a investigação diagnóstica para AC em pacientes com sinais e sintomas de IC exibindo um ou mais sinais de alerta da doença (ver Tabela 2)	I	C
Realizar ecocardiograma, com análise da deformação miocárdica (<i>strain</i>) do VE sempre que disponível, e/ou RMC com RT e mapa de T1 para pacientes com suspeita de AC	I	B (ref. 60, 61, 62)
Nos casos com alta suspeita de AC, prosseguir a investigação diagnóstica com exames de imunofixação sérica e urinária e dosagem de relação de cadeias leves kappa/lambda, para avaliar a possibilidade da forma AL	I	B (ref. 19)
Realizar cintilografia cardíaca com radiotraçador ósseo,* quando disponível, para diagnóstico de AC por ATTR, após exclusão da forma AL (cadeias leves negativas)	I	B (ref. 19, 94, 95)
Realizar BEM para diagnóstico de AC nos casos com alta suspeita clínica de forma AL (cadeias leves positivas), em que a biópsia de tecido periférico tenha sido negativa	I	B (ref. 108)
Realizar tipagem da proteína amiloide na BEM utilizando-se imuno-histoquímica ou espectroscopia de massa, quando disponíveis, quando o diagnóstico da forma de AC é indeterminado ou discordante com a suspeita clínica	I	C
Realizar BEM para confirmar diagnóstico de AC nos casos suspeitos de ATTR, quando a cintilografia com radiotraçador ósseo não for disponível	I	B (ref. 19)
Realizar BEM para confirmar diagnóstico de AC nos casos com alta suspeita de ATTR, mas com cintilografia com radiotraçador ósseo não diagnóstica	I	C
Realizar sequenciamento genético nos pacientes com diagnóstico de ATTR, para diferenciar ATTRv da ATTRwt	I	B (ref. 33)

*Radiotraçadores que podem ser utilizados para esta finalidade incluem o ^{99m}Tc-pirofosfato, o ^{99m}Tc-DPD (ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico) e o ^{99m}Tc-HMDP (hidroximetilenodifosfonato), sendo que o ^{99m}Tc-pirofosfato é o único disponível e aprovado para uso no Brasil.

A eletroforese de proteína não é um teste de *screening* adequado, uma vez que o componente monoclonal pode não ser detectado no sangue e/ou urina por esse método. Dessa forma, é importante a realização da imunofixação no sangue e urina, a qual aumenta a sensibilidade de detecção de cadeias leves clonais para em torno de 90%.¹⁰³ A adição da dosagem da relação das cadeias leves livres (*free light chain*), com detecção de uma relação anormal entre as cadeias kappa/lambda (maior que 1,65 ou menor que 0,26), aumenta a sensibilidade de detecção para acima de 99%.^{103,104} Portanto, o conjunto dos 3 testes, eletroforese com imunofixação no sangue e urina associada ao teste de dosagem da relação das cadeias leves livres, representa o melhor método não invasivo para detecção de cadeias leves clonais, que indicam a presença de AL.

A detecção de cadeias leves monoclonais torna necessário o encaminhamento do paciente para avaliação com hematologista, seguindo-se a **rota hematológica** no fluxograma, e a realização de biópsia tecidual, procedimento fundamental para confirmar o depósito de proteína amiloide e a elaboração da estratégia terapêutica.

6.1. Rota Hematológica

6.1.1. Participação do Hematologista e Biópsia de Tecidos Periféricos

O diagnóstico de amiloidose AL deve ser confirmado através de biópsia.

Deve-se dar preferência, inicialmente, à biópsia de gordura abdominal, um método simples e seguro.¹⁰⁵ A coloração de

vermelho-congo com birrefringência sob a luz polarizada é o método usado na determinação de proteína amiloide tecidual.

Em casos de amiloidose sistêmica, em que há acometimento de vários órgãos ou tecidos, a biópsia de gordura abdominal com essas colorações específicas apresenta sensibilidade de 60% a 80% e especificidade de 90% a 100% no diagnóstico de amiloidose,¹⁰⁶ e tem uma forte associação com a carga corporal total de depósito amiloide.³⁷ Contudo, em casos de amiloidose localizada, restrita a um órgão ou tecido, a biópsia de tecido gorduroso subcutâneo é infreqüentemente positiva.¹⁰⁷ Em geral, a positividade da biópsia extracardíaca é maior quando o sítio da biópsia é a gordura abdominal e o tipo de amiloidose é a AL, seguida da ATTRv e, por último, a ATTRwt.³⁷ Em uma série de 131 pacientes com diagnóstico de AC por transtirretina confirmado em biópsia endomiocárdica, a biópsia de gordura abdominal foi positiva em 67% dos pacientes com ATTR hereditária e só 14% dos pacientes com ATTRwt.⁸ Portanto, apesar de a gordura abdominal ser o local inicial preferencial de biópsias extracardíacas, um resultado negativo não deve excluir o diagnóstico, e uma biópsia endomiocárdica deve ser realizada.³⁷ Nesses casos, biópsia do órgão afetado oferece sensibilidade e especificidade de 100%.

Vale ressaltar que a coloração vermelho-congo permite a confirmação da infiltração amiloide nos tecidos, porém não identifica o tipo da proteína precursora. Além disso, 40% dos pacientes com ATTR podem ter uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), apresentando investigação positiva para cadeias leves monoclonais.¹⁰⁹

Considerando esses aspectos, para identificação do tipo do depósito amiloide, aspecto fundamental para o tratamento apropriado, torna-se necessária a realização de imuno-histoquímica ou, preferencialmente, de microdissecção a laser do material amiloide da biópsia com realização de espectrometria de massa. A imuno-histoquímica permanece o método mais amplamente disponível para identificação do tipo de depósito; contudo, quando o tipo de amiloidose é o de cadeias leves, os resultados não são sempre conclusivos, frequentemente com coexistência de positividade para mais de um tipo de antissoro, geralmente TTR e cadeia kappa ou lambda. A espectrometria de massa tornou-se, portanto, o novo “padrão-ouro” para a identificação do tipo do depósito amiloide.^{37,54,110}

Perante **resultados negativos para cadeias leves monoclonais**, situação em que o diagnóstico de ATTR é mais provável, ainda que outras formas mais raras de AC também possam ser diagnosticadas, a investigação deve seguir pela **rota cardiológica**, tomando-se duas sub-rotas de acordo com a disponibilidade da cintilografia cardíaca com marcadores ósseos.

6.2. Rota Cardiológica

No **cenário de disponibilidade da cintilografia com marcadores ósseos (sub-rota 2A)**, desde que as cadeias leves monoclonais estejam ausentes, o achado de cintilografia cardíaca mostrando captação acentuada, graus 2 ou 3 da classificação de Perugini (captação cardíaca equivalente ou superior à captação vista nos arcos costais) e relação de captação na área cardíaca em relação à área contralateral do tórax $\geq 1,5$, confirmando-se que a captação aumentada encontra-se nas paredes ventriculares por imagens tomográficas de emissão (SPECT), a AC por ATTR está confirmada sem a necessidade de realização de biópsia endomiocárdica. A seguir, o sequenciamento genético da TTR deve ser realizado para definição do caso se ATTR hereditária ou selvagem.

A diferenciação entre ATTR hereditária ou *wild-type* tem implicações prognósticas e terapêuticas, sendo também importante para potencial *screening* familiar e aconselhamento genético.

Na vigência de cintilografia cardíaca com marcadores ósseos negativa e associada à ausência de cadeias leves monoclonais, o diagnóstico de AC é improvável. Contudo, quando a suspeita clínica persiste, baseada principalmente nos resultados de outros métodos de imagem muito sugestivos de amiloidose, a biópsia endomiocárdica tem um papel diagnóstico relevante e deve ser solicitada. Nesse caso, podemos estar diante de

ATTRv com algumas mutações com depósitos amiloides que não captam marcador ósseo, como a V30M de início precoce e a P64I, além de outros tipos não usuais de amiloidose.¹¹¹

No cenário de **indisponibilidade da cintilografia com marcadores ósseos (sub-rota 2B)**, a biópsia endomiocárdica também está indicada para elucidar o diagnóstico.

7. Prognóstico e Estadiamento

7.1. Forma AL

Portadores de AC forma AL exibem depósitos amiloides mais tóxicos e de formação mais acelerada se comparados aos casos pela forma ATTR. Como consequência, aumentos mensais da espessura miocárdica da monta de 1,45 a 2,16 mm podem ser observados associados a elevações mais acentuadas de biomarcadores como troponina e BNP,¹¹² bem como ao desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca e óbito em média dentro de 6 meses após o diagnóstico.¹¹³

A somatória desses achados às informações obtidas graças aos recentes avanços tecnológicos e laboratoriais permitiu estabelecer como principal determinante do prognóstico da amiloidose AL a extensão do envolvimento cardíaco pelo material amiloide,¹¹⁴ bem como a elaboração de escores de sobrevida. O mais amplamente utilizado é o da Clínica Mayo modificado, exibido na Tabela 6, e que atribui pontos à presença de troponina T $\geq 0,025$ ng/mL; NT-ProBNP $\geq 1,800$ pg/mL; diferença entre as cadeias leves ≥ 18 mg/dL para indicar indivíduos de mais alto risco.¹¹⁵

Adicionalmente, achados ecocardiográficos, tais como aumento acentuado da espessura das paredes, disfunção diastólica, disfunção do VE, espessamento das valvas e redução do *strain* global longitudinal do VE combinados aos biomarcadores BNP e troponina e *status* hematológico são preditores de maior mortalidade.¹¹⁶ Recentemente, uma técnica nova de avaliação miocárdica não invasiva que avalia a rigidez do coração, a elastografia miocárdica, demonstrou boa correlação com a massa ventricular, espessura miocárdica, biomarcadores com BNP, pressões de enchimento, piora de classe funcional e da disfunção diastólica.¹¹⁷

A RMC também fornece elementos que se correlacionam com a sobrevida em pacientes com AC.^{84,119-121} A presença e a extensão de fibrose miocárdica, detectada pela técnica de realce tardio com gadolínio, são marcadores de mau prognóstico.¹¹⁸⁻¹¹⁹ Estudo recente mostra que medidas de mapa T1 acima de 1.044ms e do ECV (*extracellular volume*)

Tabela 6 – Estadiamento prognóstico da amiloidose AL, segundo os critérios revisados da Clínica Mayo¹¹⁵

Valor de corte dos biomarcadores	Estadiamento (número de biomarcadores com valores elevados)	Sobrevida média
Troponina-T $\geq 0,025$ ng/mL	Estágio I: nenhum biomarcador	94 meses
NT-proBNP > 1.800 pg/mL	Estágio II: 1 biomarcador	40 meses
DCL > 18 mg/dL	Estágio III: 2 biomarcadores	14 meses
	Estágio IV: 3 biomarcadores	6 meses

DCL: diferença da dosagem das cadeias leves; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Posicionamento

calculado na fase de equilíbrio do contraste superiores a 0,45 associam-se a aumento da mortalidade cardiovascular de 5,84 e 3,48 vezes, respectivamente.^{9,10}

Os biomarcadores apresentam não apenas um papel no estadiamento desses doentes, mas também possibilitam avaliação da resposta ao tratamento, que na prática clínica é sempre um desafio, principalmente para a forma AL, uma vez que a quimioterapia pode ser um fator adicional para lesão miocárdica. O que se tem bem estabelecido na literatura é a concordância entre redução dos níveis de NT-proBNP e resposta hematológica ao tratamento, assim como melhora de classe funcional NYHA. O inverso também é verdadeiro, como o aumento dos níveis de NT-proBNP, troponina e redução da fração de ejeção. (ver Tabela 9 – tópico sobre tratamento da AC forma AL)

7.2. Forma ATTR

A AC por ATTR exibe um perfil evolutivo mais benigno e de maior sobrevida se comparado à forma AL.¹²¹ Além do tipo específico de depósito amiloide, outros fatores como genótipo, dados clínicos, biomarcadores laboratoriais e achados radiológicos fornecem instrumentos que auxiliam o planejamento terapêutico e permitem inferir o prognóstico.¹³

Nos casos de ATTR hereditária, o perfil genético determina o fenótipo clínico e a evolução da doença, ainda que a penetrância do gene possa variar em diferentes populações. Nesse sentido, variantes patogênicas de acometimento predominantemente miocárdico como a V122I apresentam sobrevida menor comparativamente à ATTRwt e às variantes mistas ou de predomínio neuropático como a V30M.^{20,122,123}

Do ponto de vista clínico, o surgimento de sintomas de insuficiência cardíaca e a duração dos sintomas apresentam valor prognóstico.¹²⁴ Observa-se uma redução da sobrevida quanto mais prolongada a descompensação clínica e quanto mais avançada a classe funcional da NYHA.^{125,126} As sobrevidas medianas observadas para cada classe funcional foram: I = 4,6 anos,

II = 4,1 anos, III = 2,1 anos e IV = 1,3 ano. Apesar de o gênero, a idade ao diagnóstico e a presença de comorbidades como valvopatia aórtica ou taquiarritmias não demonstrarem efeito direto sobre a mortalidade, uma maior associação com desfechos cardíacos compostos desfavoráveis é observada em pacientes idosos do sexo masculino e com doenças associadas.¹²⁷

Os resultados de exames laboratoriais de baixo custo, de realização rápida e de fácil interpretação têm sido usados em diferentes propostas para estadiamento da doença, obtendo bom nível de correlação com a expectativa de vida (Tabela 7).¹²⁸⁻¹³⁰ Os níveis séricos de troponinas T e I, do NT-proBNP e a taxa de filtração glomerular refletem a toxicidade dos depósitos amiloides nos órgãos-alvos tanto por ação direta quanto por ativação de processos de estresse oxidativo e inflamação.¹³¹ As recomendações para estratificação de risco/estadiamento da AC e monitoramento da resposta ao tratamento são mostradas na Tabela 8.

Achados em exames de imagem, como o ecocardiograma, a cintilografia cardíaca com Tecnécio-pirofosfato (^{99m}Tc-PYP) e a RMC, fornecem dados complementares que auxiliam na estratificação prognóstica.^{9,80,94,132-134} (12-17). (Tabela 9). Além disso, a crescente qualidade das imagens obtidas, associada ao maior detalhamento quantitativo dos depósitos amiloides, diminuiu a necessidade de realização de biópsia miocárdica como elemento prognosticador de doença.⁹

8. Tratamento

O tratamento da AC compreende medidas específicas direcionadas para reduzir ou evitar a progressão dos depósitos de fibrilas amiloides, sendo abordadas neste texto separadamente, para as formas AL e ATTR. Além destas, são também necessárias medidas gerais de manejo das anormalidades clínicas e hemodinâmicas causadas pela doença, incluindo a insuficiência cardíaca e os distúrbios do ritmo cardíaco, sendo aplicáveis para ambas as formas, AL e ATTR.

Tabela 7 – Propostas de estadiamento da amiloidose ATTR utilizando biomarcadores

Proposta de estadiamento	Forma de AC	Ponto de corte dos biomarcadores	Estadiamento	Sobrevida média (meses)
Grogan et al. (2016)	ATTRwt	NT-proBNP > 3.000 ng/L Troponina-T ≥ 0,05 µg/L	Estágio I NT-proBNP < 3.000 ng/L TncT < 0,05 µg/L	Estágio I = 66 Estágio II = 40 Estágio III = 20
			Estágio II NT-proBNP ou TncT acima do ponto de corte Estágio III NT-proBNP e TncT acima do ponto de corte	
Gillmore et al. (2018)	ATTRwt ATTRv	NT-proBNP > 3.000 ng/L eGFR < 45 mL/min	Estágio I NT-proBNP ≤ 3.000ng/L eGFR ≥ 45mL/min	Estágio I = 69,2 Estágio II = 46,7 Estágio III = 24,1
			Estágio II NT-proBNP > 3.000 ng/L ou eGFR < 45 mL/min Estágio III NT-proBNP > 3.000 ng/L e eGFR < 45 mL/min	

ATTRwt: amiloidose ATTR forma selvagem; ATTRv: amiloidose ATTR forma hereditária; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; eGFR: taxa de filtração glomerular estimada; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda.¹¹

Tabela 8 – Recomendações para a estratificação de risco/estadiamento da amiloidose cardíaca (AC) e monitoramento da resposta ao tratamento e/ou progressão da doença

Indicação	Classe de recomendação	Nível de evidência (referências)
Estratificar o risco dos pacientes com AC utilizando-se sistemas de estadiamento validados, incluindo biomarcadores como BNP/NT-ProBNP e/ou troponinas	I	B (ref. 128-130)
Monitorar a progressão da AC e/ou resposta ao tratamento específico utilizando-se ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca e biomarcadores*	I	C

*A periodicidade da avaliação depende da forma da AC e da evolução clínica.

Tabela 9 – Parâmetros de exames de imagem com valor prognóstico na amiloidose cardíaca ATTR

Ecocardiograma	Cintilografia com ^{99m} Tc-pirofosfato	Ressonância magnética cardíaca
↓ FEVE ↓ FCM ↓ SGL <i>Apical Sparing</i> ↓ Stroke Volume _i ⁽¹⁷⁾	Relação C/CL ≥ 1,6	TAPSE ↓ Volume de ejeção indexado ↑ Realce tardio com gadolínio ↑ Volume extracelular ↑ T1 nativo

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FCM: fração de contração miocárdica (FCM = VS/VOL VE); SGL: strain global longitudinal; SV_i: índice de volume sistólico; C/CL: relação coração e região torácica contralateral; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide.

8.1. Princípios da Terapia Específica da Amiloidose AL

A amiloidose AL é uma doença causada pela produção aberrante da cadeia leve da imunoglobulina (*kappa* ou *lambda*). Com isso, a base do tratamento específico consiste em eliminar a sua produção por meio da erradicação do clone de plasmócitos na medula óssea. A redução rápida e, idealmente, normalização dos níveis de cadeias leves são alguns dos principais objetivos no tratamento da amiloidose AL, sendo denominada resposta hematológica. Já a reversão da lesão nos tecidos e órgãos acometidos pelo depósito amiloide é chamada de resposta orgânica, e compreende o segundo maior objetivo do tratamento. Outros objetivos do tratamento são melhorar a qualidade de vida e a sobrevida geral.¹³⁵

Após confirmado o diagnóstico de amiloidose sistêmica AL, o plano terapêutico deve ser definido pelo hematologista. No entanto, a identificação e o manejo das disfunções orgânicas são essenciais, sendo imprescindível o trabalho multidisciplinar, incluindo acompanhamento conjunto com o cardiologista e outros especialistas (Tabela 12). O comprometimento cardíaco é o principal fator prognóstico na amiloidose AL, determinando não só a sobrevida, mas também a tolerabilidade aos tratamentos citotóxicos. O impacto do comprometimento cardíaco na sobrevida é bem estabelecido na literatura, e sistemas de estadiamento já validados auxiliam na estratificação de risco do paciente, sendo utilizados em conjunto com outros parâmetros para guiar diferentes estratégias terapêuticas.¹³⁵

A sobrevida na amiloidose AL está relacionada à produção de cadeias leves amiloidogênicas e à lesão de órgão-alvo, principalmente o coração. Com isso, o estadiamento

inclui biomarcadores que estão relacionados a essas ocorrências,^{104,115,136} conforme descrito em tópico anterior (ver Tabela 5).

O valor dessa estratificação prognóstica foi observado tanto em indivíduos tratados com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo quanto naqueles tratados sem esse procedimento. A sobrevida mediana segundo essa estratificação prognóstica foi de 55, 19, 12 e 5 meses em pacientes que tiveram ao diagnóstico estágios I, II, III e IV, respectivamente, e que não receberam ou tiveram falha no TCTH e 97, 58 e 22 meses, para os estágios II, III e IV, respectivamente, naqueles submetidos ao TCTH.¹¹⁵

Pacientes avaliados como baixo risco são candidatos à terapia com quimioterapia (QT) em altas doses seguidas de TCTH autólogo (Tabela 12). Atualmente, esta é considerada a estratégia mais eficaz para erradicação do clone de plasmócitos.¹³⁵ Pacientes de risco intermediário geralmente recebem QT em doses convencionais e, caso apresentem melhora clínica e laboratorial, podem se tornar candidatos ao TCTH autólogo. Por último, pacientes idosos, mais frágeis, com comprometimento de mais de um órgão ou com cardiomiopatia avançada são tratados com QT em doses ajustadas, representando um grupo de prognóstico desfavorável, uma vez que geralmente não toleram o tratamento.¹³⁵

Após 3 meses do término do tratamento, as respostas hematológica e orgânica devem ser avaliadas com exames específicos relacionados à detecção de gamopatia monoclonal e comprometimento de cada órgão acometido no diagnóstico. Os critérios de resposta hematológica e orgânica estão resumidos nas Tabelas 10 e 11.^{136,137}

Posicionamento

Tabela 10 – Critérios de resposta hematológica ao tratamento

Resposta completa (RC): normalização das cadeias leves livres, imunofixação no sangue e urina negativa (sem presença de componente clonal)
Resposta parcial muito boa: redução na diferença entre cadeia leve livre envolvida e não envolvida para < 40 mg/L
Resposta parcial (RP): redução > 50% na diferença entre cadeia leve livre envolvida e não envolvida
Sem resposta: não obtenção de uma RP
Doença progressiva: aumento de cadeia leve livre em 50% ou para > 100 mg/L. Em pacientes que obtiveram uma RC, reaparecimento de um componente clonal na imunofixação ou nas cadeias leves livres. Em pacientes que obtiveram uma RP, aumento em 50% do componente monoclonal no sangue ou urina

Mesmo alcançando resposta hematológica completa, a melhora das disfunções se dá mais lentamente, podendo ocorrer até meses a anos após a normalização das cadeias leves.¹⁹

8.1.1. Tratamento de Pacientes Elegíveis ao Transplante Autólogo de Células-tronco Hematopoiéticas (TCTH)

Apenas 20% dos pacientes diagnosticados com amiloidose AL apresentam condições clínicas para o TCTH, e o número de pacientes elegíveis pode aumentar se houver resposta orgânica após esquemas de indução contendo terapias antiplasmocitárias eficazes (bortezomibe, daratumumabe).^{135,139,140}

A avaliação de elegibilidade ao TCTH é ponto-chave para se obter sucesso terapêutico com essa estratégia. Um único estudo prospectivo randomizado comparou o TCTH com QT convencional, não havendo benefício de sobrevida global deste em relação à estratégia menos intensiva. Neste estudo, porém, a alta taxa de mortalidade associada ao TCTH (24%) foi relacionada aos critérios de inclusão, in experiência do centro transplantador e uso de dose subterapêutica de melfalano.¹⁴¹

Uma vez que não há critérios precisos bem estabelecidos e validados prospectivamente na literatura, cada centro estabelece seus próprios critérios de elegibilidade ao TCTH. Embora a avaliação subjetiva seja relevante, alguns fatores podem guiar a indicação do TCTH: “idade fisiológica” ≤ 70 anos, ClCr > 30 mL/min (exceto aqueles em diálise crônica), troponina T < 0,06 ng/mL, escala de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2, classe funcional da *New York Heart Association* I ou II e pressão arterial sistólica > 90 mmHg. A adequada estratificação de risco pré-tratamento concomitante ao desenvolvimento de melhores condições de suporte tais como antibioticoterapia e terapia intensiva tem levado à redução da mortalidade associada ao TCTH nas últimas décadas, com taxas de 2,4% a 3,4% em análises retrospectivas.¹⁴²⁻¹⁴⁸

Dessa forma, o TCTH deve ser recomendado como terapia de primeira linha nos indivíduos classificados como elegíveis (Tabela 12). Essa recomendação se deve à obtenção de altas taxas de resposta hematológica, levando à redução da produção e potencial reabsorção do

Tabela 11 – Critérios de resposta órgão-específica ao tratamento

Resposta cardíaca: redução > 30% e > 300ng/L em pacientes com NT-proBNP ≥ 650 ng/L ou melhora funcional de pelo menos duas classes de acordo com a <i>New York Heart Association</i>
Resposta renal: diminuição da proteinúria ≥ 50% (redução de ao menos 0,5g/24h) em 6 meses sem piora do eGFR em ≥ 25%. Análises retrospectivas recentes sugerem que redução ≥ 30% na proteinúria está associada a melhor prognóstico, mas esse critério (de ≥ 30%) ainda não foi incorporado em recomendações formais ¹⁸
Resposta hepática: redução em fosfatase alcalina em pelo menos 50% e redução da dimensão do fígado em pelo menos 2 cm
Sistema nervoso periférico: melhora da velocidade de neurocondução pela eletroneuromiografia

amilóide, com consequente melhora da disfunção orgânica, *performance status*, aumento da sobrevida e qualidade de vida. Como exemplo, em uma série de 672 pacientes com amiloidose AL submetidos a TCTH, 84% apresentaram resposta hematológica, sendo 39% de RC, e a sobrevida alcançada foi > 50% em 15 anos.^{146,147,149}

O TCTH pode ser realizado logo após diagnóstico (*upfront*) em pacientes com < 10% de plasmócitos clonais na medula óssea ou ser precedido de terapia de indução com esquemas contendo bortezomibe e/ou anticorpo monoclonal anti-CD38. Esse último cenário deve ser considerado quando há associação com mieloma múltiplo, atraso previsível para realização do TCTH, baixa *performance* que pode melhorar com a terapia de indução e presença de > 10% de infiltração por plasmócitos clonais na medula óssea, a qual está associada a pior prognóstico.^{135,150}

Os principais esquemas utilizados como terapia pré-transplante são ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona (CyBorD) e daratumumabe, bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (Dara-CyBorD).¹³⁹

Dado o novo cenário de surgimento de novas terapias no tratamento da amiloidose AL e a escassez de estudos randomizados consolidando o papel do transplante, serão necessários novos estudos para entender se o TCTH permanecerá sendo a terapia mais eficaz nas próximas décadas.

8.1.2. Tratamento de Pacientes Não Elegíveis ao TCTH/Quimioterapia Convencional

A maior parte dos pacientes diagnosticados com amiloidose AL não é elegível à terapia de maior intensidade com TCTH autólogo devido a comorbidades, como doença cardíaca avançada, insuficiência renal, envolvimento de mais de dois órgãos ou idade avançada. Dessa forma, nesse grupo de pacientes, terapias quimioterápicas com medicações antiplasmocitárias são a base do tratamento (Tabela 12). Os esquemas utilizados são, em sua maioria, com base naqueles empregados para o mieloma múltiplo.

O esquema combinando ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona (CyBorD) demonstrou-se altamente eficaz (resposta hematológica 81% a 94%), bem tolerado e capaz de

gerar resposta hematológica rápida (em até 3 meses) em dois estudos retrospectivos com pequeno número de pacientes ($n = 17$ e 43). A sobrevida global em 2 anos chegou a 92% nesses estudos.^{151,152} A maior casuística com este esquema incluiu 230 pacientes, com 60% de resposta hematológica, sendo 23% de resposta completa. Entretanto, resposta orgânica cardíaca e renal foi observada em somente 17% e 25% dos pacientes, respectivamente. Dentre os pacientes com cardiopatia avançada, menor taxa de resposta hematológica foi observada (42% global e 14% completa), sendo a mediana de sobrevida global de 7 meses para este grupo.¹⁵³ A possibilidade do CyBorD de tornar pacientes inicialmente ineleáveis ao TCTH autólogo em elegíveis (após resposta hematológica e melhora clínica) é um ponto importante a ser considerado no desenvolvimento do plano terapêutico.¹⁵³⁻¹⁵⁵

Recentemente, dois estudos randomizados instituíram combinações de QT como possíveis novos tratamentos de escolha em pacientes com amiloidose AL não elegíveis a TCTH. O primeiro comparou o esquema bortezomibe, melfalano e dexametasona (BMD) a MD, demonstrando benefício da adição do bortezomibe a MD com maior taxa de resposta hematológica global após 3 meses (79% vs. 52%), resposta orgânica cardíaca (38% vs. 28%) e melhora de sobrevida global, com redução de 2 vezes na taxa de mortalidade.¹⁵⁶ O maior estudo randomizado em amiloidose AL (andromeda) associou um anticorpo monoclonal anti-CD38 (daratumumabe) ao esquema CyBorD, com resultados promissores.¹³⁹ Resposta hematológica global de 92% foi alcançada no grupo Dara-CyBorD versus 77% no grupo-controle que recebeu CyBorD sem daratumumabe, com RC de 53% versus 18%, e mediana de 2 meses para atingir esta resposta. Melhora de função orgânica foi também observada no grupo que recebeu o anticorpo monoclonal, com melhora da sobrevida livre de progressão. É importante ressaltar que pacientes com cardiopatia avançada (classificados como estadiamento IIIb) foram excluídos de ambos os estudos randomizados citados, sendo que o tratamento para este grupo permanece um desafio na prática clínica.

8.2. Terapias Específicas da ATTR

Várias etapas do processo fisiopatológico de formação e deposição das fibrilas amiloides no tecido cardíaco são potenciais alvos terapêuticos na ATTR, como ilustrado na Figura 12, incluindo-se: 1) transplante hepático; 2) estabilizadores dos tetrâmeros da TTR; 3) inibidores da síntese hepática de TTR; e 4) degradação e reabsorção das fibrilas amiloides depositadas.

8.2.1. Transplante Hepático

O transplante hepático foi, no passado, proposto como tratamento curativo potencial para pacientes com polineuropatia associada à ATTRv.¹⁵⁷ O transplante hepático, ao remover a fonte de produção das moléculas mutadas de TTR, associa-se a aumento da sobrevida, com relatos de taxa de sobrevida em 20 anos de 55,3%. Contudo, a deposição de TTR pode continuar após o transplante hepático e associar-se à progressão da cardiopatia, provavelmente porque a presença de fibrilas amiloides já acumuladas no miocárdio promove deposição adicional de TTR selvagem ao longo do tempo.^{158,159} Dessa forma, transplante duplo de coração e fígado pode ser possível e parece associado a melhor prognóstico em comparação a transplante de um dos órgãos isoladamente.¹⁶⁰ Considerando a reduzida disponibilidade de órgãos e centros de transplante, além dos riscos representados pela imunossupressão ao longo da duração da vida, o desenvolvimento de novas terapias capazes de bloquear a síntese hepática de TTR deve substituir o transplante hepático como alternativa de tratamento para suprimir a produção de TTR.

8.2.2. Estabilizadores Seletivos dos Tetrâmeros da TTR

8.2.2.1. Tafamidis

Tafamidis é uma molécula pequena que inibe seletivamente a dissociação dos tetrâmeros de TTR ao ligar-se aos sítios de ligação da tiroxina (T4) e, assim,

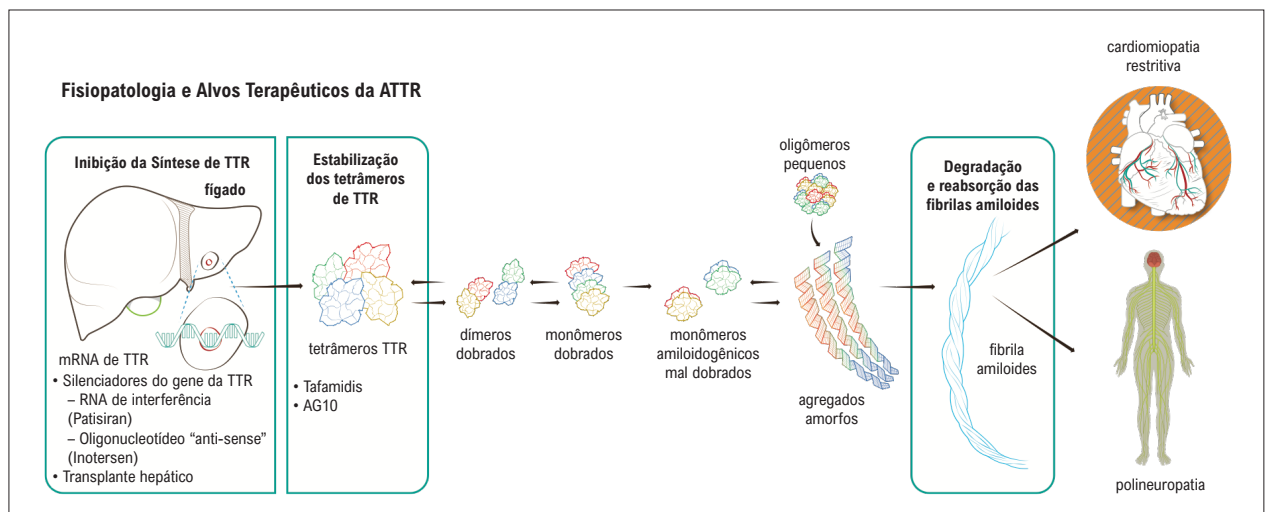


Figura 12 – Ilustração mostrando a fisiopatogênese da deposição de fibrilas amiloides na ATTR e alvos terapêuticos reconhecidos.

Posicionamento

inibindo efetivamente a cascata que resulta na formação das fibrilas amiloides.¹⁶¹ Quando testado em estudo clínico fase 3, tafamidis se mostrou eficaz em reduzir a progressão de manifestações neurológicas em pacientes em estágios precoces da polineuropatia por ATTRh.¹⁶²

Tafamidis é o único fármaco, até o momento, que foi especificamente testado em pacientes com AC em um estudo clínico multicêntrico prospectivo, randomizado e placebo controlado, o estudo ATTR-ACT.¹⁶³ Este estudo fase 3 incluiu 441 pacientes (18 a 90 anos de idade) com diagnóstico de cardiomiopatia por ATTR hereditária ou selvagem, caracterizada por história de insuficiência cardíaca, espessura do septo interventricular > 12 mm ao ecocardiograma, demonstração de depósitos amiloides por TTR (biópsia ou cintilografia com marcadores ósseos positiva), NT-Pro-BNP > 600 pg/mL, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6m) > 100 metros. Os principais critérios de exclusão foram: classe funcional IV da NYHA, presença de amiloidose AL, TFG < 25 mL/min/1,73 m². Os pacientes foram randomizados para receber tafamidis na dose de 80 mg/dia, tafamidis 20 mg/dia ou placebo nas proporções de 2:1:2. O desfecho primário do estudo avaliou de forma hierárquica mortalidade por qualquer causa, seguida pela frequência de hospitalização cardiovascular ao longo de 30 meses de seguimento. Os desfechos secundários principais foram a mudança da distância percorrida no TC6m e do escore de qualidade de vida obtido no *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Para análise estatística, agruparam-se os resultados dos grupos de pacientes recebendo as doses de tafamidis de 80mg e 20mg. Os resultados reportados mostraram que os pacientes recebendo tafamidis (n=264) exibiram redução de 30% no risco relativo de mortalidade por qualquer causa quando comparados aos pacientes recebendo placebo (n = 177) [(RR = 0,70 [IC 95%: 0,51 – 0,96]), 32% na redução de internações cardiovasculares (RR = 0,68 [IC95%: 0,56 – 0,81]) e redução da taxa de declínio da distância percorrida no TC6m (p < 0,001) e menor taxa de declínio do escore do KCCQ (p < 0,001). As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier mostraram que tafamidis resultou em redução da mortalidade por qualquer causa, com as curvas divergindo após cerca de 18 meses de tratamento, resultado concordante com o conceito de que tafamidis é um fármaco modificador da história natural da doença. A substância foi bem tolerada, com incidência similar dos diferentes efeitos adversos nos grupos tafamidis e placebo. Na análise de subgrupos de pacientes, tafamidis associou-se à redução da mortalidade por qualquer causa em comparação ao placebo de maneira independente à classe funcional da NYHA, ou genótipo da ATTR, se hereditária ou selvagem. Contudo, os pacientes exibindo classe funcional III da NYHA no momento da inclusão no estudo, alocados no grupo tafamidis, apresentaram maiores taxas de hospitalização quando comparados aos pacientes recebendo placebo, resultado provavelmente explicado por uma sobrevida mais longa durante uma fase de doença mais grave. Essa análise de subgrupos levanta a necessidade de um estudo com tamanho amostral adequado para avaliar especificamente o efeito do tafamidis em pacientes com ATTR e sintomas mais avançados de insuficiência cardíaca.

Mais recentemente, foram publicados os resultados do estudo de extensão e aberto do estudo ATTRACT mostrando que a dose de 80 mg/dia de tafamidis em comparação à dose de 20 mg/dia associou-se a aumento significativo da sobrevida [RR = 0,70 (IC 95%: 0,50 – 0,979)], p = 0,0374.¹⁶⁴

Com base nessas evidências, recomenda-se o uso de tafamidis na dose de 80mg/dia para tratamento de pacientes com AC por ATTRv ou ATTRwt, para pacientes com insuficiência cardíaca, em CF I a III da NYHA, sem disfunção renal grave, devendo-se iniciar a terapia nas fases mais precoces da doença (Tabela 12). No Brasil, tafamidis na dose de 80mg/dia recebeu a aprovação da Anvisa para tratamento da AC por ATTR.

8.2.2.2. AG10

AG10 é um estabilizador seletivo dos tetrâmeros da TTR, desenhado para mimetizar a influência estrutural da mutação protetora superestabilizadora T119M, que reduz significativamente a taxa de dissociação dos tetrâmeros.¹⁶⁵ Essa droga foi avaliada em estudo multicêntrico fase 2, randomizado, duplo cego, placebo-controlado envolvendo 49 pacientes com cardiomiopatia por ATTR sintomáticos, em classe funcional II ou III da NYHA. O tratamento se mostrou bem tolerado e demonstrou estabilização da TTR quase completa.¹⁶⁶ Um estudo clínico multicêntrico fase 3 testando o efeito do AG10 em pacientes com AC encontra-se em andamento. (ClinicalTrials.gov – Identificador: NCT03860935).

8.2.3. Inibidores da Síntese Hepática de TTR

Terapias baseadas no silenciamento da expressão dos genes que codificam a produção hepática de TTR são muito promissoras, incluindo estratégias com RNA de interferência (Patisiran) e oligonucleotídeos *anti-sense* (Inotersen). Ambos os fármacos foram testados em estudos multicêntricos fase 3 em pacientes com polineuropatia por ATTRv e se mostraram efetivos em reduzir a progressão das manifestações neurológicas.^{167,168} Análises *post hoc* de subgrupos de pacientes com AC incluídos nesses estudos sugerem efeitos positivos sobre a progressão da cardiomiopatia. Ambas as classes de silenciadores de expressão gênica estão atualmente sendo testadas em estudos multicêntricos fase 3 em pacientes com diagnóstico de AC-ATTR (ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT03997383 e NCT04136171).

8.2.4. Degradação e Reabsorção das Fibrilas Amiloides

Alguns compostos com base em moléculas hidrofóbicas mostraram-se efetivos em estudos *in vitro* e experimentais para promover a desagregação das fibras amiloides depositadas nos tecidos, permitindo a reabsorção dos seus depósitos pelo sistema macrofágico.¹⁶⁹ A doxiciclina, um antibiótico da família das tetraciclina, mostrou ser efetiva para esta finalidade em estudos experimentais,¹⁷⁰ com efeitos sinérgicos quando empregada junto com o ácido tauro-urso-desoxicólico.¹⁷¹ Ainda que esta abordagem se mostre promissora quando são contemplados os estudos pré-clínicos, a experiência clínica com uso desta combinação de medicamentos é muito limitada e não permite estabelecer sua eficácia ou embasar recomendações para seu uso.

9. Manejo da Síndrome da Insuficiência Cardíaca

Além da terapia específica para amiloidose, pode ser necessário tratamento de suporte para IC. A AC apresenta-se inicialmente como IC de fração de ejeção preservada (ICFep) e padrão restritivo do enchimento ventricular esquerdo, podendo ocorrer, tardiamente, a progressão da doença e redução da fração de ejeção. Esse mecanismo fisiopatológico pode explicar as dificuldades de manejo clínico do paciente com amiloidose cardíaca ao se usar medicações consagradas para IC de fração de ejeção reduzida (ICFer).^{20,21}

A manutenção da euvolemia, com restrição hídrica e medicamentos, é o foco. A medicação mais utilizada é o diurético de alça, indicado para reduzir a congestão pulmonar e sistêmica, podendo associar-se os antagonistas da aldosterona (Tabela 12). O uso de diuréticos buscando a euvolemia pode ser um desafio, visto que o excesso pode prejudicar a função renal e/ou resultar em baixo débito cardíaco devido à redução da pré-carga em um coração com volume sistólico ejetado já reduzido.^{172,173} Além disso, em pacientes com polineuropatia autonômica, a presença de hipotensão pode dificultar o uso de diuréticos devido à pré-carga lábil.¹⁷²

Em relação aos fármacos modificadores de prognóstico usados para o tratamento da ICFER, os antagonistas neuro-hormonais como inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (iECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) e betabloqueadores (BB), ou até mesmo substâncias recentemente descritas como os inibidores da neprilina e antagonistas do receptor de angiotensina II (INRA) e inibidores de SGLT2, não há evidências científicas de benefício na amiloidose cardíaca, além de haver risco de hipotensão associada à disfunção autonômica. Aimo et al.¹⁷³ observaram, em um estudo retrospectivo, unicêntrico com 99 pacientes com AC (33% com amiloidose AL e 67% com amiloidose TTR) que iECA/BRA e antagonistas mineralocorticoides (AMR) podem ser utilizados com segurança, com ajuste gradual da dose, se ausência de contraindicações, e que BB são menos tolerados em pacientes com amiloidose AL, disfunção de ventrículo esquerdo e direito. O uso de BB e bloqueadores de cálcio (BCC) não di-hidropiridínicos normalmente não é bem tolerado, pois, devido ao volume sistólico ejetado baixo, esses pacientes dispõem apenas da frequência cardíaca para manutenção do débito cardíaco. Além disso, o uso de BCC não di-hidropiridínicos em amiloidose por cadeias leves deve ser evitado, pois eles se ligam às fibrilas amiloides, podendo resultar em bloqueios avançados e choque cardiogênico.^{172,173}

9.1. Manejo das Arritmias

As arritmias são muito comuns em pacientes com amiloidose cardíaca, e geralmente são sintomáticas e pouco toleradas. A avaliação de arritmias nesta população deve envolver três diferentes situações: arritmias atriais; arritmias ventriculares e doença do sistema de condução.

9.1.1. Arritmias Atriais e Anticoagulantes

O depósito amiloide leva a espessamento atrial com alteração de relaxamento atrial, aumento das pressões intracavitárias, gerando dilatação atrial que, em associação à fibrose atrial,

predis põe à fibrilação atrial (FA) ou a outras arritmias atriais. A prevalência de FA pode variar de 11% a 71% em pacientes com AC, sendo ainda mais elevada em pacientes com AC por ATTR, possivelmente por acometer pacientes mais idosos do sexo masculino.^{174,175}

O manejo da FA nesses pacientes é, em geral, difícil, uma vez que costumam não tolerar os principais fármacos utilizados para o controle de frequência, tais como BB, BCC ou digitálicos, por precipitarem hipotensão postural e descompensação da IC. Diante da necessidade de uso dessas medicações, aconselha-se uso de baixas doses com monitoramento hemodinâmico cauteloso, além de controle de nível sérico, se digoxina for utilizada. Para o controle de ritmo, uma análise retrospectiva não mostrou diferença em relação à sobrevida quando comparados pacientes que receberam fármacos antiarrítmicos com pacientes que foram tratados apenas com controle de frequência.¹⁷⁶ Dados recentes sugerem que a ablação por cateter pode se associar à redução de mortalidade em pacientes com AC, especialmente quando realizada precocemente. No entanto, esses dados são oriundos de estudos observacionais retrospectivos pequenos que também demonstraram alta taxa de recorrência de FA.¹⁷⁷

Por fim, a redução da contratilidade atrial provocada pela infiltração amiloide no tecido atrial pode ainda contribuir para a formação de trombos, dado este demonstrado em estudos de autópsia que revelam a presença de até 33% de trombos intracavitários em pacientes com AC¹⁷⁸ e estudos retrospectivos revelando prevalência de trombo intracavitário de 15% a 33%.^{179,180} Diante disso, a anticoagulação está indicada em pacientes com AC que desenvolvam FA, independentemente dos cálculos de escores de risco (Tabela 12). Além disso, trombo atrial esquerdo tem sido descrito em até 30% dos pacientes submetidos ao ecocardiograma transesofágico realizado antes de uma cardioversão elétrica programada mesmo em vigência de anticoagulação adequada.^{181,182} Assim, recomenda-se a realização de ecocardiograma transesofágico em todo paciente candidato à cardioversão elétrica. O papel da anticoagulação em pacientes em ritmo sinusal ainda é incerto. Porém, mesmo na presença de ritmo sinusal, a alteração da contratilidade atrial é comum e está associada a formação de trombo atrial, especialmente em pacientes com amiloidose AL.^{180,182}

9.1.2. Arritmias Ventriculares

Arritmias ventriculares são frequentes em pacientes com AC, especialmente amiloidose AL. Estudos prévios têm detectado a presença de arritmias ventriculares complexas em pelo menos 50% dos pacientes com AC forma AL, sendo taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) a arritmia mais frequente e associada a menor sobrevida.^{183,184}

Neste contexto, discute-se o papel do uso de cardioversor implantável (CDI) na prevenção de morte súbita de pacientes com AC. Na presença de taquicardia ventricular instável ou sobreviventes de parada cardíaca sem causa reversível com expectativa de vida maior que 1 ano com qualidade significativa, sugere-se potencial benefício do uso de CDI.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

No entanto, como prevenção primária, a indicação de CDI é mais difícil por diferentes motivos. O primeiro deles é que a maioria das causas de morte súbita descritas relaciona-se à dissociação eletromecânica e não arritmias ventriculares;¹⁸⁸ o

Posicionamento

segundo é a histórica baixa expectativa de vida de pacientes com AC, especialmente AL, e, por fim, as ferramentas de estratificação de risco tradicionais, tais como fração de ejeção reduzida, não parecem de fato aplicáveis a pacientes com AC, uma vez que disfunção sistólica grave está associada a estágios finais da doença em que predomina a falência de bomba como causa de morte. O desafio é, portanto, identificar o paciente em risco na fase precoce da doença quando arritmia predomina e pode potencialmente ser corrigida pelo uso do CDI. Estudos prospectivos são necessários para definir quando a indicação de CDI pode ser benéfica em pacientes com AC.¹⁸⁹

9.2. Distúrbios de Condução

Doença do sistema de condução é altamente prevalente entre pacientes com AC, sendo a condução atrioventricular mais comumente afetada do que o nó sinusal. A fisiopatologia envolvida não está totalmente definida, embora estudos pequenos sugiram envolvimento do sistema de condução por proteína amiloide.¹⁹⁰ Há evidências de que essas alterações são a causa de óbito em um número considerável de pacientes com amiloidose cardíaca,¹⁹¹ sendo o marca-passo (MP) frequentemente indicado, especialmente em pacientes com AC por ATTR.¹⁷⁸ Em uma coorte em Columbia, MP foi indicado em 43% dos pacientes com ATTRwt (*wild type*) e 36% dos pacientes com ATTRv.¹⁹² A indicação de MP nessa população deve seguir as recomendações tradicionais para implante.¹⁹³

9.3. Opções Terapêuticas na Insuficiência Cardíaca Avançada

Na IC avançada associada à AC, o uso de estratégias avançadas de suporte incluindo dispositivos de assistência circulatória mecânica e transplante apresenta desafios e particularidades, especialmente por se tratar de doença multissistêmica. Além disso, pelo tamanho reduzido da cavidade do ventrículo esquerdo e o frequente acometimento do ventrículo direito, pode haver limitação ao uso de dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa duração.^{193,194} Apesar de, historicamente, o transplante cardíaco apresentar uma pior curva de sobrevida na AC,¹⁹¹ os resultados mais recentes estão semelhantes às outras etiologias.¹⁹⁵ Esta mudança está relacionada a uma melhor seleção dos pacientes e estratégias específicas, como o transplante duplo na AC por ATTRv e o transplante cardíaco precedendo o transplante de medula óssea na AL.¹⁹⁶

A Tabela 12 resume as recomendações para o tratamento da AC.

10. Centros de Excelência/Referência e Novos Modelos de Remuneração do Tratamento

O acesso ao cuidado comprometido com melhoria contínua da qualidade assistencial é pilar fundamental para alcançar resultados de excelência, sendo item crítico nos casos das doenças complexas como a AC. Os gestores públicos e privados, pacientes, profissionais de saúde e todos envolvidos no cuidado ao paciente

Tabela 12 – Recomendações para tratamento da amiloidose cardíaca (AC)

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência (referências)
Recomendações para o tratamento da insuficiência cardíaca		
Diuréticos de alça para controle das manifestações congestivas	I	C
Evitar uso de substâncias bradicardizantes, salvo situações especiais	I	C
Uso rotineiro dos fármacos modificadores do prognóstico utilizados para o tratamento da ICfER: betabloqueador, iECA, BRA, INRA, iSGLT2, ARM	III	C
Anticoagulação oral para pacientes com AC e fibrilação atrial, independentemente do risco calculado de AVE ou embolia sistêmica	I	C
Oferecer aos pacientes com diagnóstico confirmado de AC o encaminhamento para um centro especializado	I	C
Recomendações para o tratamento específico para ATTR		
Tafamidis 80mg/dia, para o tratamento específico de pacientes com AC confirmada por ATTRv ou ATTRwt, com insuficiência cardíaca, em CF I a III da NYHA, sem disfunção renal grave, para redução da mortalidade e redução da taxa de progressão da incapacidade física e da perda da qualidade de vida	I	B (ref. 162, 163)
Recomendações para o tratamento específico para AL		
Avaliação conjunta com hematologista nos casos suspeitos ou confirmados de AL, para definição do tratamento:		
Considerar o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), para pacientes com AL classificados como elegíveis: não exibindo comorbidades graves, sem doença cardíaca avançada, sem insuficiência renal grave, sem envolvimento de mais de dois órgãos ou idade avançada	I	B (ref. 147, 148, 149)
Iniciar terapia quimioterápica com medicações antiplasmocitárias para pacientes com AL não candidatos ao TCTH.	I	A (ref. 139,156)

CF: classe funcional; NYHA: Sociedade Nova-Iorquina de Cardiologia; AVE: acidente vascular encefálico; iECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina-II; iSGLT2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2; ARM: antagonista do receptor de mineralocorticoide.

com amiloidose estão hoje comprometidos na construção de uma jornada que possibilite o cuidado certo e no lugar certo.

A AC deve ser abordada tendo como ponto fundamental o rápido diagnóstico, particularmente nas formas AL, e a disponibilidade de equipes multidisciplinares com comprovada experiência e utilizando protocolos clínicos embasados nas melhores evidências científicas. Ao lado disso, é necessário promover cuidado integral e monitorar e publicar os resultados assistenciais. Nesses centros de referência, deve-se observar um modelo de prática integrada e colaborativa, com estrutura de telemedicina para apoiar o diagnóstico de centros mais distantes, monitorar o paciente e promover pesquisa clínica, base para incorporação futura de novas tecnologias (terapias emergentes). Essa iniciativa está disponível em vários lugares do mundo e está sendo implementada com sucesso em algumas regiões do nosso país.¹⁸⁷⁻¹⁹⁹

Adicionalmente, é relevante considerar que os centros de referência devem ser os pilares para a construção de um Registro Nacional de Amiloidose Cardíaca, permitindo melhor conhecimento da epidemiologia no nosso meio e da qualidade do cuidado, além de mensurar os desfechos clínicos centrados no paciente, de forma a contribuir para elaboração de políticas públicas.

A construção de novos modelos de financiamento dos medicamentos de alto custo para doenças raras vem sendo discutida, testada em estudos de farmacoeconomia e implementada ao redor do mundo.²⁰⁰ Acoplar uma estratégia de compartilhamento de risco entre as empresas farmacêuticas, fontes pagadoras e provedores de saúde, com base na avaliação de desfechos clínicos e no impacto de protocolos clínicos, deve envolver pesquisa clínica. Esse novo paradigma começa a ser delineado e discutido em nosso país no contexto das doenças raras e pode ser empregado na AC.^{201,202} A sustentabilidade do sistema de saúde e a garantia de acesso ao tratamento de excelência aos pacientes com AC envolve, cada vez mais, o papel da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e dos seus departamentos científicos/grupos de estudos. A SBC está promovendo debate sobre as boas práticas assistenciais em todas essas dimensões críticas para a construção de um sistema de saúde centrado nas necessidades do paciente e combatendo desperdícios.

De acordo com a avaliação da incorporação de novos tratamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) para as doenças raras com o apoio da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação Tecnológica), foram incorporados cerca de 52% dos medicamentos avaliados. Nossa visão é que estamos construindo um novo cenário de tal forma, que o embasamento técnico, à luz de dados robustos e com o apoio de protocolos clínicos e centros de referência, possa substituir o modelo da busca de acesso via judicialização e seus impactos sobre os gastos da União.¹⁹⁷

11. Lacunas do Conhecimento e Perspectivas Futuras

Apesar dos amplos avanços recentemente alcançados no entendimento da AC, ainda há inúmeras lacunas do conhecimento em torno desta doença complexa e plurifacetada que necessitam ser elucidadas. O diagnóstico da amiloidose, assim como seu tratamento, é uma área em franca evolução, o que pode

ser ilustrado pelos 638 estudos recentemente completados ou em andamento registrados no site <https://www.clinicaltrials.gov>.

Na área da imagem cardiovascular para diagnóstico da AC, além da cintilografia cardíaca com radiotraçadores ósseos, como o ^{99m}Tc-pirofosfato, que permite a obtenção de imagens moleculares do acúmulo de fibras amiloides no miocárdio, temos como perspectivas futuras o uso de imagens de PET usando ¹⁸F-Florbetapir em nervos periféricos e/ou outros locais extracardíacos como mais uma ferramenta diagnóstica, porém ainda não disponível no Brasil.^{203,204} Elastografia, ultrassonografia e RMC também estão sendo usadas para avaliação do grau de fibrose miocárdica e poderão ser ferramentas adicionais e promissoras para auxiliar no diagnóstico e prognóstico.

Trabalhos recentes têm se concentrado na análise do transcriptoma, em busca de diferenças de expressão entre indivíduos saudáveis e doentes, com análise molecular e genômica integrativa. O transcriptoma de pacientes com amiloidose AL é mais semelhante ao dos pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado. Além disso, o nível de microRNA circulante, que conhecido por se correlacionar com dano cardíaco, é aumentado nos pacientes AL. Por meio da análise de componentes principais, têm sido demonstrados perfis fenotípicos altamente sobrepostos entre AL e gamopatia monoclonal de significado indeterminado e mieloma múltiplo.^{205,206}

Adicionalmente, a inteligência artificial (IA) aplicada na análise de dados disponíveis de banco de dados de prontuários médicos emerge como uma estratégia promissora para identificar indivíduos com sinais de alerta e permitir o diagnóstico mais precoce da AC, com potencial para reduzir o atraso para o início dos tratamentos modificadores da evolução da doença.

O desenvolvimento de novas terapias específicas para AC por ATTR é um campo intenso de investigação. Terapias de silenciamento gênico da TTR que se mostraram efetivas para o tratamento da polineuropatia amiloide hereditária estão sendo atualmente testadas em grandes estudos multicêntricos em pacientes com AC por ATTR, incluindo as plataformas de RNA de interferência, com o patisiran no estudo APOLLO-B (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03997383); e a tecnologia de oligonucleotídeos *anti-sense* no ensaio clínico CARDIO-TTRansform, testando um novo fármaco de segunda geração, AKCEA-TTR-LRx (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04136171).

Devido ao potencial arritmogênico e à lesão do sistema de condução associados ao depósito amiloide, é frequente o uso de dispositivos implantáveis como marca-passo ou cardiodesfibriladores implantáveis como estratégia de redução de mortalidade e aumento de sobrevida nessa população. Por outro lado, os indivíduos com AC e fibrilação ou *flutter* atrial exibem alto risco de eventos cardioembólicos e tem sido recomendado o tratamento com anticoagulantes. Essas intervenções, apesar de terem um racional fisiopatológico para aplicação em pacientes com amiloidose, ainda precisam ser testadas em ensaios clínicos adequados, sendo áreas importantes para investigação clínica futura. Além disso, o transplante cardíaco tem se mostrado como estratégia segura nesses pacientes, mas o uso de ventrículo artificial e a possibilidade de combinação das terapias devem ainda ser analisados em ensaios clínicos adequados.

É fundamental que esperemos os resultados de estudos distintos testando diferentes intervenções e terapias específicas,

Posicionamento

para que possamos definir as melhores opções e combinações de tratamento para essa doença, tendo em mente que: 1) não conhecemos completamente todos os detalhes da sua fisiopatologia; 2) não temos compreensão e experiência ampla de como as medicações funcionam nessa doença; 3) ainda não temos uma avaliação acurada, detalhada e de longo prazo dos riscos e benefícios dos diferentes tratamentos; 4) e também não conhecemos a relação entre dose e resposta das diferentes medicações para esse cenário clínico.

Dessa forma, julgamos que são ações relevantes e fundamentais a serem implantadas:

- 1) Criação de novos centros de referência/excelência em AC.
- 2) Capacitação de profissionais para o reconhecimento precoce e encaminhamento para centros especializados.
- 3) Estímulo para elaboração de um Registro Nacional de Amiloidose Cardíaca.
- 4) Organização e debate dos desafios para uma “Jornada do Paciente com Amiloidose” com segurança e qualidade.
- 5) Discussão de novos modelos de remuneração e de atenção na AC.
- 6) Incentivo à pesquisa clínica da AC em nosso país.

Errata

Edição de Setembro de 2021, vol. 117 (3), págs. 561-598

No “Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210718>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 117(3):561-598, na página 561, foi incluído o autor Flávio Henrique Valicelli, instituição de número 1, após o autor Carlos Eduardo Rochitte. Na página 564, foi inserido o conflito de interesse: “Nada a ser declarado”, abaixo do nome Fernando Bacal.

Referências

1. Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol*. 2000;130(2-3):88-98.
2. 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.
3. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323-41.
4. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
5. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry*. 2013;52(11):1913-26.
6. Buxbaum JN, Tagoe C, Gallo G, Walker JR, Kurian S, Salomon DR. Why are some amyloidoses systemic? Does hepatic “chaperoning at a distance” prevent cardiac deposition in a transgenic model of human senile systemic (transthyretin) amyloidosis? *FASEB J*. 2012;26(6):2283-93.
7. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(2):91-102.
8. Koike H, Katsuno M. Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights. *Biomedicines*. 2019;7(1):11.
9. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91.
10. Mankad AK, Sesay I, Shah KB. Light-chain cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):144-56.
11. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54.
12. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020;324(1):79-89.
13. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268-92.
14. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):507-15.
15. Witteles RM, Bokhari S, Dmy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709-16.
16. Jacobson D, Tagoe C, Schwartzbard A, Shah A, Koziol J, Buxbaum J. Relation of clinical, echocardiographic and electrocardiographic features of cardiac amyloidosis to the presence of the transthyretin V122I allele in older African-American men. *Am J Cardiol*. 2011;108(3):440-4.
17. Parman Y, Adams D, Obici L, Galan L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S3-S13.
18. 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.
19. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Dmy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
20. 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.
21. Gonzalez-Lopez 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.
22. Cornwell GC, 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westmark P, Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*. 1983;75(4):618-23.
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.
24. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline disease characteristics in Brazilian patients enrolled in Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(2):96-100.

25. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019;12(6):e005407.
26. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32(10):920-8.
27. Adams D, Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2021;20(1):49-59.
28. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086-97.
29. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):1036-43.
30. Pinto MV, Pinto LF, Dias M, Rosa RS, Mundayat R, Pedrosa RC, et al. Late-onset hereditary ATTR V30M amyloidosis with polyneuropathy: Characterization of Brazilian subjects from the THAOS registry. *J Neurol Sci*. 2019;403:1-6.
31. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408.
32. Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of TTR Amyloidosis. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(2):189-99.
33. Lahuerta-Pueyo CL, Tubar Arregui MA, Gracia- Gutierrez AG, Buena Juana E, Guillén SM. Estimating the prevalence of allelic variants in the transthyretin gene by analysing large-scale sequencing data. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(5):783-91.
34. Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2982.
35. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075.
36. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S27-35.
37. 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.
38. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-78.
39. Dingu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98(21):1546-54.
40. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528-40.
41. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-22.
42. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-24.
43. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Buchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479-506.
44. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63.
45. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA*. 2017;318(10):962-3.
46. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583-96.
47. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21(1):5-9.
48. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):6.
49. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77.
50. Pibarot P, Lancellotti P, Narula J. Concomitant Cardiac Amyloidosis in Severe Aortic Stenosis: The Trojan Horse? *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):140-3.
51. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-93.
52. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-9.
53. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49(1):9-13.
54. 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.
55. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64.
56. Kolias TJ, Aaronson KD, Armstrong WF. Doppler-derived dP/dt and -dP/dt predict survival in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1594-9.
57. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-93.
58. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56.
59. Pagourelas ED, Vassilikos VP, Voigt JU. Left Ventricular Pressure Strain-Derived Myocardial Work at Rest and during Exercise in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1295-6.
60. Di Bella G, Pizzino F. Myocardial Deformation Analysis and Late-Gadolinium Enhancement: Important Markers of Cardiac Amyloidosis Involvement That Can Masquerade as a False-Negative Diagnosis. *Circ J*. 2018;82(10):2687.
61. Bravo PE, Fujikura K, Kijewski MF, Jerosch-Herold M, Jacob S, El-Sady MS, et al. Relative Apical Sparing of Myocardial Longitudinal Strain Is Explained by Regional Differences in Total Amyloid Mass Rather Than the Proportion of Amyloid Deposits. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1165-73.
62. Rapezzi C, Fontana M. Relative Left Ventricular Apical Sparing of Longitudinal Strain in Cardiac Amyloidosis: Is it Just Amyloid Infiltration? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1174-6.

Posicionamento

63. Monivas Palomero V, Durante-Lopez A, Sanabria MT, Cubero JS, Gonzalez-Mirelis J, Lopez-Ibor JV, et al. Role of Right Ventricular Strain Measured by Two-Dimensional Echocardiography in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(7):845-53 e1.
64. Brand A, Frumkin D, Hubscher A, Dreger H, Stangl K, Baldenhofer G, et al. Phasic left atrial strain analysis to discriminate cardiac amyloidosis in patients with unclear thick heart pathology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Apr 3;jeaa043. Doi 10.1093/ehjci/jeaa043
65. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(2):155-64.
66. Kwong RY, Falk RH. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):122-4.
67. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):186-93.
68. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA, Francis R, Nordin S, Abdel-Gadir A, et al. Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(25):2919-31.
69. Fontana M, Corovic A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(11 Pt 2):2345-56.
70. Mongeon FP, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, Blankstein R, Falk RH, Kwong RY. Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(9):897-907.
71. Banyersad SM, Sado DM, Flett AS, Gibbs SD, Pinney JH, Maestrini V, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(1):34-9.
72. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(5):810-9.
73. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2014;7(2):157-65.
74. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):133-44.
75. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):69-80.
76. Pozo E, Kanwar A, Deochand R, Castellano JM, Naib T, Pazos-Lopez P, et al. Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular remodelling distribution in cardiac amyloidosis. *Heart*. 2014;100(21):1688-95.
77. Jurcut R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2020;21(8):833-44.
78. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *J Card Fail*. 2019;25(11):e1-e39.
79. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Dis*. 2016;16:129.
80. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9.
81. Boynton SJ, Geske JB, Dispenzieri A, Syed IS, Hanson TJ, Grogan M, et al. LGE Provides Incremental Prognostic Information Over Serum Biomarkers in AL Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2016;9(6):680-6.
82. Lin L, Li X, Feng J, Shen KN, Tian Z, Sun J, et al. The prognostic value of T1 mapping and late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with light chain amyloidosis. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):2.
83. Fontana M, White SK, Banyersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:88.
84. White JA, Kim HW, Shah D, Fine N, Kim KY, Wendell DC, et al. CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):143-56.
85. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(6):1299-310.
86. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 Mapping, Extracellular Volume Mapping, and Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(6):1299-310.
87. Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(1):158-73.
88. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(5):413-7.
89. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84.
90. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065-123.
91. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2851-62.
92. Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and limitations of 3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1289-98.
93. Pepys MB, Dyck RF, de Beer FC, Skinner M, Cohen AS. Binding of serum amyloid P-component (SAP) by amyloid fibrils. *Clin Exp Immunol*. 1979;38(2):284-93.
94. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(8):880-9.
95. Vranian MN, Sperry BW, Hanna M, Hachamovitch R, Ikram A, Brunken RC, et al. Technetium pyrophosphate uptake in transthyretin cardiac amyloidosis: Associations with echocardiographic disease severity and outcomes. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(4):1247-56.
96. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):221.
97. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLoS One*. 2017;12(4):e0173086.
98. Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, Frusconi S, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(11):810-7.

99. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZJ, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail.* 2020;8(9):712-24.
100. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiadu M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1071-8.
101. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Hirakawa K, Marume K, Yamamoto M, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):27-35.
102. Hafeez AS, Bavry AA. Diagnosis of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Cardiol Ther.* 2020;9(1):85-95.
103. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86(1):57-65.
104. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sanchirawala V, Landau H, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(11):2317-25.
105. Duston MA, Skinner M, Meenan RF, Cohen AS. Sensitivity, specificity, and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32(1):82-5.
106. van G, II, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):2015-21.
107. Andrews TR, Colon-Otero G, Calamia KT, Menke DM, Boylan KB, Kyle RA. Utility of subcutaneous fat aspiration for diagnosing amyloidosis in patients with isolated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(12):1287-90.
108. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1723-7.
109. Phull P, Sanchirawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018;25(1):62-7.
110. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114(24):4957-9.
111. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, Tini G, Canepa M, Milandri A, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(6):1314-21.
112. Binder C, Duca F, Stelzer PD, Nitsche C, Rettl R, Aschauer S, et al. Mechanisms of heart failure in transthyretin vs. light chain amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(5):512-24.
113. Podduturi V, Armstrong DR, Hitchcock MA, Roberts WC, Guileyardo JM. Isolated atrial amyloidosis and the importance of molecular classification. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2013;26(4):387-9.
114. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2018;93(9):1169-80.
115. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989-95.
116. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(4):333-42.
117. Pislaru C, Ionescu F, Alashry M, Petrescu I, Pellikka PA, Grogan M, et al. Myocardial Stiffness by Intrinsic Cardiac Elastography in Patients with Amyloidosis: Comparison with Chamber Stiffness and Global Longitudinal Strain. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(8):958-68 e4.
118. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):250-8.
119. Raina S, Lensing SY, Nairouz RS, Pothineni NV, Hakeem A, Bhatti S, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement CMR in Systemic Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(11):1267-77.
120. Baniyarsad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J.* 2015;36(4):244-51.
121. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 2009;120(13):1203-12.
122. Chacko L, Martone R, Bandera F, Lane T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1439-47.
123. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(1):10-21.
124. Sugiura A, Kitahara H, Iwahana T, Suzuki N, Okada S, Miyauchi H, et al. Association of heart failure duration with clinical prognosis in advanced heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(3):350-7.
125. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO, Hegenbart U, Schnabel PA, Kristen JH, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(6-7):617-24.
126. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Baniyarsad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000098.
127. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):161-72.
128. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1014-20.
129. Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM, Berk JL, Ruberg FL, Prokava T, et al. Use of Serum Transthyretin as a Prognostic Indicator and Predictor of Outcome in Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):e004000.
130. Gillmore JD, Dmy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2799-806.
131. Cappelli F, Martone R, Gabriele M, Taborchini G, Morini S, Vignini E, et al. Biomarkers and Prediction of Prognosis in Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis: Direct Comparison of Two Staging Systems. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):424-31.
132. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Ong ML, Maurer MS. Myocardial Contraction Fraction by M-Mode Echocardiography Is Superior to Ejection Fraction in Predicting Mortality in Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail.* 2018;24(8):504-11.
133. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, Kusunose K, Thavendiranathan P, Jaber W, et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart.* 2016;102(10):748-54.
134. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Martinez-Naharro A, et al. Cardiac Structural and Functional Consequences of Amyloid Deposition by Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography and Their Prognostic Roles. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(5):823-33.
135. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood.* 2020;136(23):2620-7.

Posicionamento

136. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4541-9.
137. Mahmood S, Palladini G, Sanchowala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2014;99(2):209-21.
138. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124(15):2325-32.
139. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71-80.
140. Cornell RF, Zhong X, Arce-Lara C, Atallah E, Blust L, Drobyski WR, et al. Bortezomib-based induction for transplant ineligible AL amyloidosis and feasibility of later transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(7):914-7.
141. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1083-93.
142. Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D, et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol*. 1998;101(4):766-9.
143. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, Sanchowala V, Reisinger J, Dubrey S, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood*. 1998;91(10):3662-70.
144. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer*. 2012;118(24):6105-9.
145. Landau H, Smith M, Landry C, Chou JF, Devlin SM, Hassoun H, et al. Long-term event-free and overall survival after risk-adapted melphalan and SCT for systemic light chain amyloidosis. *Leukemia*. 2017;31(1):136-42.
146. Sanchowala V, Sun F, Quillen K, Sloan JM, Berk JL, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood*. 2015;126(20):2345-7.
147. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, Warsame RM, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1323-9.
148. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Kumar SK, Dingli D, Leung N, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):557-61.
149. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar SK, Leung N, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica*. 2007;92(10):1415-8.
150. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2013;31(34):4319-24.
151. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*. 2012;119(19):4387-90.
152. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2012;119(19):4391-4.
153. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015;126(5):612-5.
154. Jaccard A, Comenzo RL, Hari P, Hawkins PN, Roussel M, Morel P, et al. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). *Haematologica*. 2014;99(9):1479-85.
155. Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Kalapanida D, Pamboucas C, et al. Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies. *Am J Hematol*. 2015;90(4):E60-5.
156. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3252-60.
157. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991;40(3):242-6.
158. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*. 2010;75(4):324-7.
159. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon BG, Wijayatunga P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*. 2011;18(4):200-5.
160. Sack FU, Kristen A, Goldschmidt H, Schnabel PA, Dengler T, Koch A, et al. Treatment options for severe cardiac amyloidosis: heart transplantation combined with chemotherapy and stem cell transplantation for patients with AL-amyloidosis and heart and liver transplantation for patients with ATTR-amyloidosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(2):257-62.
161. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9629-34.
162. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
163. 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.
164. Dmy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2020.
165. Hammarstrom P, Jiang X, Hurshman AR, Powers ET, Kelly JW. Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99 Suppl 4:16427-32.
166. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):285-95.
167. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
168. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31.
169. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, Fontana M, Perfetto F, Seferovic PM, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J*. 2019;40(45):3699-706.
170. Cardoso I, Saraiva MJ. Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *FASEB J*. 2006;20(2):234-9.
171. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition

- and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med*. 2010;8:74.
172. Ritts AJ, Cornell RF, Swiger K, Singh J, Goodman S, Lenihan DJ. Current concepts of cardiac amyloidosis: diagnosis, clinical management, and the need for collaboration. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(2):409-16.
 173. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;104(2):618-20.
 174. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, Ribes D, Huat A, Cintas P, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid*. 2019;26(3):128-38.
 175. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid*. 2015;22(3):147-55.
 176. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC heart failure*. 2018;5(5):772-9.
 177. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, Elshazly MB, Hussein A, Baranowski B, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *EP Europace*. 2020;22(2):259-64.
 178. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *The American journal of cardiology*. 1983;52(1):137-46.
 179. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116(21):2420-6.
 180. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119(18):2490.
 181. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, et al. No association between CHADS-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2019;5(12):1473-4.
 182. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(5):589-97.
 183. Goldsmith YB, Liu J, Chou J, Hoffman J, Comenzo RL, Steingart RM. Frequencies and types of arrhythmias in patients with systemic light-chain amyloidosis with cardiac involvement undergoing stem cell transplantation on telemetry monitoring. *The American journal of cardiology*. 2009;104(7):990-4.
 184. Palladini G, Malamani G, Co F, Pistorio A, Recusani F, Anesi E, et al. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001;24(8):1228-33.
 185. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart rhythm*. 2019;16(11):e301-e72.
 186. Members ATF, Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, 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). *EP Europace*. 2015;17(11):1601-87.
 187. Cappelli F, Perfetto F, Martone R, Di Mario C. Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing TAVR: Why We Need to Think About It. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2021;22:109-14.
 188. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *European heart journal*. 2015;36(18):1098-105.
 189. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *Clinical Electrophysiology*. 2020;6(4):351-61.
 190. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis: clinical and pathologic features of 23 patients. *The American journal of medicine*. 1977;62(5):677-86.
 191. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2012;31(12):1269-75.
 192. Givens RC, Russo C, Green P, Maurer MS. Comparison of cardiac amyloidosis due to wild-type and V122I transthyretin in older adults referred to an academic medical center. *Aging health*. 2013;9(2):229-35.
 193. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(3):266-75.
 194. Grupper A, Park SJ, Pereira NL, Schettler SD, Gerber Y, Topilsky Y, et al. Role of ventricular assist therapy for patients with heart failure and restrictive physiology: improving outcomes for a lethal disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(8):1042-9.
 195. Kristen AV, Kreusser MM, Blum P, Schönland SO, Frankenstein L, Dösch AO, et al. Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. *The journal of heart and lung transplantation*. 2018;37(5):611-8.
 196. Trachtenberg BH, Kamble RT, Rice LA, Araujo-Gutierrez R, Bhimaraj A, Guha A, et al. Delayed autologous stem cell transplantation following cardiac transplantation experience in patients with cardiac amyloidosis. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(10):2900-9.
 197. Biglia LV, Mendes SJ, Lima TM, Aguiar PM. Incorporações de medicamentos para doenças raras no Brasil: é possível acesso integral a estes pacientes? *Cien Saúde Colet*. 2020(julho/2020 - Está disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/incorporacoes-de-medicamentos-para-doencas-raras-no-brasil-e-possivel-acesso-integral-a-estes-pacientes/17706?id=17706&id=17706>).
 198. Silva EN, Sousa TR. Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible? *Cad Saude Publica*. 2015;31(3):496-506.
 199. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Portaria GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.
 200. INTERFARMA. Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde. Fevereiro de 2018. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras-a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2019.
 201. Novaes HMD, Soárez PC. Doenças raras, drogas órfãs e as políticas para avaliação e incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde. *Sociologias*. 2019;21(5):332-64.
 202. Nicod E, Annemans L, Bucsics A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. *Health Policy*. 2019;123(2):140-51.
 203. Kircher M, Ihne S, Brumberg J, Morbach C, Knop S, Kortum KM, et al. Detection of cardiac amyloidosis with (18)F-Florbetaben-PET/CT in comparison to echocardiography, cardiac MRI and DPD-scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(7):1407-16.
 204. Morgenstern R, Yeh R, Castano A, Maurer MS, Bokhari S. (18)Fluorine sodium fluoride positron emission tomography, a potential biomarker of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(5):1559-67.
 205. Kufova Z, Sevcikova T, Growkova K, Vojta P, Filipova J, Adam Z, et al. Biomarkers in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Klin Onkol*. 2019;30(Suppl 2):60-7.
 206. Paiva B, Martinez-Lopez J, Corchete LA, Sanchez-Vega B, Rapado I, Puig N, et al. Phenotypic, transcriptomic, and genomic features of clonal plasma cells in light-chain amyloidosis. *Blood*. 2016;127(24):3035-9.



Posicionamento

Posicionamento sobre Hipertensão Arterial e Espiritualidade – 2021

Position Statement on Hypertension and Spirituality – 2021

Realização: Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DHA-SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antônio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenadores do Posicionamento: Fernando Nobre, Roberto Esporcatte

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Autores do Posicionamento: Fernando Nobre,^{1,2} Roberto Esporcatte,^{3,4} Andréa Araujo Brandão,³ Álvaro Avezum Jr.,⁵ Audes Diógenes Magalhães Feitosa,^{6,7} Celso Amodeo,⁸ Eduardo Costa Duarte Barbosa,⁹ Emilio Hideyuki Moriguchi,¹⁰ Fernando Antônio Lucchese,⁹ Hermilo Borba Griz,¹¹ José Carlos Nicolau,¹² Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães,¹³ Marco Antônio Mota-Gomes,¹⁴ Mario Henrique Elesbão de Borba,¹⁵ Mauro Ricardo Nunes Pontes,¹⁰ Paulo César Brandão Veiga Jardim,^{16,17} Pedro Pimenta de Mello Spinetti,³ Ricardo Mourilhe-Rocha,³ Roberto Dischinger Miranda,⁸ Sérgio Lívio Menezes Couceiro,¹⁸ Weimar Kunz Sebba Barroso^{16,19}

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Hospital São Francisco,² Ribeirão Preto, SP – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cradíaco,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Alemão Oswaldo Cruz,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco,⁶ Recife, PE – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE),⁷ Recife, PE – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),⁸ São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,⁹ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Agamenon Magalhães,¹¹ Recife, PE – Brasil

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹² São Paulo, SP – Brasil

Centro Universitário de Tecnologia e Ciência (UniFTC),¹³ Salvador, BA – Brasil

Centro Universitário CESMAC,¹⁴ Maceió, AL – Brasil

Cardio Clínica do Vale,¹⁵ Lajeado, RS – Brasil

Liga de Hipertensão Arterial,¹⁶ Goiânia, GO – Brasil

Hospital do Coração de Goiás,¹⁷ Goiânia, GO – Brasil

Hospital Santa Izabel,¹⁸ Cabo Frio, RJ – Brasil

Universidade Federal de Goiás,¹⁹ Goiânia, GO – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como: Nobre F, Esporcatte R, Brandão AA, Álvaro Avezum Jr. A, Feitosa ADM, Amodeo C, et al. Posicionamento sobre Hipertensão Arterial e Espiritualidade – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021; 117(3):599-613.

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 – Postal Code: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br, fernando.nobre@uol.com.br ou resporcatte@globo.com

Posicionamento sobre Hipertensão Arterial e Espiritualidade – 2021

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2020/2021.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Álvaro Avezum Jr.	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: - EMS: Simpósios SBC Espiritualidade - DEMCA.
Andréa Araujo Brandão	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Servier, Libbs e Merck: Hipertensão Arterial.
Audes Diógenes Magalhães Feitosa	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: - EMS, Servier, Sandoz, Merck, Medtronic, Omron.
Celso Amodeo	Nada a ser declarado
Eduardo Costa Duarte Barbosa	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: - EMS, Servier: Anti-hipertensivos; Cardios: Equipamentos. 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: - Servier: Anti-hipertensivos.
Emilio Hideyuki Moriguchi	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: - Amgen, AstraZeneca, Biolab, Kowa, MSD, Daiichi-Sankyo, Sanofi: Cardiologia. 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, MSD, Daiichi-Sankyo, Kowa: Cardiologia. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen, Biolab, Kowa, MSD, Daiichi-Sankyo, Sanofi: Cardiologia.
Fernando Antônio Lucchese	Nada a ser declarado
Fernando Nobre	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Libbs, Novartis, Servier, Baldacci. 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: - Libbs, Cristália, Daiichi Sankio, Novartis, Biolab, Servier, Baldacci.

Posicionamento

Hermilo Borba Griz	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, Bayer: Anticoagulação.
José Carlos Nicolau	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: - Amgen: Hipolipemiente; Bayer: Anticoagulante; Daiichi Sankyo: Antiplaquetário, anticoagulante; Novartis: Inibidor SRA, hipolipemiente; Sanofi: Anticoagulante, hipolipemiente, antiplaquetário; Servier: antiplaquetário. 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: Antiplaquetário, hipoglicemiante; Bayer: Anticoagulante; Esperion: Hipolipemiente; CSLBehring: hipolipemiente; Dalcor: Aumento HDL; Jansen: Anticoagulante; Novartis: Inibidor SRA; Novo Nordisk: Hipoglicemiante; Sanofi: Anticoagulante, hipolipemiente; Vifor: Deficiência de Ferro. C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Roche: Kits de laboratório para avaliação de agregabilidade plaquetária. 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: - Sanofi: Anticoagulante, antiplaquetário, hipolipemiente; Bayer: Anticoagulante; Servier: antiplaquetário.
Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães	Nada a ser declarado
Marco Antônio Mota-Gomes	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: - Omron, Beliva, Libbs. 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: - Omron, Libbs.
Mario Henrique Elesbão de Borba	Nada a ser declarado
Mauro Ricardo Nunes Pontes	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: - Novo Nordisk: Ozempic; Mantecorp: NesinaPio. 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: - Servier: Acertanlo.
Paulo César Brandão Veiga Jardim	Nada a ser declarado

Pedro Pimenta de Mello Spinetti	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: - Boehringer Ingelheim: Empaglifozina. 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: - Servier: Insuficiência cardíaca; Novartis: Entresto.
Ricardo Mourilhe-Rocha	Nada a ser declarado
Roberto Dischinger Miranda	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: - EMS, Boehringer, Sanofi, Servier.
Roberto Esporcatte	Nada a ser declarado
Sérgio Lívio Menezes Couceiro	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, AstraZeneca, Servier, Medley: 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: - Aché, Pfizer, Servier, AstraZeneca: Palestras.
Weimar Kunz Sebba Barroso	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: - EMS, Servier, Brace Pharma, Omron, Cardios: Hipertensão Arterial. 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: - Ministério da Saúde, PROADI SUS: Hipertensão Arterial; Einstein: Projetos de Pesquisa. 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: - Beliva Health.

Posicionamento

Sumário

1. Conceitos Básicos sobre Espiritualidade e suas Formas de Avaliação	603
2. Escalas para Avaliação de Espiritualidade e Religiosidade	603
2.1. Escalas e Instrumentos	604
2.1.1. Rastreamento Espiritual	604
2.1.2. Instrumentos para Coleta da História Espiritual	604
2.1.3. Escalas de Religiosidade	604
2.1.4. Ferramentas para Avaliar História Espiritual	604
3. Mecanismos Envolvendo a Espiritualidade e a Fisiopatologia da Hipertensão Arterial	605
4. Associação entre Espiritualidade, Hipertensão Arterial e Evidências em Prevenção Primária	605
5. Hipertensão Arterial, Espiritualidade e Outros Determinantes Psicossociais	606
5.1. Características Psicossociais	607
5.2. Características do Trabalho	607
5.3. Isolamento e Suporte Social	607
5.4. Saúde Mental	607
5.5. Depressão e Distúrbios do Sono	608
5.6. Personalidade	608
6. Espiritualidade na Adesão e no Tratamento de Hipertensão Arterial	608
7. Espiritualidade e Eventos Cardiovasculares Relevantes	609
8. Perspectivas, Lacunas do Conhecimento e Conclusão	610
Referências	610

1. Conceitos Básicos sobre Espiritualidade e suas Formas de Avaliação

As definições de espiritualidade e religiosidade apresentam variações com o meio cultural, ambiental e religioso.¹ A diversidade de conceitos é reconhecida, sem uma clara definição, sendo o termo usado de forma imprecisa e inconsistente com consequente dificuldade de medida.²

Para o Departamento de Estudos em Espiritualidade e Medicina Cardiovascular (DEMCA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), “Espiritualidade é um conjunto de valores morais, mentais e emocionais que norteiam pensamentos, comportamentos e atitudes nas circunstâncias da vida de relacionamento intra e interpessoais, e com o aspecto de ser motivado pela vontade e passível de observação e de mensuração”.³ O aspecto de mensuração da espiritualidade deve ser valorizado e aplicável a todos os indivíduos, independentemente de afiliação religiosa, incluindo ateus, agnósticos e aqueles com afiliação religiosa, mesmo sem a observância dos preceitos.⁴

Religiosidade é o quanto um indivíduo acredita, segue e pratica uma religião. Pode ser organizacional (participação na igreja, templo ou serviços religiosos) ou não organizacional, tais como rezar, ler livros ou assistir programas religiosos por iniciativa própria.³ Para Koenig, religião é “um sistema

organizado de crenças, práticas e símbolos destinados a facilitar a proximidade com o transcendente ou o Divino, e fomentar a compreensão do relacionamento e das responsabilidades de uma pessoa com os outros que vivem em comunidade”.^{1,5} A religião é uma construção multidimensional que inclui crenças, comportamentos, dogmas, rituais e cerimônias que podem ser realizados ou praticados privada ou publicamente, de alguma forma derivados de tradições estabelecidas desenvolvidas dentro de uma comunidade.

O enfrentamento, ou *coping* religioso, é componente importante para entender o mecanismo pelo qual espiritualidade e religiosidade podem afetar a saúde: é o uso da religiosidade para se adaptar a desafios físicos, psicológicos e sociais em doenças e alterações da saúde.

2. Escalas para Avaliação de Espiritualidade e Religiosidade

A espiritualidade/religiosidade pode ser avaliada na “anamnese espiritual”, que é o conjunto de perguntas feitas ao paciente para que compartilhe seus valores espirituais e religiosos, identificando possíveis questões espirituais que possam interferir na terapêutica. É necessário sempre centrar no paciente e guiar-se pelo que ele manifestar.⁶ Este componente da história clínica deve ser avaliado em todos os pacientes que procuram atendimento médico; a coleta da anamnese espiritual deve também ser realizada em todos os pacientes internados e/ou ambulatoriais, especialmente em doenças crônicas.

Muitos pacientes são religiosos ou espiritualizados e suas crenças os ajudam a lidar com a doença e a enfrentar situações adversas da vida, mas algumas situações trazem pontos de conflito com a prática médica. Nos períodos de hospitalização ou doença crônica, é frequente que fiquem afastados das comunidades e impedidos de praticar sua religião. Além disso, as crenças pessoais podem afetar decisões ligadas à saúde, por vezes alterando aspectos fundamentais do tratamento.^{7,8}

Estudos demonstram que a maioria dos pacientes gostaria que seus médicos perguntassem sobre espiritualidade/religiosidade e, com isso, haveria mais empatia e confiança nos profissionais,⁹ levando a um cuidado mais humanizado¹⁰ e, consequentemente, mais participativo de ambas as partes quando avaliado como fator social e demográfico.^{7,8}

O objetivo é entender as crenças, identificar aspectos que podem interferir nos cuidados de saúde do paciente, avaliar a força espiritual individual/social/familiar que lhe permitirá enfrentar a doença, oferecer empatia e suporte, ajudando-o a encontrar aceitação da doença, e, ainda, identificar situações de conflito ou sofrimento que exigirão avaliação por profissional treinado.^{11,12} Existem várias maneiras de abordar o tema – o mais importante é fazer de forma sensível, sem jamais impor ou promover a religião e nem tampouco prescrever orações ou práticas religiosas, coagindo o paciente a adotar crenças ou práticas específicas. Religião não deve ser prescrita, forçada ou encorajada, para não acrescentar culpa a um possível fardo provocado pela doença. O bom senso deve ser usado como regra. Nas situações extremas, como acidentes graves ou infarto agudo do miocárdio (IAM), pode levar ao estresse e até mesmo piorar a evolução do paciente.^{13,14}

Não havendo adequado preparo do médico ou não aceitação por parte do paciente com relação a esse tipo de abordagem, é natural que não deva ser feita. Para indivíduos não religiosos ou adversos ao tema, deve-se entender como enfrentam e convivem com a doença, o que promove um propósito e significado para suas vidas (família, amigos, *hobby* etc.) e quais crenças culturais podem ter impacto sobre seus tratamentos.¹⁵

2.1. Escalas e Instrumentos

Os vários instrumentos psicométricos podem ser divididos em diferentes categorias:^{16,17}

2.1.1. Rastreamento Espiritual

Observa a presença de necessidades espirituais que indiquem uma avaliação mais profunda. É breve e de fácil aplicação (Quadro 1).

2.1.2. Instrumentos para Coleta da História Espiritual

Permitem avaliação mais ampla dos diferentes domínios da espiritualidade/religiosidade que poderão afetar evolução clínica, postura, autocuidado e bem-estar físico, mental e espiritual perante a doença. São instrumentos bem estruturados, abordam diferentes domínios, mas devem ser aplicados de memória, de modo informal, ao longo da conversa. Servem como ferramenta ou guia e não devem ser vistos com rigidez, mas como aprendizado contínuo e consequente familiarização com a tarefa de completar a anamnese. Existem vários instrumentos validados para coleta, seja com objetivo de avaliar espiritualidade ou religiosidade ou para pesquisa.

2.1.3. Escalas de Religiosidade

O Índice de Religiosidade da Universidade de Duke (DUREL)²¹ é uma escala com cinco itens que mensura três dimensões do envolvimento religioso: O primeiro item (1) avalia religiosidade organizacional; o segundo (2) avalia religiosidade não organizacional; e os itens 3, 4 e 5 contemplam a avaliação da religiosidade intrínseca. O DUREL é sucinto e de fácil aplicação, validado no Brasil²² e aborda os principais domínios da religiosidade. As dimensões de religiosidade mensuradas pelo DUREL têm se mostrado relacionadas a diversos indicadores de suporte social e saúde.²²

2.1.4. Ferramentas para Avaliar História Espiritual

Envolvem um conjunto de questões sobre diversos domínios que se associam a desfechos de saúde, baseadas em escalas

previamente validadas. As principais escalas são: FICA,²³ FAITH,²⁴ SPIRIT²⁵ e HOPE.²⁶ O questionário FICA, criado por médicos, é o que tem demonstrado melhor característica psicométrica, pode ser usado em diferentes situações, avalia quatro dimensões (fé ou crenças, importância e influência, comunidade e ação no tratamento) e é de fácil aplicação, de rápida execução e memorização.²⁷

Espera-se que, após a anamnese espiritual, face as informações obtidas, o profissional sinta-se capacitado a orientar o paciente, agregando os valores e recursos de espiritualidade/religiosidade na condução clínica.

Sempre com total respeito às crenças do paciente e sem proselitismo, abordagens de questões religiosas podem se mostrar complexas, com potencial conflito, e devem ser recebidas com empatia e compreensão. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a contribuição advinda da visita do líder religioso. Identificadas ferramentas providas da espiritualidade, os pacientes devem ser estimulados a utilizá-las como forma de prevenção das doenças. Tais práticas frequentemente não se restringem a orações e meditação, mas também leitura, música etc. No mesmo sentido, deve-se ajudar o paciente a identificar aspectos espirituais que, juntamente com o tratamento padrão, possam auxiliar no desfecho da doença. No caso de doenças graves o médico pode ajudar a encontrar significado e aceitação, e enfrentar a situação usando os seus recursos espirituais da melhor forma. Muitas vezes, de tais interações, surgem alternativas e adequações do plano terapêutico, em que se fortalecem os sentidos de autonomia e cuidados centrados no paciente.^{27,28}

Mensagens principais

Conceitos

Espiritualidade é um conjunto de valores morais, mentais e emocionais que norteiam pensamentos, comportamentos e atitudes nas circunstâncias da vida de relacionamento intra e interpessoais, e com o aspecto de ser motivado pela vontade e passível de observação e de mensuração.

Religiosidade é quanto um indivíduo acredita, segue e pratica uma religião.

Aplicação prática

Havendo disposição e capacidade do profissional e do paciente, a avaliação de espiritualidade e religiosidade deve ser sempre buscada.

A avaliação deve ser realizada por meio de questionários e escalas que devem ser de domínio do profissional de saúde para aplicação.

Como proceder após a obtenção da anamnese espiritual

Com as informações da dimensão espiritual, é possível ampliar o entendimento do impacto da espiritualidade/religiosidade no curso da doença e identificar demandas dos pacientes nesta área.

Quadro 1 – Instrumentos de rastreamento espiritual

Ferramentas de rastreamento	Domínios espirituais avaliados
Protocolo “Rush” de rastreamento espiritualidade/religiosidade ¹⁷	Importância da espiritualidade/ religiosidade na doença; força ou conforto espiritual
“Você está em paz?” ¹⁸	Paz interior
“Você sente dor ou sofrimento espiritual?” ¹⁹	Dor/sofrimento espiritual
Escala de injúria espiritual ²⁰	Culpa, raiva, tristeza, sentimento de injustiça, medo da morte

Posicionamento

3. Mecanismos Envolvendo a Espiritualidade e a Fisiopatologia da Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial (HA) é caracterizada como uma doença multifatorial e multigênica que compromete principalmente o sistema vascular, das pequenas e das grandes artérias, levando a danos progressivos e, após certo ponto, irreversíveis aos chamados órgãos-alvo (coração, rins e cérebro).²⁹ Mecanismos biológicos neurais, hormonais, renais e vasculares participam e interagem de diferentes maneiras para resultar na elevação sustentada da pressão arterial (PA) em cada indivíduo. Múltiplos fatores estão envolvidos e influenciam os sistemas biológicos, tais como: genéticos, ambientais, humorais, hemodinâmicos, neurais, endócrinos, anatômicos, adaptativos e, mais recentemente, a inflamação e a produção de espécies reativas de oxigênio têm sido implicadas como base para a atuação de vários desses fatores em nível celular e molecular.³⁰

Os mecanismos envolvidos no controle da PA dependem de estímulos intrínsecos e extrínsecos. Sabe-se que, diante de situações de estresse, ocorre ativação do sistema nervoso simpático com maior descarga de substâncias vasoativas que vão facilitar o aparecimento de HA.³⁰ Em situações de estresse e ansiedade, associam-se erros alimentares, com ingestão excessiva de carboidratos, gordura e sal, o que também contribui para elevação da PA. Assim, é de grande importância a compreensão do humano como um ser biopsicossocial, dimensões que se inter-relacionam fortemente. Admite-se que a espiritualidade tem influência sobre essa tríade e participa desse equilíbrio multifatorial.³

Ativação do sistema nervoso simpático (SNS) a longo prazo, do sistema renina angiotensina aldosterona, mecanismos renais alterados, retenção de sódio e alterações vasculares representadas pela disfunção endotelial e alterações da camada muscular lisa vascular se inter-relacionam e estão fortemente implicados no desenvolvimento e na manutenção da HA pelo aumento sustentado da resistência vascular periférica, aumento dos níveis de marcadores inflamatórios e lesões em órgãos-alvo.³⁰

Estudos têm investigado a relação de várias dimensões de espiritualidade/religiosidade com a PA, e a maioria mostra associação com menores valores de PA e menor taxa de HA,^{1,31} com maior efeito sobre a redução da PA diastólica (PAD).⁴ É possível que indivíduos mais conectados com espiritualidade/religiosidade tenham sentimentos mais positivos (amor, paz, perdão) que negativos (medo, ansiedade, depressão) e este aspecto promova resposta de redução da atividade do SNS e dos níveis de cortisol. No entanto, os estudos não são totalmente conclusivos.^{1,31,32}

Práticas de espiritualidade/religiosidade no enfrentamento do estresse associaram-se a menor incidência de HA, especialmente em presença de níveis maiores de estresse³³ e redução dos níveis de proteína C reativa (PCR) em populações afro-americanas.³⁴

Metanálise envolvendo 87 estudos investigou o impacto de práticas de espiritualidade/religiosidade sobre marcadores fisiológicos de saúde e mostrou que havia associação inversa

entre medidas de espiritualidade/religiosidade, em especial a participação em cultos, religiosidade intrínseca, preces e meditação com menor estresse, PA e marcadores inflamatórios (PCR), embora o tamanho do efeito fosse pequeno e com grande heterogeneidade interestudos, sugerindo a presença de fatores de confusão.³⁵

Mensagens principais

Conceitos

Estudos clínicos que investigaram a relação de espiritualidade/religiosidade com a pressão arterial e marcadores biológicos são observacionais e a maioria sugere menores valores de pressão arterial, menores níveis de marcadores inflamatórios, redução da atividade simpática e dos níveis de cortisol.

Aspectos práticos

Práticas de espiritualidade/religiosidade, em especial a participação em cultos, religiosidade intrínseca, preces e meditação associaram-se inversamente com marcadores fisiológicos de saúde, tais como menos estresse, menores valores de pressão arterial e de marcadores inflamatórios (PCR).

4. Associação entre Espiritualidade, Hipertensão Arterial e Evidências em Prevenção Primária

Estudos que avaliaram a influência de fatores psicológicos e relacionados à espiritualidade/religiosidade sobre o aumento da PA têm buscado adicionar conhecimento sobre a participação desses fatores na incidência e na prevalência de HA, porém os resultados não são concordantes.³⁶

A mensuração objetiva de sentimentos como propensão ao perdão, otimismo, pessimismo, hostilidade, empatia, estados de paz e traços de estresse emocional, envolvidos na espiritualidade, é difícil. Muitas vezes, o grau de espiritualidade é quantificado pela frequência a atos e compromissos com a comunidade religiosa ou tempo de leitura relacionados aos temas da religião de escolha. Assim, apresentaremos em muitos momentos evidências de espiritualidade/religiosidade de forma indistinta, porque os estudos assim o fizeram.

No Chicago Community Adult Health Study, constatou-se que maior presença de indicadores de religiosidade não estava associada à proteção para o desenvolvimento de HA. Entretanto, foram encontrados valores mais baixos de PAD nos indivíduos com propensão ao perdão, comparados aos não propensos a esse sentimento.³⁷

Nesta mesma direção, o estudo SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), envolvendo 1.658 mulheres, utilizou a escala de experiências espirituais (Daily Spiritual Experiences Scale) e não mostrou diferença estatística entre as experiências diárias de espiritualidade e a prevalência/incidência de HA em 3 anos.³⁸

Em outro estudo de coorte longitudinal de base populacional de idosos, Koenig e col. encontraram forte relação transversal entre envolvimento religioso e PA mais baixa; no entanto, no seguimento longitudinal, a redução da PA não foi significativa.³⁹

Por outro lado, o Black Women's Health Study, grande estudo de coorte com acompanhamento de 59.000 mulheres afrodescendentes por 23 anos, demonstrou que o intenso envolvimento da espiritualidade/religiosidade no enfrentamento de eventos estressantes em comparação com nenhum envolvimento foi associado a menor risco de desenvolver HA. A associação foi mais forte entre as mulheres que relataram maiores níveis de estresse percebido. Por sua vez, oração frequente foi associada a aumento do risco de HA.³³

Estudo realizado no Brasil, envolvendo comunidade com alta religiosidade, evidenciou menor prevalência de HA nesses indivíduos que a prevalência nacional.⁴⁰ Em estudo utilizando monitoramento ambulatorial da PA (MAPA), em uma coorte de 100 participantes, Holt-Lunstad e col. demonstraram que um alto nível de espiritualidade associou-se a menores valores de PA.⁴¹

No inquérito NHANES III, 14.475 homens e mulheres americanas com 20 anos de idade ou mais tiveram a PA avaliada e relataram frequência de comparecimento a serviços religiosos e histórico de tratamento da HA. Em comparação aos que nunca participaram de serviços religiosos, os participantes que frequentavam semanalmente essas atividades tiveram PA sistólica (PAS) 1,46 mmHg (IC 95%, 2,33, 0,58 mmHg, $p < 0,01$) menor, enquanto as pessoas que compareciam em atividades do gênero mais que 52 vezes/ano tinham PAS 3,03 mmHg (IC 95%, 4,34, 1,72 mmHg, $p < 0,01$) mais baixa. Nenhuma modificação significativa do efeito por gênero foi observada; essas estimativas são ajustadas para uma interação significativa entre a idade e a frequência menor que semanal (1 a 51 vezes) ($p < 0,05$).⁴²

As relações entre raça/etnia e HA, bem como frequência de atendimento a serviços religiosos e HA, não estão plenamente esclarecidas. Esta inter-relação foi avaliada em brancos e negros não hispânicos e hispânicos ($N = 12.488$). Em comparação com aqueles que nunca compareceram aos serviços religiosos, os brancos que compareceram semanalmente apresentaram menor chance de HA, assim como os negros que compareceram mais de uma vez por semana. Não havia relação entre frequência a serviços religiosos e HA entre hispânicos, sugerindo que esses benefícios não são semelhantes para todos.⁴³

Um estudo transversal recrutou 1.384 adultos budistas tibetanos de dois institutos budistas na província de Sichuan na China, e incluiu 798 residentes tibetanos adultos de vilas e cidades próximas. O risco de HA nos budistas foi significativamente menor, em 38%, em comparação com os não budistas. Maior tempo de participação nas atividades budistas mostrou-se associado à diminuição da prevalência de HA, bem como menor PA em análise de um subgrupo de 570 budistas.⁴⁴ Em estudo longitudinal, Timio e col. compararam a PA de freiras reclusas de ordem secular com mulheres leigas. Os dados basais foram semelhantes para todas as variáveis, mas, ao fim de 30 anos, observaram-se aumentos significativos de PAS e PAD no segundo grupo.⁴⁵ Portanto, esses estudos sugerem o papel protetor da espiritualidade/religiosidade na HA, mediado por comportamentos que poderiam ser aplicados à população em geral.^{44,45}

Em estudo que examinou a hostilidade e o risco de doença cardiovascular (DCV) em jovens hispânicos, Sethness e col. encontraram que esses sentimentos ruins e agressivos associaram-se com PA mais elevada.⁴⁶

No estudo Biopsychosocial Religion and Health Study ($N = 9.581$), fatores de estilo de vida, como dieta vegetariana e exercícios regulares, foram importantes preditores de taxas reduzidas de HA; a religiosidade intrínseca, mesmo após controle desses fatores, esteve tão fortemente relacionada às menores taxas de HA quanto esses fatores. Esse estudo demonstra que, além dos efeitos positivos das escolhas de estilo de vida sobre a saúde observados no grupo, a religião pode oferecer efeitos salutares diretos sobre a HA.⁴⁷

O ensaio prospectivo Nurses' Health Study II avaliou 44.281 mulheres não hipertensas, observando-se que a participação em serviços religiosos foi, de forma modesta, inversamente associada à HA com efeito dose-resposta, ou seja, quanto maior a frequência, menor a incidência de HA. A frequência por mais de uma vez por semana, comparada a nenhuma ou quase nenhuma participação, apresentou taxa de risco de 0,91 (IC 95%, 0,86, 0,97).⁴⁸

Mensagens principais

Conceitos

Estudos que avaliaram a influência de fatores psicológicos e relacionados à espiritualidade/religiosidade sobre o aumento da pressão arterial têm buscado adicionar conhecimento a respeito da participação desses fatores na hipertensão arterial, mas os resultados não são concordantes. No ensaio prospectivo Nurses' Health Study II, avaliando 44.281 mulheres não hipertensas, as mulheres que frequentavam serviços religiosos eram menos propensas a desenvolver hipertensão arterial.

Aspectos práticos

Embora os resultados de estudos avaliando espiritualidade/religiosidade não sejam todos concordantes quanto a menor ocorrência de hipertensão arterial em pessoas que têm prática de espiritualidade/religiosidade, alguns deles demonstraram menores valores de pressão arterial sistólica e menor incidência de hipertensão arterial, diretamente relacionados à frequência de atendimento a práticas religiosas.

5. Hipertensão Arterial, Espiritualidade e Outros Determinantes Psicossociais

Fatores psicossociais devem ser colocados como parte do perfil de risco do indivíduo. Para estabelecer a relação de fatores psicossociais com a ocorrência de HA, podemos acompanhar grandes amostras prospectivamente com medidas-padrão de PA e variáveis psicossociais.⁴⁹ Esses estudos epidemiológicos fornecem evidências sobre a influência psicossocial, mas não fornecem dados sobre mecanismos fisiopatológicos. Diferenças na magnitude ou padrão de reações a estímulos comportamentais podem ser relacionadas ao risco de desenvolver HA.

Estudos experimentais permitem avaliar o impacto dos estímulos psicológicos a serem examinados sob condições cuidadosamente controladas. Contudo, há limitações importantes, pois as respostas podem ser apenas agudas. O terceiro tipo de investigação é avaliar a medida da PA no cotidiano, relacionando as condições psicossociais e

Posicionamento

verificando o impacto delas. A dificuldade deste método é que a PA no cotidiano é afetada por uma ampla gama de fatores, tais como exercício, alimentação e outros hábitos de vida. O modelo deve sofrer um tratamento estatístico adequado para distinguir a influência de fatores psicossociais.⁴⁹ Há estudos com pontos fortes, mas, também, com limitações. Para termos uma avaliação da influência dos fatores psicossociais, é necessário observar e integrar as diversas abordagens.

5.1. Características Psicossociais

Uma série de características psicológicas tem sido associada à HA, incluindo ansiedade, raiva, hostilidade, saúde mental, problemas sociais, no trabalho e em casos de depressão.^{49,50} Contudo, a evidência mais consistente é para características relacionadas com raiva e hostilidade.⁴⁹

Traços relacionados com a raiva podem não ser aparentes o tempo todo, mas revelam-se quando as pessoas são confrontadas ou em momentos nos quais se sentem ameaçados. A raiva é considerada relevante para o desenvolvimento de HA ou mesmo em indivíduos que experimentam estresse crônico causado por suas condições de vida ou fatores de trabalho. No estudo de Casagrande e col., foi demonstrado, utilizando a MAPA, que sentimentos sustentados de raiva concorreram para ausência de descenso da PA durante o sono, que é relacionado a pior prognóstico.⁵¹

Em outro estudo, jovens e adultos submetidos a tarefas desafiadoras foram avaliados antes e após a tarefa.⁵² Os indivíduos com alta ou baixa inibição da raiva não apresentavam diferença em condições de repouso. No entanto, em resposta à tarefa comportamental, aqueles que inibiam a raiva eram mais reativos. Interessante que este foi o padrão entre os participantes com histórico familiar de HA, sugerindo que fatores genéticos também interagem com disposições psicológicas e situacionais que podem influenciar o risco de desenvolver HA.

5.2. Características do Trabalho

Estudos demonstraram que certos tipos de trabalho estão associados ao risco de desenvolver HA. Os indivíduos de maior risco são aqueles cujos empregos têm demandas que superam as recompensas.⁴⁹ Estudo de caso-controle envolvendo homens de 30 a 60 anos de idade trabalhando em diferentes locais em Nova York mostrou que a tensão no trabalho foi um determinante independente de HA após controle de idade, índice de massa corporal, comportamento psicológico do tipo A, excreção de sódio por 24 horas, atividade física no trabalho, educação, tabagismo e consumo de álcool.⁵³ Após 3 anos, aqueles com alto nível de estresse no emprego persistentemente apresentavam maior PA. Essa resposta pode ter relação com o ritmo que é imposto à realização da tarefa e a sua relação com supressão do barorreflexo quando o grau de exigência é mínimo.⁴⁹

A insegurança no emprego pode gerar raiva e indisposições psicológicas como aquela oriunda por trabalhar em empresas com altas taxas de demissão, gerando apreensão entre os funcionários.⁵⁰ Interessante que a carga de trabalho não parece ter relação com PA mais alta.⁵⁰

O estudo CARDIA, que avaliou 8.395 trabalhadores de “colarinho branco” no Canadá, observou tanto a exposição cumulativa quanto a nova carga de trabalho. Aumentos na PA, após 7,5 anos de acompanhamento, foram observados entre os trabalhadores com baixos níveis de apoio social no trabalho.⁵⁴ Também foi observado em estudo observacional que um aumento de salário considerável pode reduzir em 16% o risco de desenvolver HA.⁵⁰

5.3. Isolamento e Suporte Social

O apoio social é um processo importante, por meio do qual lidamos com a vida e suas adversidades, e o isolamento, definido em termos de tamanho e composição da rede social (p. ex., estado civil, número de amigos e parentes próximos, religiosos ou outros grupos) tem sido associado a doenças e mortalidade cardiovasculares.⁴⁹ O isolamento ou baixo apoio social está associado à PA mais alta.⁴⁹ As relações sociais são importantes fontes de apoio emocional e prático, e podem amortecer os efeitos psicológicos do estresse. A falta de apoio e de relacionamentos não apenas deixam a pessoa sem esses recursos, mas pode ser uma importante fonte de estresse.

Dos vários elementos da rede social, o casamento é frequentemente o relacionamento central da vida das pessoas. Os indivíduos casados tendem a ter melhores resultados nas avaliações de saúde que aqueles que vivem sós, e outras fontes de apoio não compensam totalmente os efeitos da solidão. Por outro lado, os relacionamentos podem ser uma fonte de conflito, e o estresse associado a casamentos infelizes ou tensos tem sido associado a efeitos cardiovasculares (CV) danosos. Os episódios agudos de conflito conjugal têm demonstrado produzir elevações da PA.⁵⁴

5.4. Saúde Mental

Pacientes que reexperimentam sintomas relacionados a um trauma prévio apresentam taxas significativamente mais altas de HA.⁵⁰ Um estudo mostra que o estresse percebido pode ser considerado um fator de risco para HA em mulheres com ocupação de baixa renda. Estudos que abordam as relações entre estresse e HA devem salientar possíveis interações com gênero e status ocupacional.⁵⁵

Experiências associadas ao racismo podem afetar adversamente a saúde, tendo sido demonstrado que pode haver aumento da incidência de HA associado a experiências de racismo em certos subgrupos de mulheres afro-americanas.⁵⁶

O estresse agudo promove elevação transitória da PA, mas não há evidências consistentes de que esse efeito resulte em HA sustentada. Estresse crônico e, particularmente, a resposta não adaptativa ao estresse são causas mais prováveis de desenvolver HA.⁵⁷ Uma metanálise de estudos de coorte avaliou o efeito do estresse emocional na elevação da PA, tendo demonstrado que indivíduos que tiveram respostas mais intensas às tarefas estressoras eram 21% mais propensos a desenvolver aumento da PA (OR: 1,21; IC 95%, 1,14-1,28; $p < 0,001$). Embora a magnitude do efeito tenha sido pequena, os resultados sugerem a relevância no controle do estresse psicológico para não ocorrer elevação da PA.⁵⁸

5.5. Depressão e Distúrbios do Sono

Existem resultados inconsistentes na literatura quanto à associação de depressão com HA. Dois estudos avaliaram possível relação entre depressão e risco de desenvolver Hipertensão Arterial. No estudo de coorte Whitehall, os participantes do grupo de “depressão crescente” (caracterizado por aumento do número de episódios depressivos ao longo dos anos) tiveram um risco 25% menor de HA na idade de 35 a 39 anos quando comparados aos do grupo de “depressão baixa/transitória”. No entanto, houve aumento mais rápido de HA relacionado à idade no grupo de “depressão crescente”, correspondendo a um aumento 7% maior na chance de HA a cada aumento de 5 anos na idade. Assim, o risco de HA em participantes do grupo de “depressão crescente” no final do acompanhamento foi substancialmente maior do que no grupo de “depressão baixa/transitória”. O padrão foi mais significativo nos homens do que nas mulheres. Este estudo sugere que o risco de HA aumenta com a experiência repetida de episódios depressivos ao longo do tempo e se torna evidente na idade adulta mais avançada.⁵⁹

O NHANES I 1982-1992⁶⁰ examinou os efeitos da duração do sono e insônia na associação entre depressão e HA; mas, como no estudo anterior, os resultados dependiam da idade da coorte. Indivíduos com 32 a 59 anos de idade com depressão apresentaram 44% maior risco de terem HA nos 10 anos de acompanhamento (RC: 1,44, IC: 1,15-1,80). Indivíduos que relataram dormir 5 horas ou menos por noite tiveram 50% mais chances de ter HA quando comparados com aqueles que dormiam de 7 a 8 horas por noite (RC: 1,50, IC: 1,11-2,02). Não houve associação entre depressão, qualidade do sono e incidência de HA em idosos (idades de 60 a 86 anos).

Todos os estudos mostram uma relação direta entre os distúrbios do sono e incidência de HA. No Penn State Cohort, o risco de incidência de HA em pessoas com curta duração ou distúrbios do sono foi significativamente maior, mas tornou-se marginalmente significativo após o controle da obesidade (OR: 1,6, IC 95%, 0,9-2,8). Insônia crônica está associada a um risco aumentado da incidência de HA. Assim, é possível que a duração do sono possa ser considerada um determinante de HA.⁶¹

5.6. Personalidade

A personalidade e o risco de desenvolver HA também apresentam resultados controversos. A personalidade do tipo D, caracterizada por altos níveis de afetividade negativa e alta inibição, não se associou a pressões arteriais sistólica e/ou diastólica elevadas. Entretanto, níveis mais baixos de consciência caracterizada por desorganização, irresponsabilidade, indisciplina, emoções negativas e reação exagerada ao estresse estiveram associados à HA.⁵⁰

Mensagens principais

Conceitos

São fatores psicossociais intervenientes no comportamento da PA e, por conseguinte, no aparecimento de HA: personalidade, tipo de trabalho, isolamento social, saúde mental, depressão e distúrbios do sono

Aspectos práticos

A avaliação e a abordagem dessas condições devem ser feitas no sentido de identificar quando podem interferir no comportamento da PA e no controle da HA.

6. Espiritualidade na Adesão e no Tratamento de Hipertensão Arterial

Ao lado do tratamento não medicamentoso estão medidas que envolvem o uso de medicamentos anti-hipertensivos de reconhecida eficácia e efetividade para o tratamento da HA.^{3,29,62} O controle da PA modifica a história natural da doença, diminuindo sua morbidade e mortalidade. Em todo o mundo, esse objetivo encontra uma barreira, de difícil transposição, que é a falta de adesão às orientações de mudanças de estilo de vida ou prescrições de medicamentos.^{3,29,62} Entre os aspectos culturais que interferem nas atitudes dos indivíduos, estão aqueles reconhecidos como espiritualidade/religiosidade.⁶³⁻⁶⁸

Há mais de 4 décadas, inúmeros estudos demonstram que espiritualidade, no seu sentido mais amplo, perpassando aspectos da própria religiosidade, mas, principalmente, reforçando o sentimento de autoconhecimento, autoconfiança, resiliência, crença na possibilidade da autodeterminação, com uma visão positiva do mundo e do futuro, traz benefícios incontestes para melhor adesão às orientações dadas pelos profissionais de saúde.^{63,66,69,70}

A espiritualidade tem forte influência sobre alguns hábitos de vida que, por sua vez, estão diretamente relacionados à HA. Diferentes práticas espiritualistas foram avaliadas em hipertensos, com influência nos hábitos e qualidade de vida.^{31,71} Diversos estudos clínicos têm demonstrado um efeito benéfico, por exemplo, da meditação transcendental (MT) na redução da PA em pacientes hipertensos.^{72,73} Uma metanálise desses estudos aleatorizados mostrou que a MT reduz a PA entre 4 e 6 mmHg, de uma forma dose-dependente (quanto mais sessões de MT, maior o efeito na redução da PA).⁷⁴

Posicionamento

Um importante estudo clínico aleatorizou 201 indivíduos negros com doença arterial coronariana (DAC) para um programa de MT ou educação em saúde. No seguimento médio de 5 anos, houve redução de risco de 48% na incidência do desfecho primário de morte, acidente vascular encefálico (AVE) IAM (RC: 0,52, IC 95%, 0,29-0,92, $p = 0,025$). Houve também redução da PA sistólica média (5 mmHg) e na tendência à raiva medida por escalas específicas ($p < 0,05$). A conclusão do estudo é que a MT pode ser benéfica no manejo da HAS e na prevenção secundária de DCV.⁷⁵

Intervenções baseadas em ioga têm sido estudadas no manejo de DCV. Uma metanálise de 17 estudos mostrou que a ioga se associou à redução significativa das pressões arteriais sistólica e diastólica, especialmente se os três elementos da ioga forem usados (posições, respiração e meditação).⁷⁶

Apesar de as evidências mostrarem ser menos robusto o impacto de intervenções baseadas em espiritualidade/religiosidade diretamente sobre a HA, já há uma significativa base de informações mostrando associação benéfica entre aspectos religiosos (afiliação religiosa, frequência a atividades religiosas organizadas ou privadas) ou espirituais (tendência a otimismo e gratidão, emoções positivas) e redução da incidência de HA, ou melhor controle da PA nos indivíduos já hipertensos.^{77,78}

A coorte Black Women's Health Study mostrou que as situações de espiritualidade/religiosidade contribuem com uma modulação mais suave de situações da vida cotidiana e trazem benefícios no controle da PA.³³

As relações entre espiritualidade/religiosidade e adesão ao tratamento medicamentoso em doenças crônicas podem variar conforme as populações estudadas, mas, de forma geral, há influência positiva.^{1,79-82} A espiritualidade pode levar à melhora na adesão aos medicamentos pelo melhor controle de sentimentos negativos, como ansiedade, estresse e depressão.⁶⁵

Em estudos qualitativos de pequeno porte, mulheres da comunidade negra acreditavam que a espiritualidade ajudava na adesão ao tratamento medicamentoso.^{83,84} Por outro lado, em outra população de mulheres negras, a espiritualidade/religiosidade esteve associada à pior adesão ao tratamento da HA não usando medicamentos, pela crença de uma cura divina.⁸⁵

Em outros estudos, não houve correlação entre espiritualidade/religiosidade com a adesão nem com a confiança no profissional de saúde. Contudo, a confiança no médico estava associada a maior adesão aos medicamentos anti-hipertensivos.^{67,86} Outros fatores podem também influenciar na adesão ao tratamento proposto, tais como autoeficácia, crenças culturais e o grau de conhecimento sobre a doença.⁸⁷

É fundamental que os profissionais de saúde compreendam a importância da espiritualidade/religiosidade, reconheçam e valorizem os aspectos culturais e respeitem as crenças e esperanças. Esta atitude, aparentemente simples, trará muitas e maiores possibilidades da obtenção de sucesso na empreitada do tratamento do paciente portador de doença crônica, pois essa realidade exige muito mais disciplina, perseverança e fé.

Mensagens principais

Conceitos

Há uma significativa base de informações mostrando associação benéfica entre aspectos religiosos (afiliação religiosa, frequência a atividades religiosas organizadas ou privadas) ou espirituais (tendência a otimismo e gratidão, emoções positivas) e redução da incidência de hipertensão arterial ou melhor controle da pressão arterial. Há mais de 4 décadas já se demonstrou que religiosidade, reforçando o sentimento de autoconhecimento, autoconfiança, resiliência, crença na possibilidade da autodeterminação, com uma visão positiva do mundo e do futuro, traz benefícios para melhor adesão às orientações dadas pelos profissionais de saúde.

Aspectos práticos

É fundamental que os profissionais de saúde compreendam a importância da espiritualidade/religiosidade, reconheçam e valorizem os aspectos culturais e respeitem as crenças e esperanças. Esta atitude, aparentemente simples, trará muitas e maiores possibilidades da obtenção de sucesso no tratamento do paciente portador de doença crônica, pois essa realidade exige muito mais disciplina, perseverança e fé.

7. Espiritualidade e Eventos Cardiovasculares Relevantes

A associação entre espiritualidade, religiosidade e desfechos clinicamente relevantes em diferentes áreas da saúde tem sido objeto de estudos observacionais desde os anos 1980;⁸⁸ destaque especial tem sido dado às DCV.

O Estudo InterHeart avaliou fatores de risco associados independentemente com IAM em 52 países, incluindo o Brasil, e demonstrou que 90% do risco atribuível da população (RAP) era associado a nove fatores de risco simples de identificação e passíveis de modificação (dislipidemia, tabagismo, obesidade abdominal, diabetes, HA, sedentarismo, alimentação não saudável, álcool e fatores psicossociais). Dentre os fatores de risco, aqueles denominados psicossociais (estresse e depressão) foram responsáveis por 33% do RAP associado a IAM, impacto este maior do que fatores de risco consagrados como HA e diabetes.⁸⁹ Complementarmente, o InterStroke avaliou os fatores de risco independentes associados com AVE no mundo. Seguindo a mesma estratégia do InterHeart, observou-se que os fatores psicossociais, estresse e depressão foram responsáveis por 17% do RAP associado ao AVE no mundo.⁹⁰

No ano 2000, metanálise de 42 estudos, incluindo cerca de 126.000 indivíduos, demonstrou que o envolvimento religioso estava associado a menor taxa de mortalidade por todas as causas.⁹¹ Estudos subsequentes demonstraram que existe redução de mortalidade com a frequência de participação em serviços religiosos, e que esta associação era substancialmente mediada por comportamentos de saúde e modificação de outros fatores de risco.^{42,92}

Dois grandes estudos de coorte publicados em 2016 e 2017 reforçaram esses achados. No ensaio Black Women's Health Study com 36.613 mulheres negras norte-americanas, observou-se redução de 46% na taxa de mortalidade, comparando-se a participação em serviços religiosos várias vezes por semana com nenhuma participação. Não foi observada associação entre frequência diária de orações, enfrentamento religioso ou autoidentificação como pessoa muito religiosa/espiritualizada com mortalidade.⁹³

No ensaio Nurses' Health Study, mais de 74.000 enfermeiras foram acompanhadas por até 8 anos, observando-se que a participação em serviços religiosos pelo menos uma vez por semana comparada com nenhuma frequência foi associada à redução da mortalidade por todas as causas, mortalidade por DCV e por câncer em cerca de 30%.⁹⁴

Por outro lado, em coorte com 2.068 pacientes admitidos por síndrome coronariana aguda, não se observou associação entre conforto pela religião, orações pela própria saúde ou preces feitas por outros, e sobrevida em até 2 anos de seguimento.⁹⁵ Os pacientes que oraram por sua saúde e os que estavam cientes das intercessões feitas por terceiros em intenção à sua saúde experimentaram melhorias na qualidade de vida relacionadas à saúde ao longo do tempo.⁹⁶ No Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA), não foram observados padrões consistentes de associação entre as medidas de religiosidade e presença/extensão de DCV subclínica na avaliação basal ou incidentes dela ao longo de 4 anos.⁹⁷ Com relação à associação entre espiritualidade/religiosidade e fatores de risco CV, os achados são discordantes. No estudo Women's Health Initiative, envolvendo mais de 43.000 mulheres em menopausa, o risco CV mostrou-se maior em pacientes com atividade espiritual privada como orações, leitura da Bíblia e meditação.⁹⁸ No Japão, em coorte com 36.965 indivíduos, os mais religiosos tiveram uma probabilidade significativamente maior de ter hábitos de saúde melhores e menos fatores de risco CV, exceto por uma maior prevalência de sobrepeso/obesidade na linha de base. Religiosidade também esteve associada a hábitos de saúde melhores ao longo do tempo e menor probabilidade de desenvolver diabetes, mas não de desenvolver HA ou dislipidemia.⁹⁹

Mensagens principais

Risco de doença arterial coronariana e aspectos relacionados à espiritualidade/religiosidade

No estudo InterHeart, os fatores de risco psicossociais (estresse e depressão) foram responsáveis por 33% do risco atribuível da população associado a infarto agudo do miocárdio.

Risco de acidente vascular encefálico e aspectos relacionados à espiritualidade/religiosidade

No estudo InterStroke, observou-se que os fatores psicossociais, (estresse e depressão) foram responsáveis por 17% do risco atribuível da população associado ao acidente vascular encefálico.

Aspectos práticos

Embora os resultados não sejam de consenso quanto aos benefícios da espiritualidade/religiosidade sobre a saúde cardiovascular, alguns estudos mostraram redução de eventos cardiovasculares e mortalidade naqueles indivíduos que tiveram práticas relacionadas à espiritualidade/religiosidade.

8. Perspectivas, Lacunas do Conhecimento e Conclusão

Os conceitos envolvendo a medicina baseada em evidências (MBE) têm sido gradativamente aplicados também no domínio da pesquisa em espiritualidade e Doenças Cardiovasculares. As evidências científicas disponíveis podem ser avaliadas como promissoras, havendo ainda necessidade de pesquisas robustas com poder estatístico adequado, envolvendo estudos observacionais e aleatorizados, para que o promissor seja considerado comprovado, por meio de benefícios em desfechos clinicamente relevantes. Dessa maneira, evidências científicas em espiritualidade e medicina cardiovascular poderão influenciar e modificar a prática clínica e o prognóstico dos pacientes.

Nos mais diversos cenários discutidos nesse posicionamento sobre HA e Espiritualidade, foram buscados os dados da literatura disponíveis nessa área do conhecimento que ganham força e robustez. Espiritualidade é uma abordagem que deve ser feita atendendo a critérios bem-definidos de ação entre o profissional da saúde e os pacientes.

Do ponto de vista estrito das condutas definidas pela MBE, não encontraremos estudos com graus de recomendações I e nível de evidência A (condições para as quais há evidências conclusivas e o procedimento é seguro, e útil/eficaz a partir de dados obtidos de múltiplos estudos aleatorizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos aleatorizados). Contudo, não trabalhamos com condições definidas por recomendações III e nível de evidência C (condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial e com dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas).

O importante é a orientação do tema com respaldo científico, objetivando oferecer ao médico a possibilidade de ampliar a sua atuação e, ao paciente, a chance de que possa ter mais do que as indispensáveis e tradicionais abordagens da sua doença, enfermidade e vida.

Assim, é nosso dever oferecer o mais pleno sentido da saúde entendida como bem-estar físico, social, emocional, psíquico e espiritual, com base também nos conhecimentos e práticas desses conceitos sobre espiritualidade, aplicando-os com parcimônia e sensibilidade a quem nos é destinado cuidar.

Referências

1. Lucchese FA, Koenig HG. Religion, spirituality and cardiovascular disease: research, clinical implications, and opportunities in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(1):103-28. doi: 10.5935/1678-9741.20130015.
2. Lindeman M, Blomqvist S, Takada M. Distinguishing spirituality from other constructs: not a matter of well-being but of belief in supernatural spirits. *J Nerv Ment Dis*. 2012;200(2):167-73. doi: 10.1097/NMD.0b013e3182439719.
3. 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;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204.
4. Koenig HG, Pargament KI, Nielsen J. Religious coping and health status in medically ill hospitalized older adults. *J Nerv Ment Dis*. 1998;186(9):513-21. doi: 10.1097/00005053-199809000-00001.

Posicionamento

5. Steinhauser KE, Fitchett G, Handzo GF, Johnson KS, Koenig HG, Pargament KI, et al. State of the Science of Spirituality and Palliative Care Research Part I: definitions, measurement, and outcomes. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54(3):428-40. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.07.028.
6. Borneman T, Ferrell B, Puchalski CM. Evaluation of the FICA tool for spiritual assessment. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(2):163-73. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.12.019.
7. Hummer RA, Ellison CG, Rogers RG, Moulton BE, Romero RR. Religious involvement and adult mortality in the United States: review and perspective. *South Med J.* 2004;97(12):1223-30. doi: 10.1097/01.SMJ.0000146547.03382.94.
8. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology.* 1993;82(2-3):100-21. doi: 10.1159/000175862.
9. Kristeller JL, Rhodes M, Cripe LD, Sheets V. Oncologist Assisted Spiritual Intervention Study (OASIS): patient acceptability and initial evidence of effects. *Int J Psychiatry Med.* 2005;35(4):329-47. doi: 10.2190/8AE4-F01C-60M0-85C8.
10. McCord G, Gilchrist VJ, Grossman SD, King BD, McCormick KE, Oprandi AM, et al. Discussing spirituality with patients: a rational and ethical approach. *Ann Fam Med.* 2004;2(4):356-61. doi: 10.1370/afm.71.
11. Puchalski C, Ferrell B, Virani R, Otis-Green S, Baird P, Bull J, et al. Improving the quality of spiritual care as a dimension of palliative care: the report of the Consensus Conference. *J Palliat Med.* 2009;12(10):885-904. doi: 10.1089/jpm.2009.0142.
12. Koenig HG. Taking a spiritual history. *JAMA.* 2004;291(23):2881-2. doi: 10.1001/jama.291.23.2881.
13. Kliever S. Allowing spirituality into the healing process. *J Fam Pract.* 2004;53(8):616-24.
14. Lucchetti G, Lucchetti AL, Vallada H. Measuring spirituality and religiosity in clinical research: a systematic review of instruments available in the portuguese language. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(2):112-22. doi: 10.1590/s1516-31802013000100022.
15. Silvestri GA, Knittig S, Zoller JS, Nietert PJ. Importance of faith on medical decisions regarding cancer care. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1379-82. doi: 10.1200/JCO.2003.08.036.
16. Balboni TA, Fitchett G, Handzo GF, Johnson KS, Koenig HG, Pargament KI, et al. State of the Science of Spirituality and Palliative Care Research Part II: screening, assessment, and interventions. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54(3):441-53. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.07.029.
17. Fitchett G, Risk JL. Screening for spiritual struggle. *J Pastoral Care Counsel.* 2009;63(1-2):4-12.
18. Steinhauser KE, Voils CI, Clipp EC, Bosworth HB, Christakis NA, Tulskey JA. "Are you at peace?": one item to probe spiritual concerns at the end of life. *Arch Intern Med.* 2006;166(1):101-5. doi: 10.1001/archinte.166.1.101.
19. Mako C, Galek K, Poppito SR. Spiritual pain among patients with advanced cancer in palliative care. *J Palliat Med.* 2006;9(5):1106-13. doi: 10.1089/jpm.2006.9.1106.
20. Berg G. The relationship between spiritual distress, PTSD and depression in Vietnam combat veterans. *J Pastoral Care Counsel.* 2011;65(1-2):6:1-11. doi: 10.1177/154230501106500106.
21. Koenig HG, Büssing A. The Duke University Religion Index (DUREL): a five-item measure for use in epidemiological studies. *Religions.* 2010;1(1):78-85. doi: 10.3390/rel1010078.
22. Taunay TCE, Gondim FAA, Macêdo DS, Moreira-Almeida A, Gurgel LA, Andrade LMS, et al. Validação da versão brasileira da escala de religiosidade de Duke (DUREL). *Rev Psiquiatr Clin* 2012;39(4):130-5. doi: 10.1590/S0101-60832012000400003.
23. Puchalski C, Romer AL. Taking a spiritual history allows clinicians to understand patients more fully. *J Palliat Med.* 2000;3(1):129-37. doi: 10.1089/jpm.2000.3.129.
24. Neely D, Minford E. FAITH: spiritual history-taking made easy. *Clin Teach.* 2009;6(3):181-5.
25. Maugans TA. The spiritual history. *Arch Fam Med.* 1996;5:11-16.
26. Anandarajah G, Hight E. Spirituality and medical practice: using the HOPE questions as a practical tool for spiritual assessment. *American family physician.* 2001;63(1):81-9. doi: 10.1111/j.1743-498X.2009.00317.x
27. Lucchetti G, Granero AL, Bassi RM, Latorraca R, Nacif SAP. Espiritualidade na prática clínica: o que o clínico deve saber? *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(2):154-8.
28. Lucchetti G, Bassi RM, Lucchetti ALG. Taking spiritual history in clinical practice: a systematic review of instruments. *Explore.* 2013;9(3):159-70. doi: 10.1016/j.explore.2013.02.004.
29. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.2020123.
30. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, Victor RG, editors. *Kaplan's clinical hypertension.* 11th. New York: Wolters Kluwer; 2015. p. 40-115.
31. Koenig HG. Religion, spirituality, and health: the research and clinical implications. *ISRN Psychiatry.* 2012;2012:278730. doi: 10.5402/2012/278730.
32. Mishra SK, Togneri E, Tripathi B, Trikamji B. Spirituality and Religiosity and Its Role in Health and Diseases. *J Relig Health.* 2017;56(4):1282-1301. doi: 10.1007/s10943-015-0100-z.
33. Cozier YC, Yu J, Wise LA, VanderWeele TJ, Balboni TA, Argentieri MA, et al. Religious and spiritual coping and risk of incident hypertension in the Black Women's Health Study. *Ann Behav Med.* 2018;52(12):989-98. doi: 10.1093/abm/kay001.
34. Ferraro KF, Kim S. Health benefits of religion among black and white older adults? Race, religiosity, and C-reactive protein. *Soc Sci Med.* 2014;120:92-9. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.08.030.
35. Shattuck EC, Muehlenbein MP. Religiosity/Spirituality and physiological markers of Health. *J Relig Health.* 2020;59(2):1035-54. doi: 10.1007/s10943-018-0663-6.
36. Lucchetti G, Granero AL, Nobre F, Avezum A Jr. Influência da religiosidade e espiritualidade na hipertensão arterial sistêmica. *Rev Bras Hipertens.* 2010;17(3):186-8.
37. Buck AC, Williams DR, Musick MA, Sternthal MJ. An examination of the relationship between multiple dimensions of religiosity, blood pressure, and hypertension. *Soc Sci Med.* 2009;68(2):314-22. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.10.010.
38. Fitchett G, Powell LH. Daily spiritual experiences, systolic blood pressure, and hypertension among midlife women in SWAN. *Ann Behav Med.* 2009;37(3):257-67. doi: 10.1007/s12160-009-9110-y.
39. Koenig HG, George LK, Hays JC, Larson DB, Cohen HJ, Blazer DG. The relationship between religious activities and blood pressure in older adults. *Int J Psychiatry Med.* 1998;28(2):189-213. doi: 10.2190/75JM-J234-5JKN-4DQD.
40. Silva LB, Silva SS, Marcílio AG, Pierin AM. Prevalence of arterial hypertension among Seventh-Day Adventists of the São Paulo state capital and inner area. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):329-37. doi: 10.1590/s0066-782x2012005000026.
41. Holt-Lunstad J, Steffen PR, Sandberg J, Jensen B. Understanding the connection between spiritual well-being and physical health: an examination of ambulatory blood pressure, inflammation, blood lipids and fasting glucose. *J Behav Med.* 2011;34(6):477-88. doi: 10.1007/s10865-011-9343-7.

42. Gillum RF, Ingram DD. Frequency of attendance at religious services, hypertension, and blood pressure: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med*. 2006;68(3):382-5. doi: 10.1097/01.psy.0000221253.90559.dd.
43. Bell CN, Bowie JV, Thorpe RJ Jr. The interrelationship between hypertension and blood pressure, attendance at religious services, and race/ethnicity. *J Relig Health*. 2012;51(2):310-22. doi: 10.1007/s10943-010-9346-7.
44. Meng Q, Xu Y, Shi R, Zhang X, Wang S, Liu K, et al. Effect of religion on hypertension in adult Buddhists and residents in China: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2018;8(1):8203. doi: 10.1038/s41598-018-26638-4.
45. Timio M, Lippi G, Venanzi S, Gentili S, Quintaliani G, Verdura C, et al. Blood pressure trend and cardiovascular events in nuns in a secluded order: a 30-year follow-up study. *Blood Press*. 1997;6(2):81-7. doi: 10.3109/08037059709061804.
46. Sethness R, Rauschhuber M, Etnyre A, Gilliland I, Lowry J, Jones ME. Cardiac health: relationships among hostility, spirituality, and health risk. *J Nurs Care Qual*. 2005;20(1):81-9. doi: 10.1097/00001786-200501000-00013.
47. Charlemagne-Badal SJ, Lee JW. Intrinsic religiosity and hypertension among older North American Seventh-Day Adventists. *J Relig Health*. 2016;55(2):695-708. doi: 10.1007/s10943-015-0102-x.
48. Spence ND, Farvid MS, Warner ET, VanderWeele TJ, Tworoger SS, Argentieri MA, et al. Religious service attendance, religious coping, and risk of hypertension in women participating in the Nurses' Health Study II. *Am J Epidemiol*. 2020;189(3):193-203. doi: 10.1093/aje/kwz222.
49. Steptoe A. Psychosocial factors in the development of hypertension. *Ann Med*. 2000;32(5):371-5. doi: 10.3109/0785389000899594.
50. Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, Ogedegbe G, Schoenthaler A. Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(10):483. doi: 10.1007/s11906-014-0483-3.
51. Casagrande M, Favieri F, Guarino A, Di Pace E, Langher V, Germandò G, et al. The Night effect of anger: relationship with nocturnal blood pressure dipping. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2705. doi: 10.3390/ijerph17082705.
52. Vögele C, Steptoe A. Anger inhibition and family history as modulators of cardiovascular responses to mental stress in adolescent boys. *J Psychosom Res*. 1993;37(5):503-14. doi: 10.1016/0022-3999(93)90006-2.
53. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, Karasek PA, Schluskel Y, Devereux RB, et al. The relationship between 'job strain' workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. Results of a case-control study. *JAMA* 1990; 263(14):1929-35. doi: 10.1001/jama.1990.03440140055031.
54. Spruill TM. Chronic psychosocial stress and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(1):10-6. doi: 10.1007/s11906-009-0084-8.
55. Wiernik E, Nabi H, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, et al. Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study. *J Hypertens*. 2014;32(10):1979-86. doi: 10.1097/HJH.0000000000000288.
56. Cozier Y, Palmer JR, Horton NJ, Fredman L, Wise LA, Rosenberg L. Racial discrimination and the incidence of hypertension in US black women. *Ann Epidemiol*. 2006;16(9):681-7. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.11.008.
57. Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O, et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J Hum Hypertens*. 2009;23(1):12-9. doi: 10.1038/jhh.2008.74.
58. Gasperin D, Netuveli G, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. *Cad Saude Publica*. 2009;25(4):715-26. doi: 10.1590/s0102-311x2009000400002.
59. Nabi H, Chastang JF, Lefèvre T, Dugravot A, Melchior M, Marmot MG, et al. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension*. 2011;57(4):710-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164061.
60. Gangwisch JE, Malaspina D, Posner K, Babiss LA, Heymsfield SB, Turner JB, et al. Insomnia and sleep duration as mediators of the relationship between depression and hypertension incidence. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):62-9. doi: 10.1038/ajh.2009.202.
61. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012;60(4):929-35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193268.
62. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: Erratum. *J Hypertens*. 2019;37(2):456. doi: 10.1097/HJH.0000000000002026.
63. VanderWeele TJ, Balboni TA, Koh HK. Health and spirituality. *JAMA*. 2017;318(6):519-20. doi: 10.1001/jama.2017.8136.
64. Badanta-Romero B, Diego-Cordero R, Rivilla-García E. Influence of religious and spiritual elements on adherence to pharmacological treatment. *J Relig Health*. 2018;57(5):1905-17. doi: 10.1007/s10943-018-0606-2.
65. Kretchy IA, Owusu-Daaku FT, Danquah SA. Mental health in hypertension: assessing symptoms of anxiety, depression and stress on anti-hypertensive medication adherence. *Int J Ment Health Syst*. 2014;8:25. doi: 10.1186/1752-4458-8-25.
66. Mishra, SK, Togneri E, Tripathi B, Trikamji B. Spirituality and religiosity and its role in health and diseases. *J Relig Health*. 2017; 56:1282-1301.
67. Abel WM, Greer DB. Spiritual/Religious beliefs & medication adherence in black women with hypertension. *J Christ Nurs*. 2017;34(3):164-9. doi: 10.1097/CNJ.0000000000000333.
68. Naewbood S, Sorajjakool S, Triamchaisri SK. The role of religion in relation to blood pressure control among a Southern California Thai population with hypertension. *J Relig Health*. 2012;51(1):187-97. doi: 10.1007/s10943-010-9341-z.
69. Lewis LM, Ogedegbe G. Understanding the nature and role of spirituality in relation to medication adherence: a proposed conceptual model. *Holist Nurs Pract*. 2008;22(5):261-7. doi: 10.1097/01.HNP.00000334919.39057.14.
70. Silva CF, Borges RF, Avelino CCV, Miarelli AVTC, Vieira GIA, Goyatá SLT. Spirituality and religiosity in patients with systemic arterial hypertension. *Rev Bioet*. 2016;24(2):332-343. doi: 10.1590/1983-80422016242134.
71. Marchiori MFR, Kozasa EH, Miranda RD, Andrade ALM, Perrotti TC, Leite JR. Decrease in blood pressure and improved psychological aspects through meditation training in hypertensive older adults: a randomized control study. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(10):1158-64. doi: 10.1111/ggi.12414.
72. Levine GN, Lange RA, Bairey-Merz CN, Davidson RJ, Jamerson K, Mehta PK, et al. Meditation and cardiovascular risk reduction: a scientific statement from the American Heart Association. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e002218. doi: 10.1161/JAHA.117.002218.
73. Ooi SL, Giovino M, Pak SC. Transcendental meditation for lowering blood pressure: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Complement Ther Med*. 2017;34:26-34. doi: 10.1016/j.ctim.2017.07.008.
74. Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Blood pressure response to transcendental meditation: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008;21(3):310-6. doi: 10.1038/ajh.2007.65.
75. Schneider RH, Grim CE, Rainforth MV, Kotchen T, Nidich SI, Gaylord-King C, et al. Stress reduction in the secondary prevention of cardiovascular disease: randomized, controlled trial of transcendental meditation and health education in blacks. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):750-8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967406.
76. Hagins M, States R, Selfe T, Innes K. Effectiveness of yoga for hypertension: systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:649836. doi: 10.1155/2013/649836.
77. Koenig HG, King DE, Carson VB. Handbook of religion and health. 2nd ed. London: Oxford University Press; 2012.

Posicionamento

78. Sanchez SA, Chung C, Mejia A, Ramirez FE, Shavlik GW, Bivens RL, et al. Multiple lifestyle interventions reverses hypertension. *Cogent Med.* 2019; 6(1):1-13. doi: 10.1080/2331205X.2019.1636534.
79. Albargawi M, Snethen J, Al Gannass A, Kelber S. Relationship between person's health beliefs and diabetes self-care management regimen. *J Vasc Nurs.* 2017;35(4):187-92. doi: 10.1016/j.jvn.2017.07.002.
80. Black G, Davis BA, Heathcotte K, Mitchell N, Sanderson C. The relationship between spirituality and compliance in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2006;21(3):128-33. doi: 10.1111/j.0889-7204.2006.04804.x.
81. Alvarez JS, Goldraich LA, Nunes AH, Zandavalli MC, Zandavalli RB, Belli KC, et al. Association between spirituality and adherence to management in outpatients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(6):491-501. doi: 10.5935/abc.20160076.
82. Saffari M, Lin CY, Chen H, Pakpour AH. The role of religious coping and social support on medication adherence and quality of life among the elderly with type 2 diabetes. *Qual Life Res.* 2019;28(8):2183-93. doi: 10.1007/s11136-019-02183-z.
83. Lewis LM. Medication adherence and spiritual perspectives among african american older women with hypertension. A qualitative study. *J Gerontol Nurs.* 2011;37(6):34-41. doi: 10.3928/00989134-20100201-02.
84. Abel WM, Joyner JS, Cornelius JB, Greer DB. Self-care management strategies used by black women who self-report consistent adherence to antihypertensive medication. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1401-12. doi: 10.2147/PPA.S138162.
85. Kretchy I, Owusu-Daaku F, Danquah S. Spiritual and religious beliefs: do they matter in the medication adherence behaviour of hypertensive patients? *Biopsychosoc Med.* 2013;7(1):15. doi: 10.1186/1751-0759-7-15.
86. Abel WM, Efrid JT. The association between trust in health care providers and medication adherence among black women with hypertension. *Front Public Health.* 2013;1:66. doi: 10.3389/fpubh.2013.00066.
87. Shahin W, Kennedy GA, Stupans I. The impact of personal and cultural beliefs on medication adherence of patients with chronic illnesses: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:1019-35. doi: 10.2147/PPA.S212046.
88. Lapane KL, Lasater TM, Allan C, Carleton RA. Religion and cardiovascular disease risk. *J Rel Health.* 1997;36:155-64. doi: 10.1023/A:1027444621177.
89. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
90. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
91. McCullough ME, Hoyt WT, Larson DB, Koenig HG, Thoresen C. Religious involvement and mortality: a meta-analytic review. *Health Psychol.* 2000;19(3):211-22. doi: 10.1037//0278-6133.19.3.211.
92. Chida Y, Steptoe A, Powell LH. Religiosity/spirituality and mortality. A systematic quantitative review. *Psychother Psychosom.* 2009;78(2):81-90. doi: 10.1159/000190791.
93. VanderWeele TJ, Yu J, Cozier YC, Wise L, Argentieri MA, Rosenberg L, et al. Attendance at religious services, prayer, religious coping, and religious/spiritual identity as predictors of all-cause mortality in the black women's health study. *Am J Epidemiol.* 2017;185(7):515-22. doi: 10.1093/aje/kww179.
94. Li S, Stampfer MJ, Williams DR, VanderWeele TJ. Association of religious service attendance with mortality among women. *JAMA Intern Med.* 2016;176(6):777-85. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1615.
95. Abu HO, Lapane KL, Waring ME, Ulbricht CM, Devereaux RS, McManus DD, et al. Religious practices and long-term survival after hospital discharge for an acute coronary syndrome. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223442. doi: 10.1371/journal.pone.0223442.
96. Abu HO, McManus DD, Lessard DM, Kiefe CI, Goldberg RJ. Religious practices and changes in health-related quality of life after hospital discharge for an acute coronary syndrome. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):149. doi: 10.1186/s12955-019-1218-6.
97. Feinstein M, Liu K, Ning H, Fitchett G, Lloyd-Jones DM. Burden of cardiovascular risk factors, subclinical atherosclerosis, and incident cardiovascular events across dimensions of religiosity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2010;121(5):659-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.879973.
98. Salmoirago-Blotcher E, Fitchett G, Hovey KM, Schnall E, Thomson C, Andrews CA, et al. Frequency of private spiritual activity and cardiovascular risk in postmenopausal women: the women's health initiative. *Ann Epidemiol.* 2013;23(5):239-45. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.03.002.
99. Kobayashi D, Shimbo T, Takahashi O, Davis RB, Wee CC. The relationship between religiosity and cardiovascular risk factors in Japan: a large-scale cohort study. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(7):553-62. doi: 10.1016/j.jash.2015.04.003.



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