

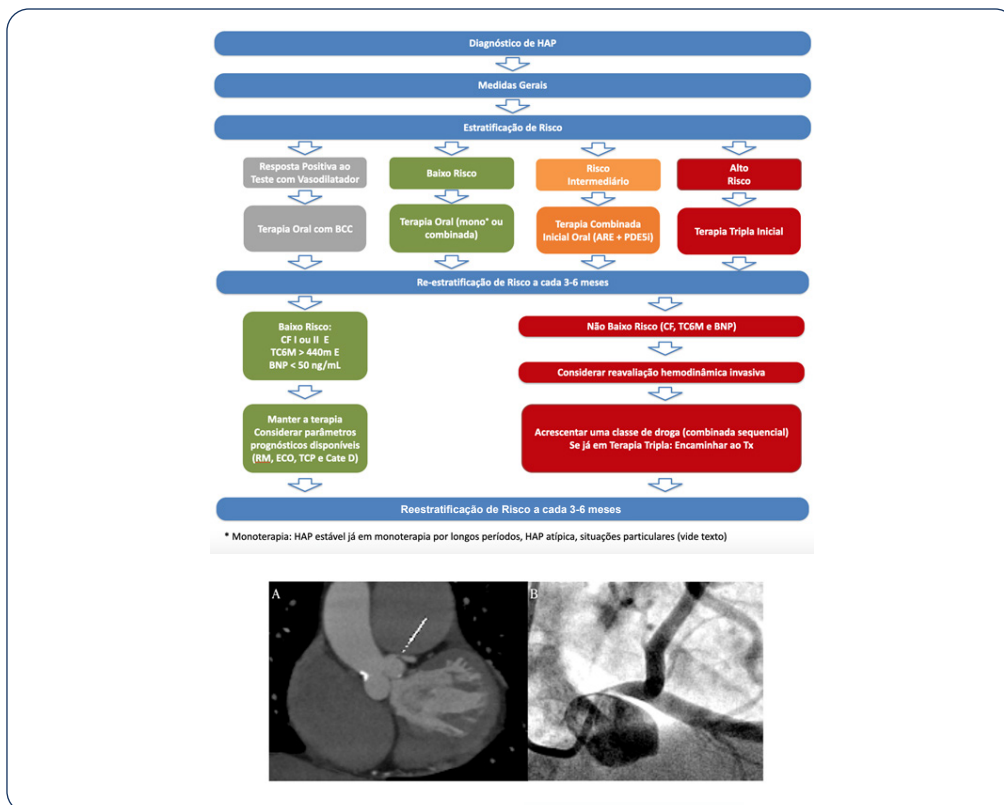


Figura 2 e 3 das Páginas 754 e 759.

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

Escore de risco clínico para insuficiência cardíaca

H. pylori e hipertensão: metanálise

Correlação entre fração de ejeção e prognóstico

Implante de stent na tetralogia de fallot

Um estudo coorte do impacto de AUS no risco de DCV

Insuficiência Cardíaca e Repolarização Ventricular

RMC e ECHO para VD e IP

Obesidade e risco coronariano no ELSA-Brasil

L-Carnitina e Saúde do Músculo Cardíaco

Sinais Eletrocardiográficos da COVID-19

Sumário - Contents

Editorial

Uma Nova Área Promissora

A Thriving New Field

Juan Carlos Plana

.....página 614

Artigo Original - Original Article

Escore de Risco Clínico Simples para Prever a Mortalidade Pós-Alta Hospitalar em Pacientes Chineses Hospitalizados por Insuficiência Cardíaca

A Simple Clinical Risk Score to Predict Post-Discharge Mortality in Chinese Patients Hospitalized with Heart Failure

Lei Wang, Li-Qin Wang, Mo-Li Gu, Liang Li, Chen Wang, Yun-Feng Xia

.....página 615

Minieditorial - Short Editorial

Modelos Preditivos para Aprimorar nosso Conhecimento: É Necessário?

Predictive Models to Enhance our Knowledge: Is It Necessary?

Marcia M. Noya-Rabelo, Diogo Freitas Cardoso de Azevedo, Olga Ferreira de Souza

.....página 624

Artigo Original - Original Article

Associação entre Infecção por *Helicobacter Pylori* e Hipertensão Arterial Sistêmica: Metanálise

Association between Helicobacter Pylori Infection and Systemic Arterial Hypertension: A Meta-Analysis

Mengyun Huang, Lijun Zhu, Yuelong Jin, Zhengmei Fang, Yan Chen, Yingshui Yao

.....página 626

Minieditorial - Short Editorial

Helicobacter Pylori e Pressão Alta

Helicobacter Pylori and High Blood Pressure

Andre Rodrigues Durães

.....página 637

Artigo Original - Original Article

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Aumentada, Diminuída ou Estável ao Longo do Tempo em uma Série de 626 Pacientes com Insuficiência Cardíaca que Receberam Tratamento Médico

Increased, Decreased, or Stable Left Ventricle Ejection Fraction over Time in a Series of 626 Heart Failure Patients Receiving Medical Treatment

Meng-Meng Han, Wen-Shu Zhao, Xiao-Rong Xu, Xin Wang, Kui-Bao Li, Cai-Jing Dang, Juan Zhang, Jia-Mei Liu, Mu-Lei Chen, Xin-Chun Yang, Lin Xu, Hua Wang

.....página 639

Artigo Original - Original Article

Modulação Autonômica Cardíaca é Fator Chave para Pressão Alta em Adolescentes

Cardiac Autonomic Modulation is a Key Factor for High Blood Pressure in Adolescents

Sara Raquel Dutra Macêdo, Antonio Carlos Silva-Filho, Adeilson Serra Mendes Vieira, Nivaldo de Jesus Soares Junior, Carlos José Dias, Carlos Alberto Alves Dias Filho, Antonio Woodson Maciel, Luís Gustavo Dias Rabelo, Flavio Oliveira Pires, Rachel Melo Ribeiro, Bruno Rodrigues, Cristiano Teixeira Mostarda

.....página 648

Minieditorial - Short Editorial

Pré-Hipertensão Em Adolescentes: Um Novo Velho Problema

Pre-Hypertension in Adolescents: A New Old Issue

Katya Rigatto

.....página 655

Artigo Original - Original Article

Intervenção Paliativa Endovascular no Lactente com Tetralogia de Fallot: Uma Série de Casos

Palliative Endovascular Intervention in Infants with Tetralogy of Fallot: A Case Series

Kerli Dreier Kupas, Isabela Oldoni, Juliano Mendes Souza

.....página 657

Minieditorial - Short Editorial

Paliação Transcateter para Tetralogia de Fallot

Transcatheter Palliation for Tetralogy of Fallot

Francisco Chamié

.....página 664

Artigo Original - Original Article

Impacto da Concentração de Ácido Úrico Sérico no Risco de Doença Cardiovascular: Um Estudo Coorte Realizado no Norte da China

Impact of Serum Uric Acid Concentration on the Risk of Cardiovascular Disease: A Cohort Study Conducted in Northern China

Qian Nie, Xuemei Zhang, Zhihua Hao, Liqin Wang, Huanxin Liu, Chenghao Liu, Zhongli Wang, Guangyao Song

.....página 666

Minieditorial - Short Editorial

Como Podemos Modular Favoravelmente o Ácido Úrico Sérico?

How Can We Favorably Modulate Serum Uric Acid?

Luiza Antoniazzi e Laís Ferreira Dias

.....página 676

Artigo Original - Original Article

Relação entre o Realce Tardio pelo Gadolínio e os Parâmetros de Repolarização Ventricular em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

Relationship between Late Gadolinium Enhancement and Ventricular Repolarization Parameters in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction

Ali Riza Demir, Omer Celik, Songül Ustündağ, Begum Uygur, Mustafa Umut Somuncu, Emre Yilmaz, Yalcin Avci, Gokhan Demirci, Serkan Kahraman, Mehmet Erturk

.....página 678

Minieditorial - Short Editorial

Cicatriz Miocárdica e Repolarização Ventricular no Eletrocardiograma: Insights a Partir da Ressonância Magnética Cardíaca

Myocardial Scar and Ventricular Repolarization on the electrocardiogram: Insights from Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Luciano C. Amado

.....página 688

Artigo Original - Original Article

Podemos Acreditar no Ecocardiograma de Rotina para Avaliar o Ventrículo Direito e a Insuficiência Pulmonar? Um Estudo Comparativo com Ressonância Magnética Cardíaca

Can we Trust in Routine Echocardiography to Assess the Right Ventricle and Pulmonary Insufficiency? A Comparative Study with Cardiac Magnetic Resonance

Manuela Baima Cabral, Marcelo Felipe Kozak, Jorge Yussef Afiune

.....página 690

Minieditorial - Short Editorial

O Desafio da Ecocardiografia na Avaliação Acurada do Ventrículo Direito e Insuficiência Pulmonar

The Challenge of Echocardiography in the Accurate Assessment of the Right Ventricle and Pulmonary Insufficiency

Claudia R. Pinheiro de Castro Grau

.....página 699

Artigo Original - Original Article

Desempenho Individual e Combinado de Indicadores de Obesidade Geral e Central para Estimar Risco Coronariano em Participantes do ELSA-Brasil

Individual and Combined Performance of Indicators of Overall and Central Obesity to Estimate Coronary Risk in ELSA-Brasil Participants

Rogério Tosta de Almeida, Sheila Maria Alvim Matos, Estela M. L. Aquino

.....página 701

Minieditorial - Short Editorial

Estratégia Chave para Prever Doenças Cardiovasculares: Uma Combinação de Índices Antropométricos

A Key Strategy to Predict Cardiovascular Diseases: A Combination of Anthropometric Indices

José Bruno Nunes Ferreira Silva

..... página 713

Artigo Original - Original Article

Novo Efeito Cardioprotetor da L-Carnitina em Camundongos Obesos Diabéticos: Regulação da Expressão de Quemerina e CMKLRI no Coração e Tecidos Adiposos

Novel Cardioprotective Effect of L-Carnitine on Obese Diabetic Mice: Regulation of Chemerin and CMKLRI Expression in Heart and Adipose Tissues

Rezvan Amiri, Mohammad Reza Tabandeh, Seyed Ahmad Hosseini

..... página 715

Minieditorial - Short Editorial

Suplementação de L-Carnitina no Coração Diabético

L-Carnitine Supplementation in the Diabetic Heart

Filipe Welson Leal Pereira e Sergio Alberto Rupp de Paiva

..... página 726

Artigo Original - Original Article

Relação entre os Sinais de Strain do Ventrículo Direito no Eletrocardiograma e Níveis de Biomarcadores Associados à Gravidade da Pneumonia por COVID-19

Relationship between Right Ventricular Strain Signs in Electrocardiography and Levels of Biomarkers Associated with COVID-19 Pneumonia Severity

Veli Polat, Evin Bozcali, Kadriye Kart Yasar, Hayat Kumbasar Karaosmanoglu, Ibrahim Faruk Akturk

..... página 728

Artigo Original - Original Article

Atorvastatina Atenua o Remodelamento Vascular em Camundongos com Síndrome Metabólica

Atorvastatin Attenuates Vascular Remodeling in Mice with Metabolic Syndrome

Karine Ferreira da Silva Carvalho, Amanda Araújo Marques Ferreira, Nayara Carvalho Barbosa, Juliano Vilela Alves, Rafael Menezes da Costa

..... página 737

Minieditorial - Short Editorial

Efeitos Anti-inflamatórios da Terapia com Atorvastatina na Síndrome Metabólica

Anti-Inflammatory Effects of Atorvastatin Therapy in Metabolic Syndrome

Silvio A. Oliveira-Junior, Marianna R. Carvalho, Maria Lua M. Mendonça, Paula F. Martinez

..... página 748

Artigo de Revisão - Review Article

Atualização no Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar

Update on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Caio J. Fernandes, Daniela Calderaro, Ana Paula Luppino Assad, William Salibe-Filho, Luciana Tamie Kato-Morinaga, Susana Hoette, Bruna Piloto, Marcela Araújo Castro, Roberta Pontes Lisboa, Taysa Antonia Felix da Silva, Murillo de Araújo Martins, Jose L. Alves-Jr, Carlos Jardim, Mario Terra-Filho, Rogerio de Souza

.....página 750

Carta Científica - Research Letter

Impacto da Pandemia por COVID-19 nos Procedimentos Cirúrgicos de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis em um Centro de Referência Terciário

Impact of the COVID-19 Pandemic on Cardiac Implantable Electronic Devices Procedures in a Tertiary Referral Center

Roberto Costa, Katia Regina da Silva, Sarah Caroline Martins Saucedo, Laís Arruda Silva, Elizabeth Sartori Crevelari, Wagner Tadeu Jurevicius Nascimento, Thiago Gonçalves Silveira, Alfredo Fiorelli, Martino Martinelli Filho, Fabio Biscegli Jatene

.....página 765

Carta Científica - Research Letter

Cardiomiopatia Chagásica Na Amazônia Brasileira: Baixa Prevalência Ou Subdiagnóstico?

Chagas Cardiomyopathy in the Brazilian Amazon Region: Low Prevalence or Underdiagnosis?

Jessica Vanina Ortiz, Katia do Nascimento Couceiro, Susan Smith Doria, Débora Raysa Teixeira de Sousa, Henrique Manuel Condinho da Silveira, Norival Kesper Junior, Maria das Graças Vale Barbosa Guerra, Jorge Augusto de Oliveira Guerra, João Marcos Bemfica Barbosa-Ferreira

.....página 770

Carta Científica - Research Letter

Endocardite Infecciosa em Idosos: Características Distintas

Infective Endocarditis in the Elderly: Distinct Characteristics

Luiz Henrique Braga Lemos, Leonardo Ribeiro da Silva, Marcelo Goulart Correa, Wilma Golebiovski, Clara Weksler, Rafael Quaresma Garrido, Giovanna Ferraiuoli Barbosa, Cristiane da Cruz Lamas

.....página 775

Atualização - Update

Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021

Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia – 2021

Maria Cristina de Oliveira Izar, Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez, Adriana Bertolami, Raul Dias dos Santos Filho, Ana Maria Lottenberg, Marcelo Heitor Vieira Assad, José Francisco Kerr Saraiva, Ana Paula M. Chacra, Tania L. R. Martinez, Luciana Ribeiro Bahia, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Andre Arpad Faludi, Andrei C. Sposito, Antônio Carlos Palandri Chagas, Cinthia Elim Jannes, Cristiane Kovacs Amaral, Daniel Branco de Araújo, Dennys Esper Cintra, Elaine dos Reis Coutinho, Fernando Cesena, Hermes Toros Xavier, Isabela Cardoso Pimentel Mota, Isabela de Carlos Back Giuliano, José Rocha Faria Neto, Juliana Tieko Kato, Marcelo Chiara Bertolami, Marcio Hiroshi Miname, Maria Helane Costa Gurgel Castelo, Maria Sílvia Ferrari Lavrador, Roberta Marcondes Machado, Patrícia Guedes de Souza, Renato Jorge Alves, Valeria Arruda Machado, Wilson Salgado Filho

.....página 782

Posicionamento - Statement

Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021

Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology – 2021

Marcelo Dantas Tavares de Melo, Marcelo Goulart Paiva, Maria Verônica Câmara Santos, Carlos Eduardo Rochitte, Valéria de Melo Moreira, Mohamed Hassan Saleh, Simone Cristina Soares Brandão, Claudia Cosentino Gallafrio, Daniel Goldwasser, Eliza de Almeida Gripp, Rafael Bonafim Piveta, Tonnison Oliveira Silva, Thais Harada Campos Espirito Santo, Waldinai Pereira Ferreira, Vera Maria Cury Salemi, Sanderson A. Cauduro, Silvio Henrique Barberato, Heloísa M. Christovam Lopes, José Luiz Barros Pena, Heron Rhydan Saad Rached, Marcelo Haertel Miglioranza, Aurélio Carvalho Pinheiro, Bárbara Athayde Linhares Martins Vrandecic, Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz, César Higa Nomura, Fernanda Mello Erthal Cerbino, Isabela Bispo Santos da Silva Costa, Otavio Rizzi Coelho-Filho, Adriano Camargo de Castro Carneiro, Ursula Maria Moreira Costa Burgos, Juliano Lara Fernandes, Marly Uellendahl, Eveline Barros Calado, Tiago Senra, Bruna Leal Assunção, Claudia Maria Vilas Freire, Cristiane Nunes Martins, Karen Saori Shiraishi Sawamura, Márcio Miranda Brito, Maria Fernanda Silva Jardim, Renata Junqueira Moll Bernardes, Tereza Cristina Diógenes, Lucas de Oliveira Vieira, Claudio Tinoco Mesquita, Rafael Willain Lopes, Elry Medeiros Vieira Segundo Neto, Letícia Rigo, Valeska Leite Siqueira Marin, Marcelo José Santos, Gabriel Blacher Grossman, Priscila Cestari Quagliato, Monica Luiza de Alcantara, José Aldo Ribeiro Teodoro, Ana Cristina Lopes Albricker, Fanilda Souto Barros, Salomon Israel do Amaral, Carmen Lúcia Lascasas Porto, Marcio Vinícius Lins Barros, Simone Nascimento dos Santos, Armando Luís Cantisano, Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco, José Eduardo Martins Barbosa, Orlando Carlos Glória Veloso, Salvador Spina, Ricardo Pignatelli, Ludhmilla Abrahão Hajjar, Roberto Kalil Filho, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Marcelo Luiz Campos Vieira

.....página 845

Errata - Erratum

.....página 910



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

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/GECCN – 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/GECCRA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 117, Nº 4, Outubro 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 - Setor Científico

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Setor de Comunicação e Eventos

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.

Uma Nova Área Promissora

A Thriving New Field

Juan Carlos Plana¹

Baylor College of Medicine, Texas Heart Institute,¹ Houston - Estados Unidos da América

O termo “cardio-oncologia” foi criado há aproximadamente 15 anos. Eu me recordo dos primórdios: última sessão do último dia de encontros científicos locais e internacionais de cardiologia, com a presença principalmente de amigos próximos. Grandes avanços na área de cardio-oncologia ocorreram desde então, com a formação de grupos de interesse e conselhos em nossas sociedades, e desenvolvimento de diretrizes científicas nos guiando na avaliação e no tratamento desses pacientes com condições tão complexas.^{1,2} Assim, é com enorme interesse que recebemos o “Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia - 2021”, um documento abrangente, muito bem escrito, e prático que servirá como um recurso precioso para profissionais de imagem no Brasil e em todo o mundo.

Sinto muito orgulho do que alcançamos até o momento, mas é inevitável pensar no que ainda precisa ser feito nos próximos quinze anos na área de imagem em cardio-oncologia.

A ecocardiografia é e continuará sendo o carro-chefe nesta área. No entanto, ainda existem discordâncias entre oncologistas e cardio-oncologistas sobre o valor de técnicas avançadas como a ecocardiografia 3D e técnica de *strain*. Qual é o problema? Na área de imagem, não estamos acostumados a testar nossas modalidades de imagens quanto ao impacto sobre desfechos duros. Por outro lado, os oncologistas estão acostumados a grandes ensaios clínicos de alta qualidade para testar suas intervenções. Eles esperam que alcancemos os mesmos padrões. Um passo nessa direção foi dado por investigadores do estudo SUCCOUR, em que pacientes foram separados aleatoriamente para realizarem ecocardiografia 3D ou com *strain* para avaliação

de insuficiência cardíaca estágio B. Apesar de os autores não terem observado diferenças estatisticamente diferentes no desfecho primário de mudança na ejeção de fração do ventrículo esquerdo (FEVE) entre os dois métodos, um menor número de pacientes preencheram os critérios de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer durante o acompanhamento no grupo de pacientes com terapia guiada pelo *strain* longitudinal global (SLG). Ainda, a FEVE em um ano foi maior nesse grupo em comparação ao grupo com terapia guiada pela FEVE.³

Em relação a outros métodos, vejo um grande futuro para a área de imagens paramétricas na ressonância magnética cardíaca. Quando se detecta disfunção cardíaca, não está claro qual o mecanismo fisiopatológico que levou a essa condição; a presença de edema ou fibrose pode direcionar a duração do tratamento desses pacientes.

A tomografia computadorizada cardíaca continuará sendo muito útil na avaliação de doença cardíaca estrutural, especialmente doença cardíaca induzida por radiação.

Talvez a modalidade de imagem que parece ser menos promissora é a cardiologia nuclear, devido a altas doses de radiação administradas, e o fato de a técnica não oferecer nada que os demais métodos que não utilizam radiação já oferecem.

Possivelmente, a principal pergunta é: que desfechos oncologistas e médicos especialistas em insuficiência cardíaca esperam das técnicas de imagens para incorporá-las nas suas condutas diárias – é mortalidade ou internações por insuficiência cardíaca? Será necessário um acompanhamento em longo prazo de um grande número de pacientes. Eles ficarão satisfeitos com o impacto dessas técnicas sobre o VO2 máximo ou questionários de qualidade de vida? E quanto aos biomarcadores?

Antecipo que os próximos 15 anos serão dedicados à geração de desfechos para as nossas modalidades de imagens. Nós trabalharemos próximos a nossos oncologistas e médicos da insuficiência cardíaca para lhes fornecer o nível de evidência que buscam, levando o campo da Cardio-Oncologia a um novo patamar.

Palavras-chave

Ecocardiografia; Insuficiência Cardíaca; Oncologistas.

Correspondência: Juan Plana Gomez •

One Baylor Plaza Houston TX, 77030, Houston – Estados Unidos da América
E-mail: Juan.PlanaGomez@bcm.edu

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210764>

Referências

1. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients During and After Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
2. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
3. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.



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

Escore de Risco Clínico Simples para Prever a Mortalidade Pós-Alta Hospitalar em Pacientes Chineses Hospitalizados por Insuficiência Cardíaca

A Simple Clinical Risk Score to Predict Post-Discharge Mortality in Chinese Patients Hospitalized with Heart Failure

Lei Wang,^{1*} Li-Qin Wang,^{2*} Mo-Li Gu,¹ Liang Li,¹ Chen Wang,¹ Yun-Feng Xia¹

Departamento de Medicina Geriátrica, the Fourth Medical Center, Chinese PLA General Hospital,¹ Beijing - China

Departamento de Enfermagem, the Eighth Medical Center, Chinese PLA General Hospital,² Beijing - China

*Os autores contribuíram igualmente para esse artigo

Resumo

Fundamento: Doenças cardiovasculares são a principal causa de morte na China. Entretanto, os esforços atuais para se identificar os fatores de risco de morte em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca (IC) estão direcionados principalmente para a mortalidade durante a internação e a mortalidade após 30 dias nos Estados Unidos. Dessa forma, é necessário um modelo semelhante ao modelo utilizado para prever o risco considerado para procedimentos cirúrgicos cardiovasculares em pacientes para avaliar o risco de pacientes internados com diagnóstico de IC.

Objetivo: Identificar variáveis que podem prever a mortalidade por IC um ano após a alta hospitalar, e desenvolver um escore de risco para avaliar o risco de morte no período de um ano.

Métodos: No presente estudo, 1.742 pacientes chineses com IC foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo de amostra de derivação e um grupo de amostra de teste. O método de simulação Monte Carlo via Cadeias de Markov foi usado para identificar variáveis que podem prever a mortalidade um ano após a alta hospitalar. Variáveis com uma frequência >1% na análise bivariada, e que foram consideradas clinicamente significativas, foram qualificadas para análises de modelagens posteriores. A probabilidade posterior de que uma variável estava estatística e significativamente associada ao resultado foi calculada como o número total de vezes em que o IC de 95% da variável não coincidiu com 1 (ou seja, o ponto de referência), dividido pelo número total de iterações. Uma variável com uma probabilidade de 0,9 ou mais alta foi considerado um fator de risco robusto para prever o resultado, e foi incluída na lista final de variáveis. O nível de significância estatística adotado foi 5%.

Resultados: Cinco variáveis que pudessem prever de maneira robusta a mortalidade um ano após a alta hospitalar foram identificadas: idade, sexo feminino, escore da *New York Heart Association* (Associação de Cardiologia de Nova Iorque) >3, diâmetro do átrio esquerdo, e índice de massa corporal. Os modelos de derivação e de teste tiveram uma área de curva característica de operação do receptor de 0,79. Essas variáveis selecionadas foram utilizadas para avaliar o escore de risco de mortalidade por IC após um ano, e este foi dividido em três grupos (baixo, moderado e alto). O grupo de alto risco corresponde a aproximadamente 86% das mortes, e o grupo de risco moderado corresponde a 12% das mortes.

Conclusão: Um escore de risco de 5 variáveis simples pode ser utilizado para avaliar a mortalidade um ano após a alta hospitalar de pacientes internados com IC.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Pontuação de Propensão, Mortalidade, Alta Hospitalar, Epidemiologia

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the leading causes of death in China. However, present efforts to identify the risk factors for death in patients hospitalized with heart failure (HF) are primarily focused on in-hospital mortality and 30-day mortality in the United States. Thus, a model similar to the model used for predicting the risk in patients considered for cardiovascular surgical procedures is needed to evaluate the risk of the patients admitted with a diagnosis of HF.

Objective: To identify variables that can predict post-discharge one-year HF mortality and develop a risk score to assess the risk of dying within one year.

Correspondência: Xia Yunfeng •

Fourth Medical Center of PLA General Hospital - No.51 Fucheng Road, Haidian District Beijing 100048 - China

E-mail: yunfengxia111@163.com

Artigo recebido em 07/05/2020, revisado em 10/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200435>

Methods: In the present study, 1,742 Chinese patients with HF were randomly divided into two groups: a derivation sample group and a test sample group. A Markov Chain Monte Carlo simulation method was used to identify variables that can predict the one-year post-discharge mortality. Variables with a frequency of $>1\%$ in the bivariate analysis and that were considered clinically meaningful were eligible for further modeling analyses. The posterior probability that a variable was statistically and significantly associated with the outcome was calculated as the total number of times that the variable's 95% CI did not overlap with 1 (i.e., the reference point) divided by the total number of iterations. A variable with a probability of 0.9 or higher was considered a robust risk factor for predicting the outcome, and this was included in the final variable list. The level of statistical significance adopted was 5%.

Results: Five variables that could robustly predict the one-year post-discharge mortality were identified: age, female gender, New York Heart Association functional classification score >3 , left atrial diameter, and body mass index. Both derivation and test models had a receiver operating curve area of 0.79. These selected variables were used to assess the one-year HF mortality risk score, and these were divided into three groups (low, moderate, and high). The high-risk group corresponds to nearly 86% of the deaths, while the moderate group corresponds to 12% of the deaths.

Conclusion: A simple 5-variable risk score can be used to assess the one-year post-discharge mortality of hospitalized Chinese patients with HF.

Keywords: Heart Failure; Propensity Score; Mortality; Patient Discharge; Epidemiology.

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

Introdução

Doenças cardiovasculares são a principal causa de morte na China, correspondendo a aproximadamente 22,5% de todas as mortes.¹ A insuficiência cardíaca (IC) é a décima-segunda principal causa de internação hospitalar na China, e quatro milhões de chineses sofrem dessa doença.¹ No geral, a IC na China tem um prognóstico especialmente ruim, com até 40% dos pacientes morrendo por IC no período de um ano.¹ A carga financeira da IC também é considerável.²

Entretanto, os esforços atuais para se identificar os fatores de risco de morte em pacientes hospitalizados por IC, tais como o escore de risco de Framingham, estão voltados principalmente para a mortalidade durante a internação hospitalar^{3,4} e a mortalidade após 30 dias nos Estados Unidos.^{5,6} Como a IC é uma doença crônica, a identificação dos fatores de risco de mortalidade de pacientes com IC no longo prazo poderia beneficiar os pacientes. Um modelo semelhante ao modelo utilizado para prever o risco considerado para procedimentos cirúrgicos cardiovasculares em pacientes pode ser utilizado para avaliar o risco de pacientes internados com diagnóstico de IC.⁷ Considerando-se o aumento da carga de IC na China, é importante encontrar meios para a estratificação de pacientes com base no risco, no momento do diagnóstico inicial e no momento da alta. Além disso, como a população asiática representa aproximadamente 5% da população dos Estados Unidos e a população chinesa representa 20% da população mundial, os escores de risco desenvolvidos com base em populações ocidentais geralmente estimam incorretamente o risco para populações asiáticas.⁸ Portanto, é importante desenvolver ferramentas clinicamente relevantes para chineses e outros grupos asiáticos. Uma ferramenta que pudesse especificamente indicar a probabilidade de mortalidade após um ano em pacientes chineses com IC teria grande utilidade clínica, pois teria o potencial de orientar a tomada de decisão clínica e de identificar pacientes que têm mais probabilidade de precisar de um monitoramento pós-alta intenso. Além disso, como a raça, a etnia, e o país de origem têm um grande impacto nos resultados clínicos, é importante desenvolver uma avaliação de risco específica para o grupo de interesse, ou seja, os pacientes chineses com IC.

O presente estudo tem o objetivo de identificar fatores de risco que estão mais fortemente correlacionados à mortalidade após um ano entre pacientes chineses com IC, e de desenvolver um escore de risco simples para avaliar o risco de mortalidade um ano após a alta hospitalar nesses pacientes.

Métodos

Sujeitos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nosso hospital, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

O coorte do estudo foi extraído do *Beijing Monitoring Heart Failure Patients and Building Heart Failure Management Network Study* (Estudo de monitoramento de pacientes com insuficiência cardíaca e de construção de rede de gestão da insuficiência cardíaca de Pequim), que incluiu todos os pacientes com idade ≥ 20 anos hospitalizados por IC em dos 14 hospitais designados em Pequim, na China, entre 10 de outubro de 2015 e 9 de outubro de 2017. Esses pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos usando um método de tabela aleatória: um grupo de amostra de derivação e um grupo de amostra de teste. As informações sobre mortalidade após um ano foram obtidas por entrevistas telefônicas pós-alta hospitalar.

Candidatas a variáveis de risco e variáveis de resultado

As candidatas a variáveis de risco incluíram as características demográficas (idade, sexo, e índice de massa corporal [IMC]), histórico médico e comorbidades, fatores de estilo de vida, cirurgias cardíacas prévias, achados clínicos e resultados de testes laboratoriais. A idade e o IMC foram medidos como variáveis contínuas, enquanto sexo foi codificado como feminino (sim/não). O histórico médico incluiu histórico de infarto do miocárdio agudo (IMA), histórico de IC, e histórico de doença cardíaca coronária (DCC), diabetes tipo I ou tipo II, e hipertensão. Cirurgias cardíacas prévias incluíram cirurgias de válvula anteriores. Os achados clínicos incluíram o escore

de classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) (classe >3) e fração de ejeção ventricular esquerda (<40%). Fatores de estilo de vida incluíram histórico de tabagismo, tabagismo atual e consumo de álcool. Os dados de testes laboratoriais incluíram a frequência cardíaca, a pressão arterial, e o diâmetro do átrio esquerdo (em milímetros), que foi medido como variável contínua.

A variável de resultado foi a mortalidade por IC um ano após a alta hospitalar, definida como morte por qualquer causa que tenha ocorrido após uma internação hospitalar por IC registrada. As informações sobre mortalidade foram obtidas por meio de entrevistas telefônicas com esses pacientes. A última entrevista foi realizada em 19 de fevereiro de 2019. Se um paciente tivesse morrido dentro de um ano após a alta, a data da morte era obtida de familiares. Pacientes foram excluídos da amostra do estudo quando nem eles, nem seus familiares puderam ser contactados.

Análise estatística

Os dados do grupo de amostra de derivação e o grupo de amostra de teste foram comparados pelo teste qui-quadrado em relação às variáveis categóricas e testes t não pareados em relação às variáveis contínuas. Em seguida, o julgamento clínico e a análise de correlação bivariada de Spearman foram utilizados para identificar candidatas a variáveis que possam estar associadas à mortalidade um ano após a alta hospitalar. Variáveis com uma frequência >1% na análise bivariada, e que foram consideradas clinicamente significativas, foram qualificadas para análises de modelagens posteriores. Para as observações em que faltavam dados, foi criada uma variável dummy para atribuir um valor de 0 quando o valor da variável estava presente, e um valor de 1 quando a variável não estava presente. Em seguida, os valores que faltavam foram substituídos pela mediana dos valores presentes daquela variável contínua, e as variáveis contínuas e dummy foram incluídas no modelo. Esse método para modelagem dos dados faltantes considerou que esses dados faltavam aleatoriamente, e permitiu a inclusão de todos os casos disponíveis, embora não tenha sido tão eficiente quanto procedimentos de imputação múltipla.

O método de simulação Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC) foi usado juntamente com a técnica de regressão logística para identificar um conjunto final de fatores de risco que podem prever a mortalidade por IC um ano após a alta hospitalar. As simulações foram feitas com 10.000 iterações para a amostra de derivação, e um modelo logístico foi ajustado a cada iteração, produzindo um conjunto de variáveis que são “estatisticamente significativas”, ou associadas ao resultado. Dessa forma, 10.000 iterações da simulação produziram 10.000 conjuntos de razões de chance (RC) e intervalos de confiança (IC) de 95%, indicando o nível de significância da associação de cada variável com o resultado. A probabilidade posterior de que uma variável estava estatisticamente e significativamente associada ao resultado foi calculada como o número total de vezes em que o IC de 95% da variável não coincidiu com 1 (ou seja, o ponto de referência), dividido pelo número total de iterações. Uma variável com uma probabilidade de 0,9 ou mais alto foi considerado um fator de risco robusto para prever o resultado, e foi incluído na lista final de variáveis. Esse método foi utilizado em outros estudos.⁹ A área sob a curva característica de operação do receptor (ROC)

foi calculada para cada modelo ajustado por iteração, para se avaliar seu poder discriminatório.¹⁰

Desenvolvimento do escore de risco

Com base nos resultados da simulação, foi construído um escore de risco simples, baseado em variáveis selecionadas para avaliar a mortalidade após um ano. Cada variável foi ponderada utilizando-se o coeficiente padronizado (CP) específico da variável obtido de um modelo logístico baseado na amostra de derivação original, com a mortalidade após um ano como resultado, e as variáveis selecionadas como variáveis independentes. O CP, que mediu a mudança de coeficiente para uma alteração de desvio padrão (DP) na variável independente, teve o objetivo de representar a importância relativa da variável independente num modelo de regressão. Isso permite fazer a comparação entre variáveis independentes utilizando-se unidades comuns. O escore de risco para cada observação, nas amostras de derivação e de validação, foi calculado como: $\text{Escore} = \sum \text{Peso}_i \cdot \text{Variável}_i$, em que $\text{peso}_i = \text{SC}_i / \sum |\text{SC}_i|$, e $i = 1, 2, 3, \dots$, número total de variáveis selecionadas finais. Em seguida, cada peso foi redimensionado por 100 para permitir que o escore seja uma prática de fácil utilização, com exceção do peso da idade, que é dimensionado apenas em 10. Cada peso foi posteriormente arredondado para cima ou para baixo, até seu número inteiro mais próximo em intervalos de 5 (por exemplo, 32,5 para 30,0, ou 18,0 para 20,0). A idade foi arredondada para baixo até seu patamar mais próximo, com um ponto decimal. Por último, uma base de 100 foi adicionada ao risco para garantir que não houvesse valores negativos nos escores. Para validar e testar esse escore de risco, dois modelos logísticos foram ajustados. Um modelo utilizou variáveis individuais que foram selecionadas na simulação MCMC como variáveis independentes, e o outro modelo utilizou o escore de risco como variável independente. Esses dois modelos foram ajustados com amostras de derivação e de teste, e os valores de r quadrado e ROC foram calculados de ambos os modelos para avaliar o desempenho do escore de risco. Todos os testes estatísticos foram bilaterais e tiveram um nível de significância de 5%, e todas as análises foram realizadas utilizando-se a o software SAS versão 9.3 versão de 64 bits (SAS Institute Inc., Cary, Carolina do Norte, EUA). Todas as variáveis contínuas foram distribuídas normalmente como testadas pelos testes de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal são descritas utilizando-se média e desvio padrão.

Resultados

Características do paciente

O coorte final do estudo incluiu um total de 1.742 pacientes com IC. Entre esses pacientes, as amostras de derivação e de teste incluíram 882 e 860 pacientes, respectivamente. A idade média (DP) do coorte foi de 57,0 (12,5) anos, e 9,5% desses pacientes tinham 40 anos de idade ou menos, enquanto 30,9% desses pacientes tinham idade igual ou superior a 65 anos. Além disso, 19,9% desses pacientes eram mulheres. As características dos pacientes nas amostras de derivação e de validação eram comparáveis (Tabela 1). Não houve diferenças significativas entre esses dois grupos em termos de idade, sexo,

Tabela 1 – Características de linha de base da população do estudo

Características do paciente	Geral (n=1742)	Amostra de derivação (n=882)	Amostra de teste (n=860)	Valor de p
Dados demográficos				
Idade, média (DP) anos	57,1 (12,4)	57,0 (12,4)	57,1 (12,5)	0,9295
Idade faltante, n=4 (%)	0,2	0,2	0,2	0,9798
Feminino (%)	19,9	19,8	19,9	0,9823
IMC, média (DP)	25,1 (3,4)	25,1 (3,4)	25,0 (3,4)	0,3455
IMC faltante, n=0 (%)	0	0	0	
Achados clínicos e testes laboratoriais				
Diâmetro do átrio esquerdo (mm), média (DP)	39,9 (7,9)	40,0 (8,1)	39,9 (7,7)	0,823
Tamanho do átrio esquerdo faltante, n=66 (%)	3,8	4,2	3,1	0,1611
Frequência cardíaca, média (DP)	73,0 (14,0)	73,3 (14,8)	72,7 (13,2)	0,8762
Frequência cardíaca faltante, n=12 (%)	0,7	0,5	0,9	0,2291
Frequência cardíaca >100 (%)	4,5	5,6	3,4	0,0276
FEVE <40 (%)	35,5	35,8	35,1	0,7564
FEVE faltante, n=0(%)	0	0	0	
Histórico médico				
IC (%)	18,1	20,2	15,8	0,0177
IMA (%)	22,6	23,4	21,9	0,4557
NYHA >3(%)	42,7	42,6	42,8	0,9461
DCC (%)	71,2	70,4	72,0	0,4699
DM (%)	27,8	27,2	28,4	0,5885
TxC (%)	63,6	62,7	64,5	0,4258
Cirurgia de válvula (%)	6,1	6,8	5,4	0,2044
Estilo de vida				
Tabagismo (%)	57,8	57,6	57,9	0,8956
Consumo de álcool (%)	35,1	34,5	35,8	0,5561
Mortalidade após um ano (%)	6,5	7,3	5,8	0,2236

NYHA: Escore de classificação funcional da New York Heart Association, IMC: Índice de massa corporal, DCC: Doença cardíaca coronária, IC: Insuficiência cardíaca, IMA: Infarto do miocárdio agudo, DM: Diabetes tipo I ou tipo II, HTN: Hipertensão. Dados contínuos foram analisados por teste t. Dados categóricos foram analisados por teste qui-quadrado. $P < 0,05$ é significativo.

diâmetro do átrio esquerdo, frequência cardíaca, FEVE <40 (%), IMA (%), NYHA >3 (%), DCC (%), DM (%), HTN (%), cirurgia de válvula (%), histórico de tabagismo (%), consumo de álcool (%), e mortalidade após um ano (%). Entretanto, não houve diferenças significativas entre esses dois grupos em termos de frequência cardíaca >100 (%) e IC (%). Não houve diferenças significativas em termos de medicamentos e consultas médicas durante o acompanhamento, nem diferenças significativas em resultados de testes laboratoriais entre todos os pacientes.

Variáveis de risco para previsão da mortalidade por IC após um ano

Os índices de mortalidade após um ano observados nas amostras de derivação e validação foram 7,3% e 5,8%, respectivamente ($p = 0,2236$). A Figura 1 apresenta a probabilidade de que cada variável seja associada à mortalidade por IC após um ano. Cinco variáveis, incluindo idade, sexo

feminino, IMC, diâmetro do átrio esquerdo, e classe NYHA >3, tinham uma probabilidade de 0,9 ou mais alta de associação significativa com a mortalidade após um ano. Elas foram identificadas como as variáveis finais (Figuras 1a e 1b). A Tabela 2 ilustra as RC, CP, e IC de 95% para cada uma das cinco variáveis selecionadas no conjunto de dados de derivação. A área sob a curva ROC desse modelo baseado em 5 variáveis foi 0,789, com um r quadrado de 0,1761 e uma bondade do ajuste de 0,9013. A capacidade preditiva variou de 0,04, no decil mais baixo, a 0,43 no decil mais alto, indicando que o modelo tem bom poder discriminatório (Figura 1c). Esse modelo também se comportou de maneira semelhante ao conjunto de dados de teste (Figura 1d e Tabela 3).

Escore de risco

O escore de risco foi construído utilizando-se as estimativas de CP da Tabela 2. A equação de cálculo também está listada

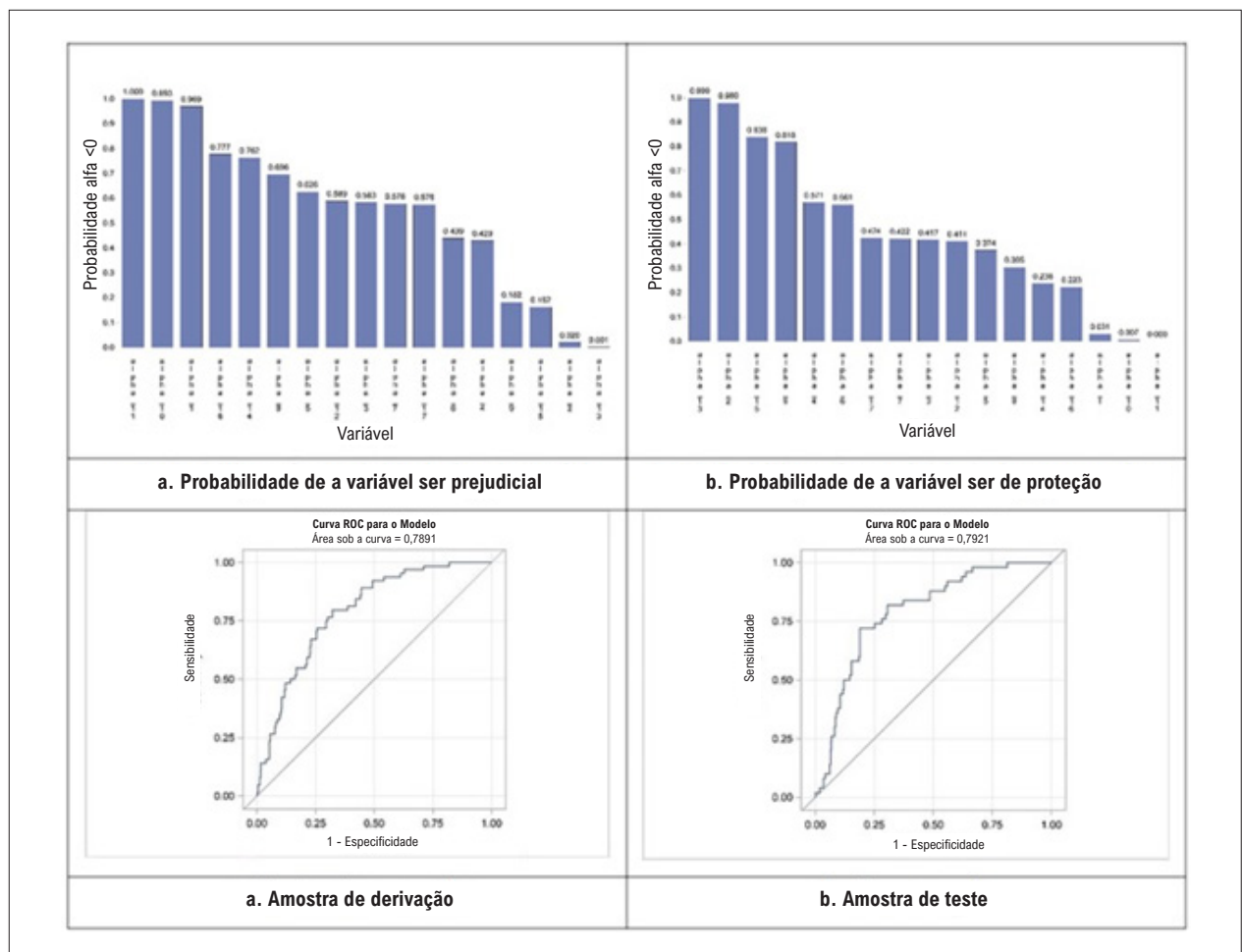


Figura 1 – Seleção variável e desenvolvimento de modelo para escore de risco.

Tabela 2 – Fatores de risco e pesos correspondentes no escore de risco clínico

Características do paciente	Probabilidade posterior*	Razões de chance (IC 95%)	Coefficiente padronizado	Peso inicial	Direção	Peso redimensionado
Idade, anos	0,969	1,03 (1.01-1.05)	0,1864	0,155891946		1,5
Feminino	0,02	0,44 (0.20-0.97)	-0,1796	0,150204901	(-)	-15
diâmetro do átrio esquerdo (mm)	0,993	1,05 (1.02-1.09)	0,2157	0,180396421		20
IMC	0,001	0,89 (0.82-0.96)	-0,2254	0,188508823	(-)	-20
NYHA ≥3	1,000	4,2 (2.07-8.34)	0,3886	0,324997909		30

*Probabilidade posterior de que a característica aumente a probabilidade de morte por IC após um ano.

Uso do escore: $\text{Score} = 100 + 1.5\text{age} - 15\text{female} + 20\text{leftatrium} - 20\text{BMI} + 30\text{NYHA}_3$ em que NYHA₃ denota o escore de classificação funcional da New York Heart Association >3. Considerando uma paciente específica, de 45 anos de idade, do sexo feminino, com IC, IMC de 23, e diâmetro do átrio esquerdo de 30, e classificação NYHA=2, o escore de risco de mortalidade um ano pós-alta hospitalar para essa paciente pode ser calculado utilizando-se a seguinte fórmula: $\text{Escore} = 100 + 1,5 \times 45 - 15 \times 1 + 20 \times 30 - 20 \times 23 + 30 \times 0 = 322,5$. O escore de risco fica entre a faixa de risco baixo e a de risco moderado.

na Tabela 2. A média (DP) do escore de risco baseado em amostra de derivação foi de 492,5 (177,1), com uma faixa de 89,9-1195,63, e a média (DP) do escore baseado em amostra de teste foi de 493,0, com uma faixa de 89,9-1073,9. A diferença em escores médios entre as amostras de derivação e de teste não era estatisticamente significativa ($p = 0,7324$). O escore de risco foi utilizado como variável

independente para ajustar a um modelo logístico, o que produziu uma área sob a curva ROC de 0,75 e 0,77 para as amostras de derivação e de teste, respectivamente (Tabela 3). A Figura 2 mostra a distribuição do escore de risco (Figura 2a e 2b) e a relação exponencial entre o escore e a probabilidade de mortalidade por IC um ano após a alta hospitalar (Figura 2c).

Tabela 3 – Desempenho do modelo nos diferentes escores de risco

Amostra	Modelo baseado em 5 fatores de risco			Modelo baseado em fatores de risco		
	ROC	R-quadrado redimensionado máximo	Teste de Hosmer e Lemeshow	ROC	R-quadrado redimensionado máximo	Teste de Hosmer e Lemeshow
Derivação	0,789	0,1761	0,9013	0,75	0,1159	0,0243
Teste	0,792	0,1514	0,3725	0,771	0,097	0,005
Geral	0,7858	0,1589	0,5945	0,759	0,1069	0,003

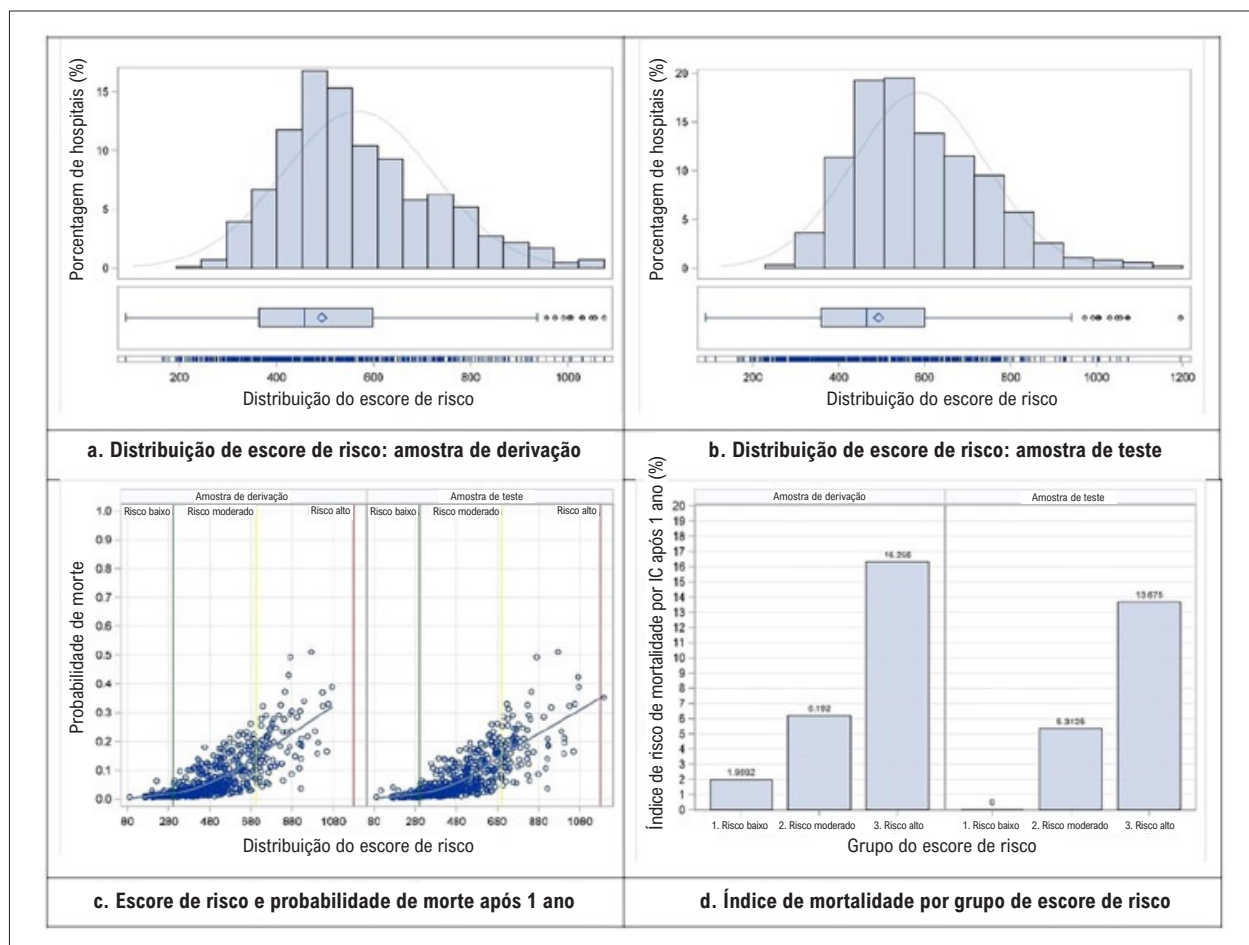


Figura 2 – Distribuição do escore de risco.

O escore de risco tem boa capacidade preditiva. Com a amostra de derivação, as probabilidades médias previstas para mortalidade após um ano foram de 0,15 e 0,07 para aqueles que morreram dentro do período de um ano e aqueles que sobreviveram após o período de um ano, respectivamente. Esse padrão foi semelhante para a amostra de teste, as probabilidades médias previstas para mortalidade após um ano foram de 0,14 e 0,07 para aqueles que morreram e aqueles que sobreviveram, respectivamente. O escore de risco foi dividido em três faixas baseadas em sua distribuição: (1) risco baixo, se o escore fosse <300 ; (2) risco moderado se o escore fosse ≥ 300 e ≤ 800 ; (3) risco alto se o escore fosse >800 . As proporções de pacientes

em cada um desses três grupos de risco foram as seguintes: 11,7% para grupos de risco baixo, 73,8% para grupos de risco moderado, e 14,5% para grupos de alto risco. A Figura 2d mostra as taxas de mortalidade após um ano por risco de grupo e pelas amostras de derivação e de teste. A Figura 3 mostra a distribuição da pontuação de risco por grupos que morreram e sobreviveram.

Discussão

O desenvolvimento de um modelo de risco de IC específico para a população chinesa é importante, considerando-se que os escores de risco existentes, tais como o amplamente

utilizado escore de risco de Framingham, são desenvolvidos principalmente nos Estados Unidos, e não conseguem estimar corretamente o risco em populações asiáticas.⁸⁻¹² O presente estudo desenvolveu e validou um escore de risco de 5 variáveis simples para avaliar o risco de mortalidade após um ano em pacientes chineses com IC. Esse escore simples pode ser adicionado à avaliação atual de pacientes antes da alta hospitalar, para proporcionar uma base para que os médicos possam alocar melhor os recursos e identificar pacientes que possam precisar cuidados após a alta. As variáveis finais identificadas no presente estudo foram consistentes com os fatores de risco identificados em coortes ocidentais. Além da idade e da classificação NYHA, que são fatores de risco de mortalidade por IC bem conhecidos, identificou-se que o sexo feminino e o IMC são fatores de proteção dentro do coorte chinês, consistente com os achados baseados na população ocidental.^{13,14} Da mesma forma, identificou-se que o diâmetro do átrio esquerdo estava associado à hospitalização por IC e morte.¹⁵

O número de pacientes dentro do presente coorte foi semelhante aos escores de risco desenvolvidos para outras populações com IC.¹⁶ Além disso, em comparação com os estudos anteriores, o presente estudo tem vários pontos fortes. Primeiramente, diferentemente de estudos anteriores que avaliaram o risco de mortalidade em curto prazo em pacientes com IC, o presente estudo focou em resultados em longo prazo. Segundo, estes presentes resultados são específicos para pacientes chineses, já que não são derivados de dados obtidos de outros grupos raciais ou étnicos. Portanto, isto se aplica mais a pacientes chineses, em comparação com escores de risco baseados largamente em coortes ocidentais.

Por exemplo, o tamanho de efeito entre IMC e mortalidade por IC pode variar entre a população ocidental e a chinesa, uma vez que a população chinesa tem um padrão de gordura corporal diferente do dos grupos populacionais ocidentais. Como resultado, o critério de IMC universal desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) não é adequado para a população chinesa e outras populações asiáticas.^{17,18} Da mesma forma, o tamanho de efeito entre o diâmetro do átrio esquerdo e a mortalidade por IC entre a população chinesa e a população ocidental pode variar, mostrando que caucasianos geralmente têm um diâmetro do átrio esquerdo maior.¹⁹ Entretanto, estudos e explorações posteriores são necessários para quantificar essas diferenças. O presente escore foi desenvolvido usando um método estatístico robusto e foi validado utilizando-se dados adicionais. Também houve uma alta concordância com os resultados de derivação. Estas cinco presentes variáveis parecem atender aos critérios de variável ideal. Elas não são afetadas por interpretações clínicas, são amplamente aceitas, estão disponíveis no momento da internação, e podem ser facilmente coletadas.²⁰ Por último, ao identificar os componentes modificáveis do presente escore de risco, os serviços de saúde pública podem ser desenvolvidos para resolver esses problemas específicos. Considerando a extraordinariamente grande população da China, esse escore poderia permitir o uso direcionado de recursos médicos e de saúde pública que não inevitavelmente limitados.

O presente estudo tem várias limitações comumente observadas no desenvolvimento de escores de risco baseados em dados clínicos. Isso não leva em conta fatores, tais como a qualidade do médico e do cuidado hospitalar, influências

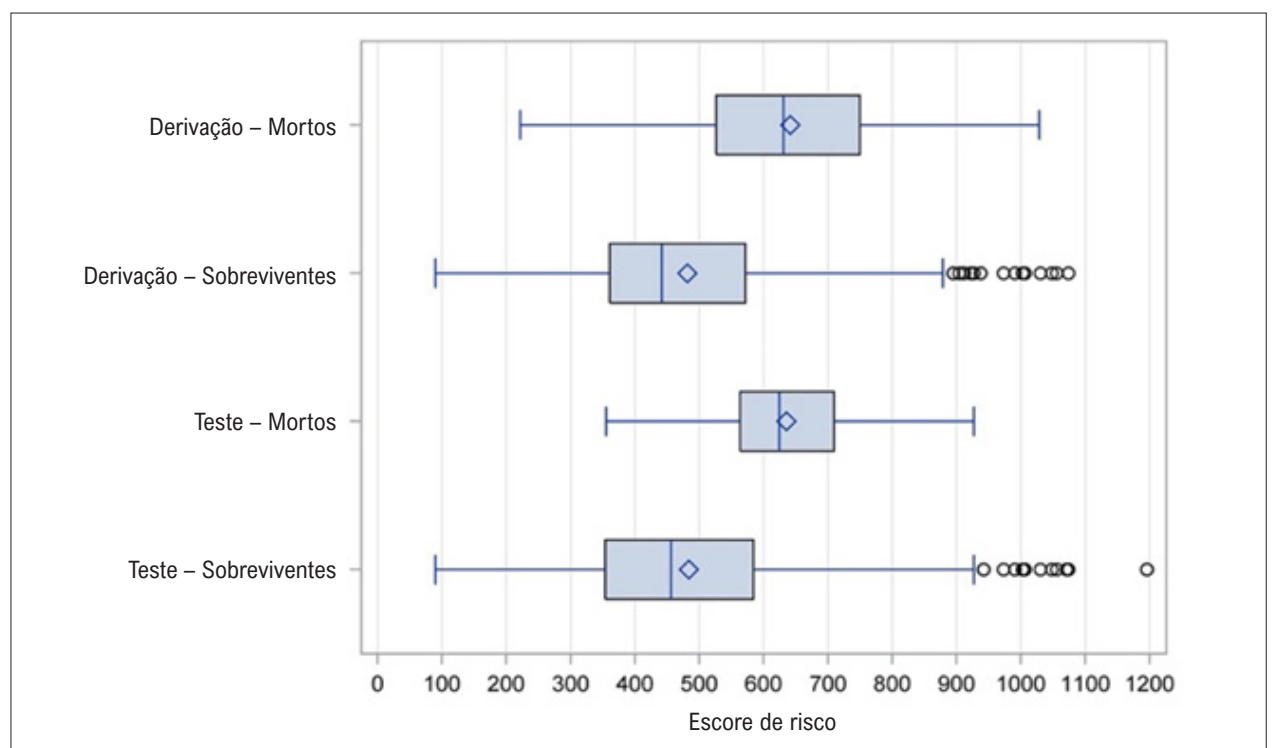


Figura 3 – Distribuição do escore de risco entre os grupos de óbito e sobreviventes.

socioeconômicas, ou acesso ao cuidado. Os limiares de risco baixo, intermediário e alto foram baseados naquilo que os pesquisadores consideraram ser risco aceitável dentro de cada categoria. Além disso, informações importantes sobre tratamento, tais como tratamentos farmacológicos e por intervenção, incluindo inibidores de enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores de receptores da angiotensina, betabloqueadores, e diuréticos, marca-passos biventriculares, e cardioversores desfibriladores implantáveis, não foram incluídos no modelo. Exames laboratoriais, tais como níveis de hemoglobina e sódio, não foram incluídos no modelo. Finalmente, os pacientes amostrados estavam em 14 hospitais em Pequim, uma das maiores cidades da China. Pode haver diferenças entre as características e o cuidado desses pacientes com IC em relação a residentes de áreas mais rurais ou remotas, que não são levados em consideração. Esse é um achado que foi observado ao se avaliar o risco cardiovascular na China.²¹ Além disso, 42% dos pacientes têm classificação NYHA >3, e o índice de mortalidade é de apenas 6,5%, o que deve ser avaliado em mais detalhes em detalhes futuros. No entanto, embora vários fatores clínicos não tenham sido incorporados à análise, o objetivo do estudo foi desenvolver uma ferramenta simples com variáveis facilmente definíveis para ajudar os médicos.

O presente escore pode ser utilizado para identificar pacientes de alto risco para garantir melhor cuidado após a alta. Dessa forma, ele pode ser usado como guia para médicos planejarem o cuidado de pacientes com IC, derivado de resultados baseados em evidências de pesquisas relevantes e confiáveis. Portanto, os resultados do presente estudo oferecem uma abordagem ao cuidado de saúde, que promove a coleta, a interpretação, e a integração de evidências válidas, importantes e aplicáveis, que estão relacionadas ao paciente, são observadas pelo clínico, e são derivadas de pesquisa, além do uso dessas evidências para ajudar a tomada de decisão.

Referências

1. Jiang H, Ge J. Epidemiology and clinical management of cardiomyopathies and heart failure in China. *Heart*. 2009;95(21):1727-31.
2. Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA, Grover VK, Quan H. Ethnic differences in 1-year mortality among patients hospitalised with heart failure. *Heart* 2011;97:1048-53.
3. Vaughan-Sarrazin MS, Hannan EL, Gormley CJ, Rosenthal GE. Mortality in Medicare beneficiaries following coronary artery bypass graft surgery in states with and without certificate of need regulation. *Jama* 2002;288(15):1859-66.
4. Hannan EL, Stone CC, Biddle TL, DeBuono BA. Public release of cardiac surgery outcomes data in New York: what do New York state cardiologists think of it? *Am Heart J*. 1997;134(1):1120-8.
5. Murphy GJ, Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Operative factors that contribute to post-operative atrial fibrillation: insights from a prospective randomized trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(2):136-9.
6. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291(14):1720-9.
7. Davila-Roman VG, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is a predictor of renal dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(1):111-6.
8. Barzi F, Patel A, Gu D, Sretara P, Lam T, Asia Pacific Community et al. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Comm Health*. 2007;61(2):115-21.
9. Wang Y. A Multinomial Logistic Regression Modeling Approach for Anomaly Intrusion Detection. *Computers and Security* 2005;24:662-74.
10. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*, 2nd ed Philadelphia: Wiley & Sons, Inc.; 2000.
11. Palaniappan LP, Wong EC, Shin JJ, Fortmann SP, Lauderdale DS. Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(3):393-400.
12. Palaniappan LP, Araneta MR, Assimes TL, Barrett-Connor EI, Carnethon E, Criqui M, et al. Call to action: cardiovascular disease in Asian Americans: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122(12):1242-52.

Conclusão e direcionamentos futuros

Foi demonstrado um modelo para desenvolvimento de um escore de risco que é diretamente aplicável a pacientes chineses com IC. Isso poderia garantir melhor que fatores genéticos e ambientais de um grupo específico sejam levados em consideração e possam ser usados como estrutura para o desenvolvimento de escores de riscos em outros grupos raciais e étnicos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Wang L, Yun-Feng X; Obtenção de dados: Li-Qin W, Mo-Li G; Análise e interpretação dos dados: Li Liang; Análise estatística: Li-Qin W, Li Liang, Wang C; Obtenção de financiamento: Mo-Li G, Wang C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Wang L, Mo-Li G, Li Liang, Yun-Feng X.

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 Fourth Medical Center of PLA General Hospital sob o número de protocolo 2020KY002-KS001. 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.

13. Adams KF, Jr., Sueta CA, Gheorghiade M, O'Connor CM, Schwartz TA, Koch AA. et al. Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. *Circulation* 1999;99(14):1816-21.
14. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*.2008;156(1):13-22.
15. Rossi A, Temporelli PL, Quintana MF, Ghio S, Hillis G, Dini F, et al. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail* .2009;11(10):929-36.
16. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clark RM, Fini RJ, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail*.2012;5(1):63-71.
17. World Health Organization. (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic: WHO technical report series n.º 894. Geneva;2000.
18. Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, Kitajima K, Yamane Y, Appropriate BMI for Asian populations. *Lancet* -.2004; 363(9414):1077. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15856-X
19. Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):651-8.
20. Radford MJ, Heidenreich PA, Bailey SR, et al. ACC/AHA 2007 Methodology for the Development of Clinical Data Standards: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(7):830-7.
21. Gu D, Gupta A, Muntner P, Hu S, Suan X, Chen J, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor clustering among the adult population of China: results from the International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterAsia). *Circulation* 2005;112(5):658-65.



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

Modelos Preditivos para Aprimorar nosso Conhecimento: É Necessário?

Predictive Models to Enhance our Knowledge: Is It Necessary?

Marcia M. Noya-Rabelo,^{1,2,3} Diogo Freitas Cardoso de Azevedo,^{1,2} Olga Ferreira de Souza¹

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR),¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital Aliança,² Salvador, BA - Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,³ Salvador, BA - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Escore de Risco Clínico Simples para Prever a Mortalidade Pós-Alta Hospitalar em Pacientes Chineses Hospitalizados por Insuficiência Cardíaca*

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição com prognóstico adverso; as taxas de mortalidade em 1 ano em estudos de base populacional foram relatadas em 35% a 40%.¹⁻⁵ No Brasil, o registro BREATHE, grande amostra de pacientes hospitalizados com IC descompensada de diferentes regiões, demonstrou alta mortalidade intra-hospitalar (12,6%).⁶ Embora a internação por IC tenha diminuído de 2008 a 2017, foi observado aumento da taxa de tempo de internação por IC em pacientes hospitalizados.⁷ Informações prognósticas precisas podem aumentar nossa capacidade de prever resultados, informando assim as decisões aos pacientes. Inúmeros dados demográficos, variáveis clínicas e bioquímicas foram relatados para fornecer importante valor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, e vários modelos preditivos foram desenvolvidos.⁸ Portanto, o conhecimento dos preditores de mortalidade pode ser usado para gerar modelos preditivos que podem auxiliar na tomada de decisão dos médicos identificando pacientes com alto ou baixo risco de morte.

Embora a maioria dos modelos anteriores sejam abrangentes e bem validados, ainda existem algumas limitações. Primeiro, alguns modelos foram construídos no período anterior ao recente tratamento farmacológico orientado por diretrizes. Em segundo lugar, a maioria dos modelos anteriores visava prever a taxa de mortalidade de curto prazo. Além disso, a maioria foi construída usando população de países ocidentais. Como já sabemos, os fatores que predizem a mortalidade no ambiente comunitário podem diferir.⁹

Nesta edição do Jornal, Wan et al.,¹⁰ apresentam o resultado de 1.742 pacientes com insuficiência cardíaca incluídos no Estudo de Pequim de Pacientes com Insuficiência Cardíaca e de Construção de uma Rede de Manejo da Insuficiência Cardíaca de outubro de 2015 a outubro de 2017. Esses

pacientes foram aleatoriamente atribuídos em dois grupos: derivação (882 pacientes) e de validação (860 pacientes). O objetivo foi identificar fatores de risco correlacionados com a mortalidade em um ano entre pacientes chineses e desenvolver um simples escore de risco. A variável desfecho foi a mortalidade por insuficiência cardíaca em um ano, definida como morte por todas as causas após internação por IC. As informações de mortalidade foram obtidas por entrevista por telefone. As taxas de mortalidade em um ano para as amostras de derivação e validação foram de 7,3% e 5,8%, respectivamente ($p=0,22$). Wan et al.,¹⁰ identificaram cinco variáveis associadas à mortalidade em um ano: idade, sexo feminino, IMC, diâmetro atrial esquerdo e classe NYHA > 3. A área sob a curva ROC dessas cinco variáveis foi de 0,789, com boa discriminação. As variáveis finais identificadas foram consistentes com os fatores de risco previamente identificados nas coortes ocidentais. Verificou-se que o sexo feminino e o IMC são fatores protetores, e a classificação da NYHA, idade e diâmetro atrial esquerdo são fatores relacionados à mortalidade por IC, como sabíamos com base no achado anterior da população ocidental.

Existem vários modelos prognósticos validados, cada um deles combinando diferentes variáveis, o que sugere como é difícil estimar riscos em pacientes com IC. No entanto, os esforços para desenvolver e melhorar tais modelos probabilísticos são justificados porque o risco de mortalidade hospitalar, mortalidade após alta e reinternação ainda são elevados apesar da evolução do tratamento específico.

O uso de modelos probabilísticos melhora a precisão e oferece uma gama de probabilidades contínuas, aproximando o pensamento médico à melhor forma de lidar com a incerteza. No entanto, as imitações do presente estudo devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, a baixa incidência de mortalidade em um ano em pacientes com IC, embora 42% dos pacientes sejam da classe NYHA > 3. Segundo, algumas variáveis, que poderiam contribuir para o desfecho, não estão incluídas no modelo, como o tratamento farmacológico. Em terceiro lugar, a heterogeneidade na qualidade do atendimento entre os hospitais não foi medida. A associação entre qualidade hospitalar e mortalidade tem sido relatada em estudos anteriores fora e dentro da China.¹¹ Outra possível limitação é a classificação incorreta de comorbidades com base na subnotificação no prontuário médico porque as condições coexistentes, mas não diagnosticadas, podem não ser reconhecidas ou ter

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Medição de Risco; Insuficiência Cardíaca; Hospitalização; China/epidemiologia.

Correspondência: Marcia M. Noya-Rabelo •

Rua Queira Deus, Condomínio Rio Jones, Lote B13. CEP 42713-480, Portão, Lauro de Freitas, BA – Brasil
Email: marcianoya@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210733>

variabilidade na abstração. Finalmente, o histórico médico da doença, especialmente doenças não circulatórias, pode ser relatado e documentado de forma incompleta. No entanto, isso resultaria em efeitos reais maiores porque tenderia a desviar os resultados em direção ao nulo. Além disso, existem limitações para a inferência causal sobre a relação entre qualidade e resultados devido à natureza observacional dos dados. No entanto, os resultados são congruentes com outros estudos publicados. O escore de risco visa identificar parâmetros independentes associados ao risco de mortalidade em vez de determinar a relação causal com a mortalidade. Neste escore, a maioria dos parâmetros significativos não são modificáveis. Portanto, este sistema de pontuação visa ajudar os médicos a prestar mais atenção aos pacientes com alto risco de mortalidade durante e após a hospitalização.

Os médicos geralmente avaliam a probabilidade de doença por um julgamento clínico não estruturado que pode subestimar ou superestimar o prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca com base em experiências clínicas passadas. Embora os médicos geralmente confiem nesse tipo de julgamento, ele tende a ser impreciso. Vários relatórios aludiram à necessidade de ferramentas para estimar o prognóstico quantitativamente. Em contraste com a experiência anedótica, o modelo preditivo de insuficiência cardíaca é uma estratificação precisa do risco de mortalidade. Esta escore simples, facilmente obtido e não dependente de um teste especializado, pode ser usado na China como uma estrutura para discutir o prognóstico e fornecer evidências para apoiar a tomada de decisão racional em pacientes com insuficiência cardíaca sob maior risco.

Referências

1. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107-15.
2. Zannad F, Braincon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemo JP, Alia F, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):734-42.
3. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ. Congestive heart failure in the community. *Circulation*. 1998;98(21):2282-9.
4. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. *Circulation*. 2000;102(10): 1126-31.
5. Tu JV, Zhang H. Congestive heart failure outcomes in Ontario. In: Naylor CD, Slaughter PM, eds. *Cardiovascular Health and Services in Ontario: An ICES Atlas*. Toronto, Ontario: Institute for Clinical Evaluative Sciences; 1999: 111-122.
6. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, Rodrigues D, et al. *Arq Bras Cardiol*; 2015; 104(6): 433-441.
7. Fernandes AD, Fernandes G, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT, Badiye A, Chaparro SV. *Arq Bras Cardiol*; 2020; 114(2): 222-231.
8. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000 Sep 5. 102 (10):1126-31.
9. Sharpe N. Heart failure in the community. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;41(1 suppl 1):73-6.
10. Wan L, Wang L-Q, Gu M, Li L, Wang C, Xia Y. A simple risk score to predict post-discharge mortality in Chinese patients hospitalized with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(4):615-623.
11. He L, Dong Z-J, Du X, Jiang C, Chen N et al. Healthcare quality and mortality 11 mong patients hospitalized for heart failure by hospital level in Beijing, China. *ESC Heart Fail*. 2021. Published online 2021 Jan 5. doi: 10.1002/ehf2.13178



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

Associação entre Infecção por *Helicobacter Pylori* e Hipertensão Arterial Sistêmica: Metanálise

Association between Helicobacter Pylori Infection and Systemic Arterial Hypertension: A Meta-Analysis

Mengyun Huang,^{1*} Lijun Zhu,^{1*} Yuelong Jin,¹ Zhengmei Fang,¹ Yan Chen,¹ Yingshui Yao^{1,2}

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

Department of Medicine, Anhui College of Traditional Chinese Medicine,² Wuhu – China

* Os autores Mengyun Huang e Lijun Zhu contribuíram igualmente para o manuscrito.

Resumo

Fundamento: Estudos epidemiológicos recentes demonstraram que alterações na microbiota e seus metabólitos estão associadas à hipertensão arterial sistêmica. A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é um dos patógenos bacterianos mais comuns, e a possível associação entre a infecção por *H. pylori* e a hipertensão é controversa.

Objetivo: Este estudo teve o objetivo de esclarecer a associação entre eles e proporcionar uma nova base teórica para detectar a patogênese da hipertensão.

Métodos: Foram selecionados estudos caso-controle e transversais sobre a associação entre *H. pylori* e hipertensão, publicados de 1996 a 2019 indexados nos bancos de dados PubMed, Google Scholar, Chinese Wan Fang Data, e Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI). As razões de chance (RC) combinadas e o intervalo de confiança (IC) 95% foram estimados. O I² foi realizado para avaliar a heterogeneidade estatística. O viés de publicação foi avaliado utilizando-se os testes de Beggs e de Egger. Os dados extraídos foram analisados no software Stata 12.0. A significância estatística foi definida com um p-valor < 0,05.

Resultados: Foram cadastrados 17 estudos envolvendo 6376 casos de hipertensão e 10850 controles. A taxa de infecção por *H. pylori* em pacientes hipertensos e em controles foi de 64,9% e 56,3%, respectivamente. Foi demonstrada uma associação significativamente positiva entre a infecção por *H. pylori* e a hipertensão, com uma RC global de 2,07 (IC 95%: 1,46–2,94; p < 0,05). A análise de subgrupos revelou que a prevalência de infecção por *H. pylori* foi associada à hipertensão na região da Ásia e no grupo de caso-controle, as RC (IC 95%) foram 2,26 (1,51-3,38) e 2,53 (1,72-3,72), respectivamente. Depois de estratificar por métodos de detecção, ainda existiam diferenças entre os subgrupos (todos p < 0,05).

Conclusão: Esta metanálise indicou que a infecção por *H. pylori* está associada positivamente à hipertensão.

Palavras-chave: Hipertensão; Pressão Arterial; Microbiota; Infecção; Epidemiologia, *Helicobacter pylori*; Fatores de Risco; Endotélio Vascular; Doenças Cardiovasculares; Metanálise.

Abstract

Background: Recent epidemiological studies have shown that alterations in microbiota and its metabolites are associated with systemic arterial hypertension. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is one of the most common bacterial pathogens, and the potential association between *H. pylori* infection and hypertension are controversial.

Objective: This study aimed to clarify their association and provide a new theoretical basis for uncovering the pathogenesis of hypertension.

Methods: Case-control and cross-sectional studies on the association between *H. pylori* and hypertension published from 1996 to 2019 indexed in PubMed, Google Scholar, Chinese Wan Fang Data, and Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI). The pooled odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) were estimated. I² was performed to evaluate the statistical heterogeneity. Publication bias was evaluated using Begg's and Egger's test. The extracted data was analyzed in Stata 12.0. Statistical significance was defined as p-value < 0.05.

Results: A total of 17 studies involving 6,376 cases of hypertension and 10,850 controls were enrolled. *H. pylori* infection rate in hypertension patients and controls were 64.9% and 56.3%, respectively. A significantly positive association was shown between *H. pylori* infection and hypertension with an overall OR of 2.07 (95% CI: 1.46–2.94; p < 0.05). Subgroup analysis revealed that the prevalence of *H. pylori* infection was associated with hypertension in the region of Asia and the case-control group, ORs (95% CI) were 2.26 (1.51-3.38) and 2.53 (1.72-3.72), respectively. After stratifying by detection methods, differences still existed in subgroups (all p < 0.05).

Correspondência: Yingshui Yao •

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

E-mail: yingshuiyao@163.com

Artigo recebido em 07/03/2020, revisado em 13/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200186>

Conclusion: This meta-analysis indicated that *H. pylori* infection is positively associated with hypertension.

Keywords: Hypertension; Blood Pressure; Microbiota; Infection; Epidemiology; *Helicobacter Pylori*; Risk Factors; Endothelium Vascular; Cardiovascular Diseases; Meta-Analysis.

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

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica, também conhecida como pressão arterial alta ou elevada, é uma condição em que os vasos sanguíneos aumentam a pressão constantemente. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 1,13 bilhões de pessoas em todo o mundo têm hipertensão, e dois-terços delas vivem em países com renda baixa ou média.¹ Na China, cerca de 270 milhões de pessoas têm hipertensão, e sua prevalência é mais alta no Norte e mais baixa no Sul.² Como um problema de saúde pública global, a hipertensão contribui para a carga de doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, e outras doenças.³ Ela é considerada um distúrbio causal complexo, por ser influenciada pela interação entre vários fatores, tais como má alimentação, uso indevido de álcool, sedentarismo, tabagismo e fatores genéticos.⁴ Recentemente, estudos em seres humanos e animais demonstraram que alterações na microbiota e seus metabólitos estão associados à hipertensão arterial sistêmica.^{5,6}

A *H. pylori* é um dos patógenos bacterianos mais comuns, e existe no piloro do estômago humano.⁷ A prevalência da *H. pylori*, em países específicos varia de 18,9% na Suíça a 87,7% na Nigéria.⁸ Ela já infectou mais da metade da população mundial.⁹ A infecção por *H. pylori* causa inflamação crônica ativa com um recrutamento contínuo de neutrófilos para a mucosa gástrica inflamada.¹⁰ Além disso, outro estudo demonstrou que a microbiota intestinal facilita a disfunção vascular induzida por AngII e a hipertensão, causando a infiltração e a inflamação de células imunes vasculares.¹¹ Um estudo recente relatou que a soropositividade para *H. pylori* está intimamente relacionada a aterosclerose, e a infecção por *H. pylori* pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.¹² A pesquisa em animais demonstrou que a coinfeção de *Chlamydia pneumoniae* e *H. pylori* levou à disfunção endotelial vascular e aumentou a expressão de VCAM-1 em ratos.¹³ Esses achados destacam o papel importante desempenhado pela *H. pylori* na regulação da disfunção endotelial e do sistema AngII, e a possibilidade de a *H. pylori* estar envolvida no desenvolvimento da hipertensão.

Um estudo transversal envolvendo 5.246 participantes detectou uma associação positiva entre a infecção por *H. pylori* e a hipertensão após o ajuste de possíveis fatores de confusão.¹⁴ Inversamente, o status de *H. pylori* não foi significativamente diferente em pacientes com graus de hipertensão diferentes.¹⁵ Considerando a introdução acima e a diversidade de resultados sobre a infecção por *H. pylori* e hipertensão, a necessidade de se realizar um estudo para determinar a relação entre infecção por *H. pylori* e hipertensão fica muito clara. Portanto, para investigar em mais detalhes o possível papel da infecção por *H. pylori* na hipertensão, conduzimos uma metanálise para proporcionar uma base para a intervenção na hipertensão.

Métodos

Coleta da literatura

Todos os trabalhos sobre a relação entre *H. pylori* e hipertensão publicados entre 1996 e 2019 foram selecionados para esta metanálise. Foram pesquisados artigos cujos títulos e/ou resumos continham as expressões “*H. pylori*” ou “*Helicobacter pylori*” e “hipertensão” ou “pressão arterial alta”, publicados em chinês nos bancos de dados Chinese Wanfang Data Knowledge Service Platform e Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), e em inglês nos bancos de dados PubMed e Google Scholar. Por último, as referências foram filtradas novamente para evitar omissão, no processo de leitura de triagem dos artigos.

Critérios de inclusão e de exclusão

Todos os estudos que foram identificados pela pesquisa de literatura foram selecionados de acordo com os seguintes elementos essenciais: pacientes (indivíduos que foram diagnosticados de acordo com o padrão de diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica); exposição (infecção por *H. pylori*); comparador (normotensão); resultado (associação entre infecção por *H. pylori* e hipertensão); e desenho do estudo (estudo transversal ou caso-controle). Foram excluídos estudos ecológicos e de coorte, os que não agruparam por hipertensão e normotensão, aqueles em que o número de pacientes com *H. pylori* em cada grupo não possa ser determinado, ou devido a possíveis erros. Nos casos em que o mesmo estudo apareceu em bancos de dados diferentes ou em que a população do estudo coincidiu, apenas o maior foi selecionado.

Extração de dados e avaliação de qualidade no processo

Em conformidade com o objetivo deste estudo, dois pesquisadores independentes selecionaram títulos e/ou resumos para serem incluídos nos artigos, e chegou-se a um consenso final pela avaliação de um terceiro especialista. Os estudos necessários foram lidos na íntegra, e as seguintes informações e características foram registradas: nome do primeiro autor, ano de publicação, país, tipo de estudo, média de idade, número de participantes, e testes de infecção por *H. pylori*.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software Stata 12.0. As razões de chance (RC) combinadas, com os intervalos de confiança (IC) de 95% correspondentes, foram consideradas tamanho de efeito para todos os estudos qualificados. Dois métodos (o teste de Cochran e a estatística I²) foram usados para avaliar a heterogeneidade estatística

entre os dados resumidos: o $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativos quanto à heterogeneidade, e a estatística I^2 sugere heterogeneidade significativa com um valor $> 50\%$.¹⁶ Um modelo de efeito randômico foi usado para calcular a estimativa de tamanho de efeito geral para esta metanálise. Para examinar as fontes de heterogeneidade entre os estudos qualificados, foram realizadas análises de subgrupos de acordo com características diferentes, tais como desenho do estudo (estudos transversais ou caso-controle), país do estudo (asiáticos ou ocidentais), e testes para infecção por *H. pylori* (teste respiratório com ureia marcada, testes sorológicos ou outros). Os testes respiratórios com ureia marcada (UBT) incluíram o 13C-UBT e o 14C-UBT, os testes sorológicos incluíram o método Colloidal gold e o ELISA. Outros testes incluíram a Coloração de Giemsa e os casos em que as informações não estavam disponíveis (N/D). A análise de sensibilidade foi realizada para avaliar os efeitos do estudo específico na estimativa de efeitos resumidos e na estabilidade dos resultados. Os testes de regressão de Begg e Egger foram usados para avaliar o viés de publicação. Foi realizado o método de metarregressão para dados de medição, tais como, tamanho da amostra, média de idade e razão de sexos. Um p valor bicaudal $< 0,05$ foi definido como estatisticamente significativo.

Resultados

Características básicas dos artigos¹⁷⁻³³

Foi apresentado um fluxograma de estudos para revisão sistemática na Figura 1. Desses estudos, foram excluídos 80 estudos duplicados, e, em seguida, com base nos títulos e resumos dos artigos restantes, foram excluídos 57 estudos. Ao final, 17 publicações foram selecionadas após realizar o exame do texto dessas 22 publicações na íntegra, conforme especificado no fluxograma.

No total, 6 estudos transversais e 11 estudos caso-controle foram selecionados na metanálise, no período de 1996 a 2019. Entre os 17.226 participantes, a prevalência de *H. pylori* em 6.376 pacientes hipertensos foi de 64,9, e em 10.850 normotensos foi de 56,3%. As principais características dos estudos incluídos nesta revisão foram apresentadas na Tabela 1.¹⁷⁻³³

Resultados da metanálise

Com base no modelo de efeitos randômicos da Figura 2, a estimativa geral das RC combinadas (IC 95%) de *H. pylori* e hipertensão foi 2,07 (1,46–2,94), o que era estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

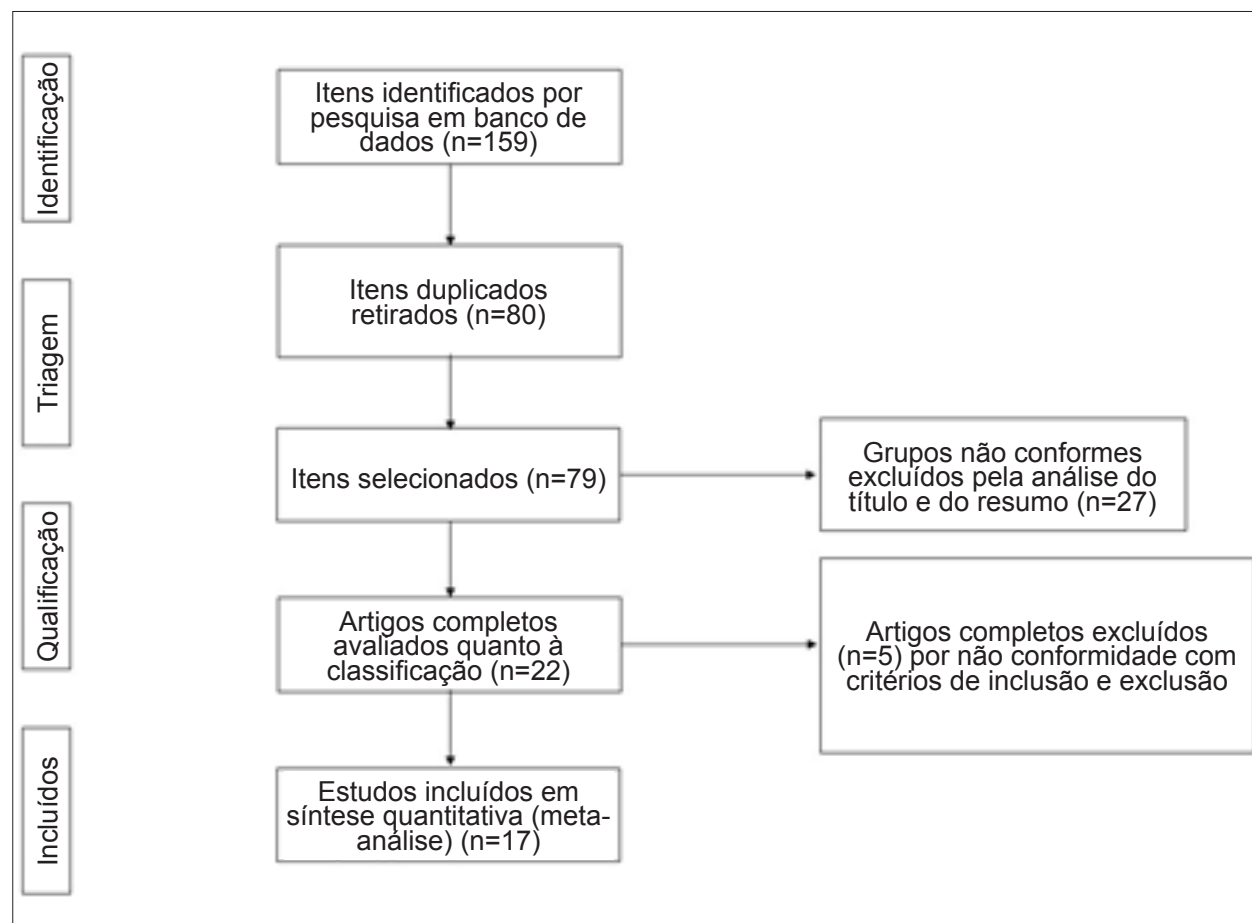


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos na meta-análise.

Tabela 1 – Características básicas dos dezessete artigos incluídos

Estudos	Ano	País	Constatação da H. pylori	Hipertensão (H. pylori + / -)	Normotensos (H. pylori + / -)	Média de idade	Desenho do estudo	Razão de sexos	limiar p
Yang ¹⁷	2016	China [#]	14C-UBT	78(66/12)	78(37/41)	N/D	Estudo caso-controle	0,79	0,05
Liu ¹⁸	2015	China [#]	14C-UBT	150(125/25)	150(71/79)	63,60	Estudo caso-controle	1,04	0,05
Huai ¹⁹	2014	China [#]	13C-UBT	535(338/197)	1051(232/819)	68,30	Estudo transversal	2,68	0,05
Ma ²⁰	2015	China [#]	Coloração de Giemsa	112(42/70)	170(53/117)	N/D	Estudo caso-controle	N/D	0,05
Chu ²¹	2014	China [#]	IgG Colloidal gold	150(67/83)	50(14/36)	60,85	Estudo caso-controle	1,41	0,05
Hu ²²	2017	China [#]	N/D	176(82/94)	568(224/344)	52,53	Estudo transversal	1,23	0,05
Lip ²³	1996	Reino Unido ^{\$}	ELISA $\geq$ 8 unidades/ml).	124(106/18)	38(25/13)	53,06	Estudo caso-controle	1,03	0,05
Liu ²⁴	2007	China [#]	ELISA	488(189/299)	942(317/625)	46,56	Estudo transversal	0,71	0,05
Sun ²⁵	2018	China [#]	14C-UBT	90(76/14)	65(34/31)	44,74	Estudo caso-controle	1,12	0,05
Li ²⁶	1999	China [#]	IgG ELISA	42(16/26)	60(18/42)	55,41	Estudo caso-controle	1,62	0,05
Zhao ²⁷	2019	China [#]	14C-UBT	102(43/59)	102(18/84)	47,85	Estudo caso-controle	0,94	0,05
Migneco ²⁸	2003	Itália ^{\$}	13C-UBT	72(40/32)	70(35/35)	52,51	Estudo caso-controle	0,95	0,05
Vahdat ²⁹	2013	Irã [#]	ELISA >30 RU/ml	459(316/143)	1295(764/531)	40,79	Estudo transversal	0,97	0,05
Zheng ³⁰	2014	China [#]	Coloração de Giemsa	112(42/70)	170(53/117)	52,19	Estudo caso-controle	1,29	0,05
Sung ³¹	2003	Coreia [#]	ELISA $\geq$ 6 U/mL	2838(1964/874)	5509(3818/1691)	48,06	Estudo transversal	1,36	0,05
Sotuneh ³²	2014	Itália ^{\$}	ELISA >20 ur/ml	808(606/202)	492(385/107)	69,23	Estudo transversal	N/D	0,05
S.VSM ³³	2012	Índia [#]	IgG ELISA > 40 ur/ml	40(18/22)	40(9/31)	44,09	Estudo caso-controle	1,05	0,05

UBT: teste respiratório com ureia marcada; ELISA: ensaio de imunoabsorção enzimática; N/D: não disponível; * Razão de sexos: masculino/feminino; # países asiáticos; \$ países ocidentais.

Análise de subgrupos por região, desenho de estudo, e método de teste

Para a análise por subgrupo por região (em países asiáticos, 5372 pacientes hipertensos e 10250 normotensos, e em países ocidentais, 1004 pacientes hipertensos e 600 normotensos), a infecção por H. pylori foi associada ao risco de hipertensão em países asiáticos (RC 2,26, IC 95% 1,51-3,38; $I^2 = 95,1\%$, $p < 0,05$), e não houve diferenças significativas nos países ocidentais.

Na análise por subgrupo por desenho do estudo, a RC combinada para infecção por H. pylori e hipertensão foi de 2,53 (IC 95% 1,72-3,72; $I^2 = 72,7\%$, $p < 0,05$) nos estudos caso-controle. Não se observaram diferenças estatísticas nos estudos transversais (Figuras 3 e 4).

Na análise por subgrupo que utilizou o UBT para testar quanto à infecção por H. pylori, esta foi associada a um risco mais alto de hipertensão (RC 4,13, IC 95% 2,60-6,54; $I^2 = 76,7\%$, $p < 0,05$). A infecção por H. pylori também foi associada a um risco mais alto de hipertensão na análise por subgrupo que utilizou testes sorológicos (RC 1,33, IC 95% 1,04-1,68; $I^2 = 77,1\%$, $p < 0,05$) (Figura 5).

Viés de publicação

O teste de Begg foi utilizado para avaliar o viés de publicação com o gráfico de funil (Figura 6). Houve uma

assimetria no gráfico de funil para os estudos selecionados. O viés de publicação significativo também foi identificado no teste de regressão de Egger ($p = 0,047$).

Análise de sensibilidade

Realizamos uma análise de sensibilidade para testar as fontes de heterogeneidade e avaliamos a estabilidade dos resultados. Os resultados da análise de sensibilidade demonstraram que nenhum estudo específico teve influência extrema na razão de chances combinada (Figura 7).

Metarregressão

Estudos específicos sem média de dados ($n = 2$) ou sem dados de sexo masculino ou feminino ($n = 2$) foram excluídos. Os resultados de metarregressões univariadas mostram a ausência de efeitos significativos de tamanho de amostra ($p = 0,181$), média de idade ($p = 0,542$), razão de sexos ($p = 0,367$) na associação entre a infecção por H. pylori e o risco de hipertensão nos estudos (Material Suplementar: Figuras suplementares 1-3).

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo de revisão sistemática que demonstra a relação entre a infecção por H. pylori e a hipertensão. Os achados demonstraram

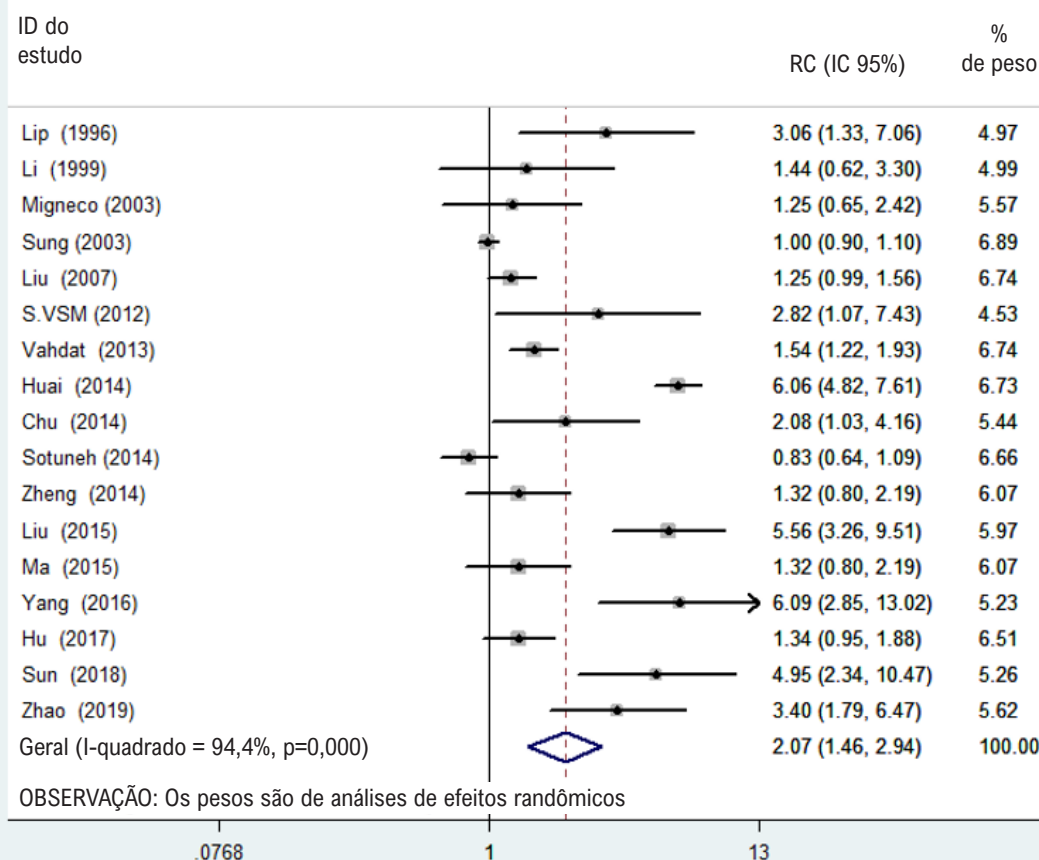


Figura 2 – Gráfico de floresta da associação entre infecção por *H. pylori* e hipertensão.

que a prevalência da infecção por *H. pylori* foi associada positivamente à hipertensão, e esse resultado foi consistente no grupo de caso-controle na análise por subgrupo. Mendel et al.³⁴ foram os primeiros a levantar a hipótese da relação entre a infecção por *H. pylori* e as doenças cardíacas coronárias. Depois disso, alguns acadêmicos realizaram pesquisas sobre a infecção por *H. pylori* em doenças cardiovasculares.³⁵

Um estudo de coorte prévio demonstrou que indivíduos infectados por *H. pylori*, com diagnóstico positivo de gastrite ativa crônica, tinham o risco 29% mais alto de desenvolver hipertensão durante o período de acompanhamento.³⁶ Um estudo chinês indicou que a infecção por *H. pylori* foi independentemente associada a PAD mais alta, mas não PAS mais alta depois de se ajustar as covariáveis.¹⁴ Entretanto, vários estudos demonstraram que a infecção por *H. pylori* não influenciou a pressão arterial.^{37,38} Obviamente, não podemos concluir que a infecção por *H. pylori* facilita a hipertensão. Entretanto, nossa metanálise agora sustenta a associação entre a infecção por *H. pylori* e a hipertensão.

A prevalência da infecção por *H. pylori* varia notadamente em vários países e regiões. As infecções por *H. pylori* em

países asiáticos eram comuns e distribuídas por uma grande extensão. A taxa média de infecção na China foi de 58,07%, com 50% na faixa etária entre 10 e 20 anos.³⁹ A investigação epidemiológica demonstrou que a cepa positiva para o gene *A* associado a citocina (gene *cagA*) de várias áreas geográficas apresenta clara diferenciação filogeológica. Mais de 90% dos isolados de *H. pylori* de países da Ásia Ocidental, tais como a China e o Japão, contêm proteína *cagA*, enquanto apenas 60% a 70% dos isolados de *H. pylori* em países ocidentais, tais como os Estados Unidos, contêm a proteína *cagA*.⁴⁰ Além disso, Migneco A et al.²⁸ identificaram que apenas entre os pacientes com resultado positivo alto para *cagA* a PAD diminuiu mais claramente depois de o *H. pylori* ter sido erradicado, e isso pode estar ligado ao relacionamento molecular entre o antígeno *cagA* da *H. pylori* e alguns peptídeos expressos por células endoteliais e células de músculo liso. É notável que a RC da hipertensão em populações asiáticas com infecção por *H. pylori* foi 2,26 vezes maiores do que as de sujeitos normotensos em nosso estudo. Esses resultados sugerem que a origem étnica pode ter um possível impacto na relação entre a infecção por *H. pylori* e a hipertensão.

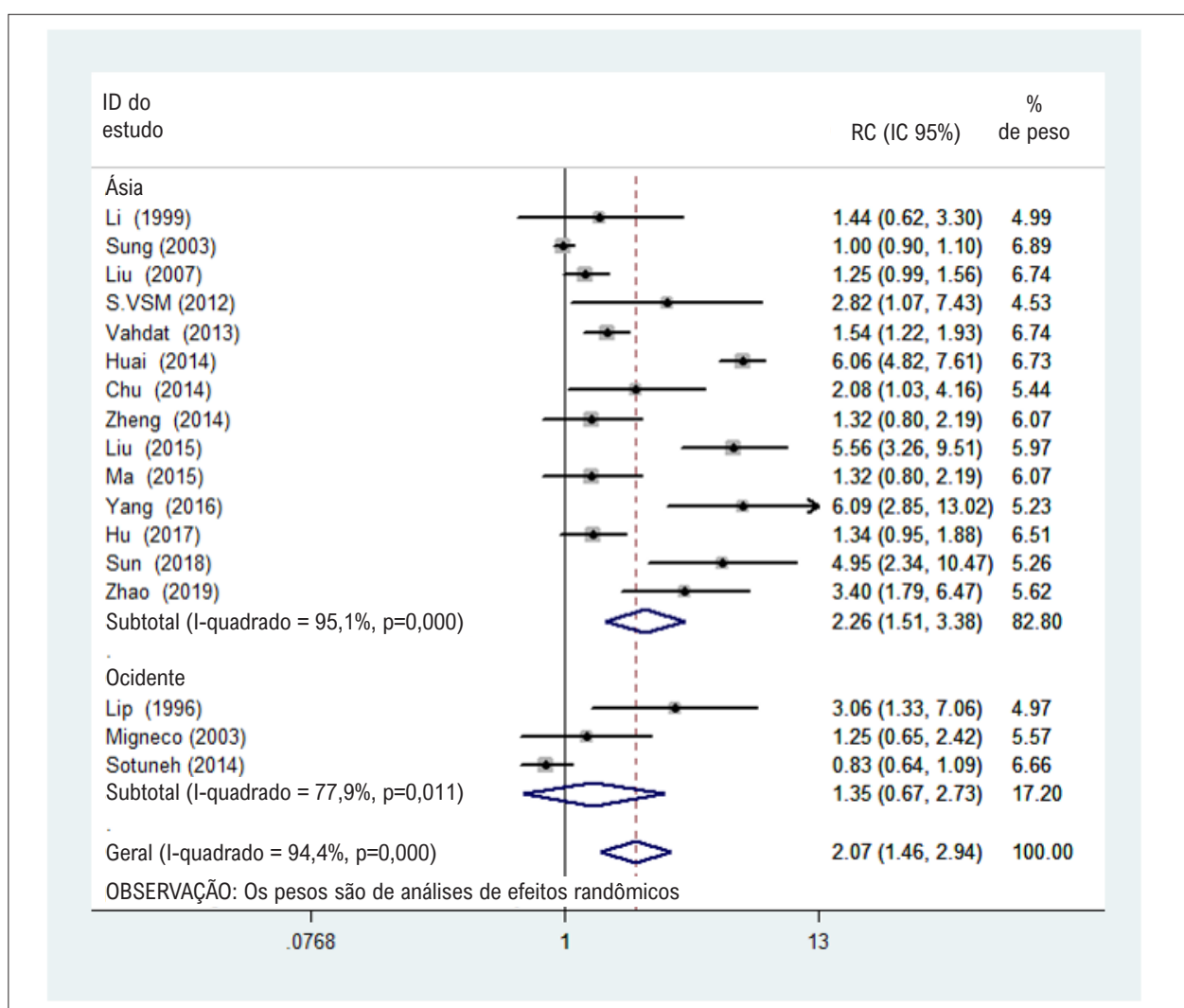


Figura 3 – Gráfico de floresta de análises de subgrupos comparando a Ásia ao Ocidente.

Outro problema para se determinar a infecção por *H. pylori* e hipertensão é o método utilizado para testar a infecção por *H. pylori*. Embora os testes sorológicos sejam uma forma de triagem comum, eles não garantem a identificação da infecção por *H. pylori* ativa.⁴¹ A precisão do diagnóstico utilizando-se o UBT para se detectar a infecção por *H. pylori* na população asiática, especialmente o 13C-UBT, que tinha uma precisão diagnóstica impressionante, com uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 96%.⁴² Em nossa análise por subgrupo, o risco de hipertensão era mais alto quando a infecção por *H. pylori* foi determinada utilizando-se um UBT, em comparação com outros testes.

Os mecanismos que ligam a infecção por *H. pylori* à hipertensão ainda não estão claros. Há várias hipóteses que sustentam a relação, e uma das mais plausíveis é a dos níveis de citocinas inflamatórias. Epstein et al.⁴³ indicaram que a inflamação crônica causada pela infecção por *H. pylori* pode levar à aterosclerose avançada, consequentemente. Além disso, um estudo prospectivo demonstrou que a *H. pylori*

tinha uma associação positiva com LDL alto e HDL baixo.⁴⁴ Os lipídeos, como parte integral da membrana celular, têm um papel importante no desenvolvimento da hipertensão.⁴⁵ Especula-se que a infecção por *H. pylori* leva ao metabolismo anormal de LDL-C, HDL-C e TC, o que, por sua vez, resulta em hipertensão. A infecção por *H. pylori* destrói a tolerância imune e causa reação autoimune, que pode fazer parte da patogênese da hipertensão.^{46,47} Identificou-se que a idade é um preditor independente da infecção por *H. pylori*, e há uma tendência crescente de prevalência com a idade, apesar de não existir diferença de prevalência entre os sexos.⁴⁸ Além disso, os homens têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares que as mulheres, pelo menos abaixo dos 60 anos.⁴⁹ Entretanto, nosso estudo mostra a ausência de efeitos significativos de idade e sexo na associação entre a infecção por *H. pylori* e o risco de hipertensão. É possível que diferenças étnicas, avaliação da infecção por *H. pylori*, tamanho de amostras, e possíveis fatores de confusão contribuam para a existência de discrepâncias.

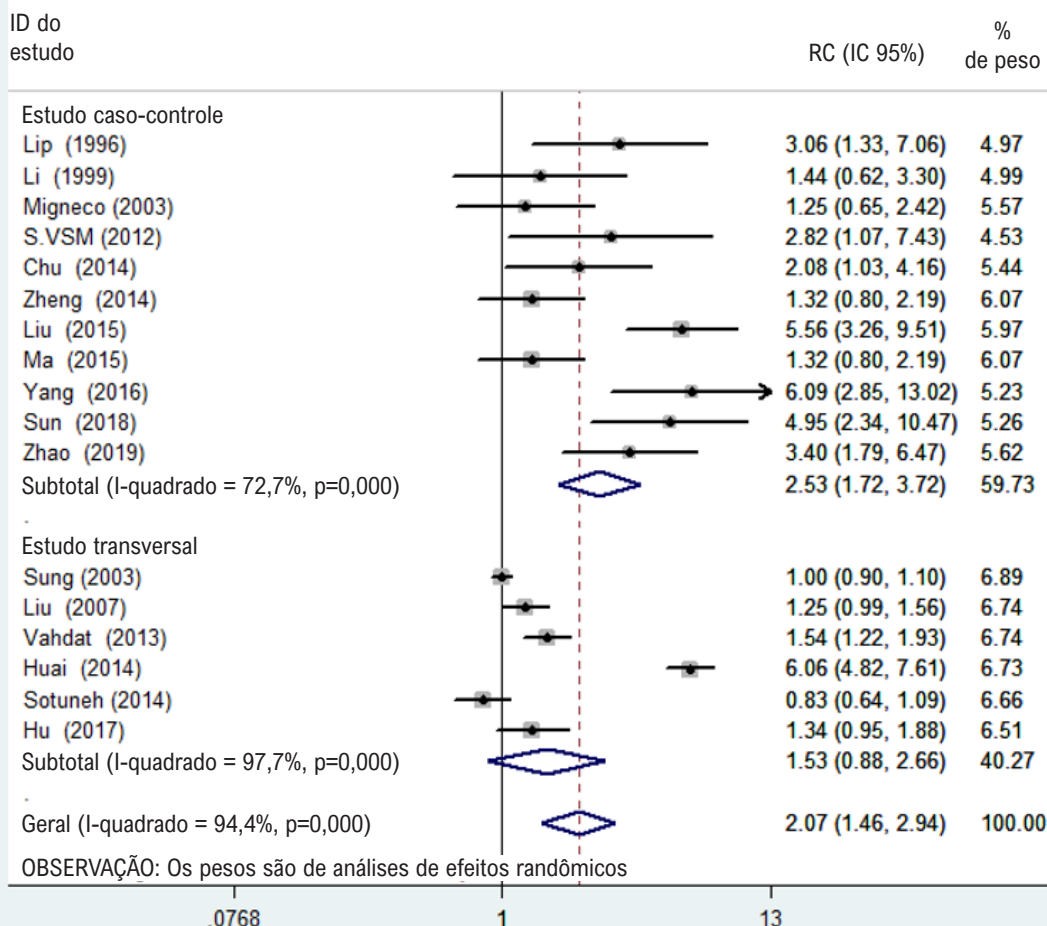


Figura 4 – Gráfico de floresta de análises de subgrupos estudos caso-controle a estudos transversais.

Limitações

Há várias limitações em nosso estudo. Primeiramente, todos os estudos incluídos foram estudos observacionais, o que dificultou a estimativa de uma associação causal. Em segundo lugar, foi identificada uma heterogeneidade nas metanálises e não foi possível ajustar variáveis com o potencial de serem fatores de confusão por outras informações não acessíveis. Em terceiro lugar, mais estudos originais foram realizados na população asiática, e houve um viés de publicação na metanálise.

Conclusões

Em conclusão, nossos resultados indicaram que a infecção por *H. pylori* está associada positivamente à hipertensão. As estratégias de prevenção da infecção por *H. pylori* e a

erradicação da *H. pylori* podem ter um efeito significativo na prevenção e no tratamento da hipertensão, e devem ser avaliadas em mais detalhes.

Author Contributions

Concepção e desenho da pesquisa: Huang M, Zhu L. Obtenção de dados: Jin Y, Fang Z. Análise e interpretação dos dados: Fang Z. Análise estatística: Jin Y. Obtenção de financiamento: Yao Y, Chen Y. Redação do manuscrito: Huang M, Zhu L. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yao Y, Chen Y.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

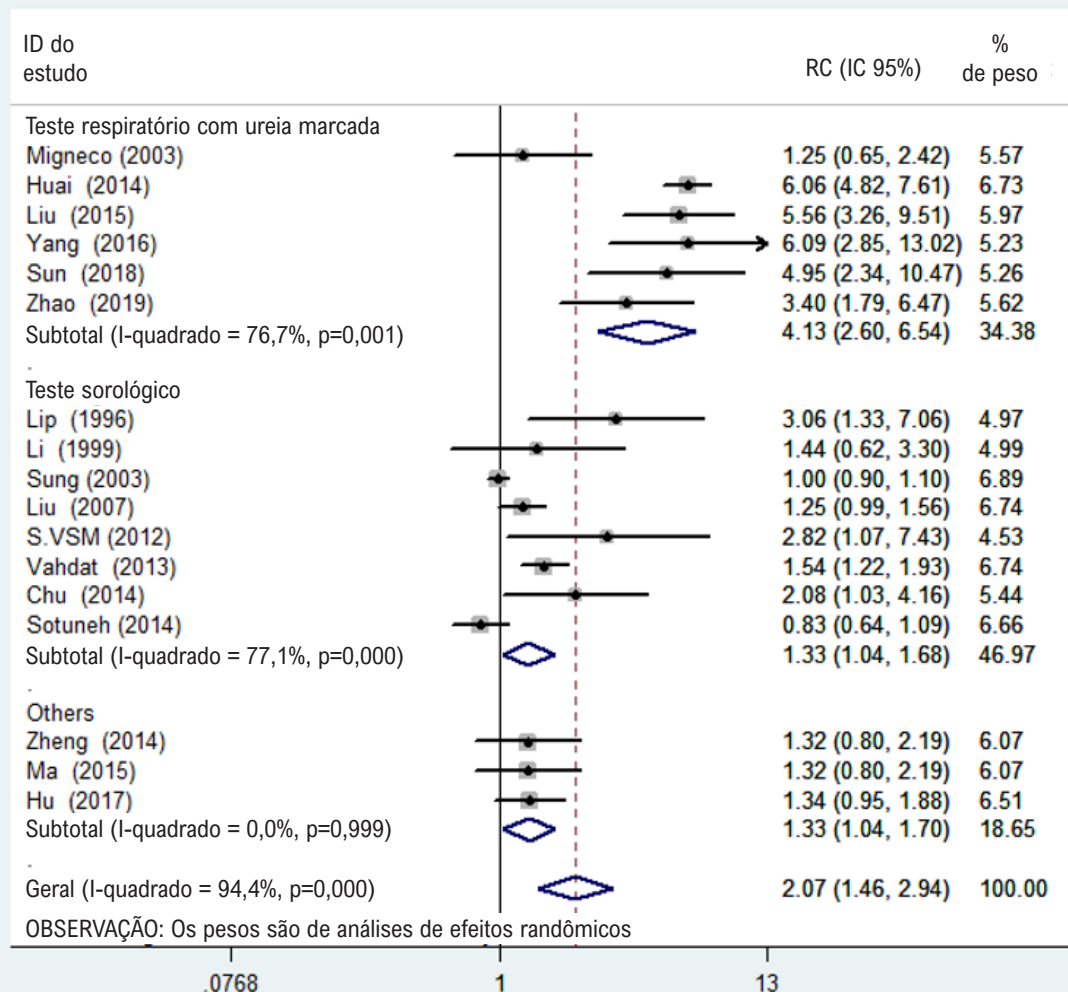


Figura 5 – Gráfico de floresta de análises de subgrupos comparando vários métodos de diagnóstico.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por National Natural Science Foundation of China (Nº 81874280 and Nº 81673266); Anhui Provincial Natural Science Foundation (Nº 1808085QH283 and Nº 1808085MH297); Key Research and Development Program of Anhui Province (Nº 1804h08020261); Key Projects of Anhui Provincial Department of Education (Nº KJ2019A0405).

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.

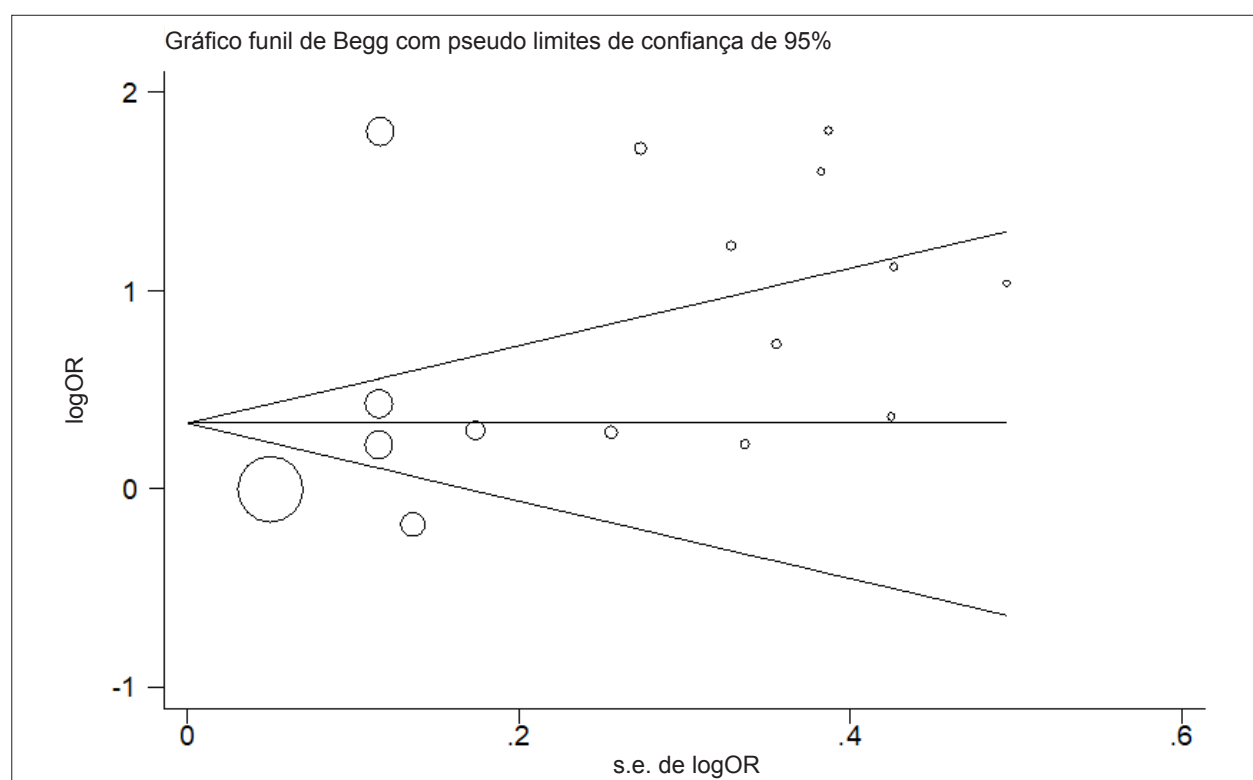


Figura 6 – Gráfico de funil com pseudolímite de confiança de 95%.

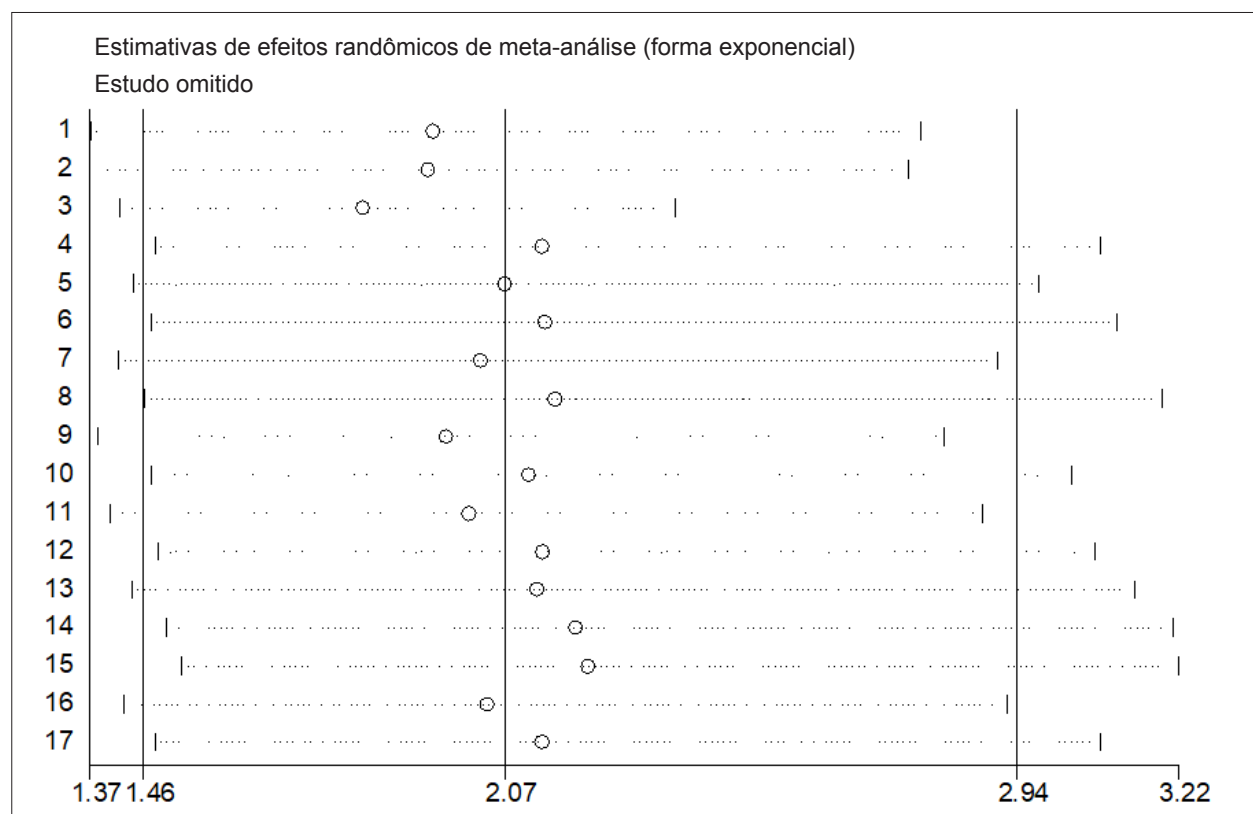


Figura 7 – Análise de sensibilidade para associação entre *H. pylori* e hipertensão.

Referências

1. Subasinghe AK, Arabshahi S, Busingye D, Evans RC, Walker KZ, Riddell MA, et al. Association between salt and hypertension in rural and urban populations of low to middle income countries: A systematic review and meta-analysis of population based studies. *Asia Pacific Clin Nutr*. 2016;25(2):402-13.
2. Li Y, Wang L, Feng X, Zhang M, Huang Z, Deng Q, et al. Geographical variations in hypertension prevalence, awareness, treatment and control in china: Findings from a nationwide and provincially representative survey. *J Hypertens*. 2018;36(1):178-87.
3. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370(9587):591-603.
4. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *Jama*. 2009;302(4):401-11.
5. Pevsner-Fischer M, Blacher E, Tatirovsky E, Ben-Dov IZ, Elinav E. The gut microbiome and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(1):1-8.
6. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331-40.
7. Brown LM. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283-97.
8. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
9. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016;21 (Suppl 1):3-7.
10. Innocenti M, Thoreson AC, Ferrero RL, Stromberg E, Bolin I, Eriksson L, et al. *Helicobacter pylori*-induced activation of human endothelial cells. *Infect Immun*. 2002;70(8):4581-90.
11. Ma J, Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharmacol*. 2018;9:1082.
12. Choi JM, Lim SH, Han YM, Lee H, Seo JY, Park HE, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness: Results from a large cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14:e0221643.
13. Liuba P, Pesonen E, Paakkari I, Batra S, Andersen L, Forslid A, et al. Co-infection with *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* results in vascular endothelial dysfunction and enhanced VCAM-1 expression in apoe-knockout mice. *J Vasc Res*. 2003;40(2):115-22.
14. Wan Z, Hu L, Hu M, Lei X, Huang Y, Lv Y. *Helicobacter pylori* infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults. *J Hum Hypertens*. 2018;32(2):158-64.
15. Lu C, Jia H, Xu A, Tang J, Xu G, Yue W, et al. *Helicobacter pylori* infection and pepsinogen levels have clinical significance in hypertension patients. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5675-80.
16. Higgins JP, Thompson SC, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
17. Guang Y, Qian-sheng W, Yun-xia L, Xin-rong H, Dong-liang L. Research of *Helicobacter pylori* infection and change of c-reactive protein in patients with essential hypertension. *Chin J Nosocomiol*. 2006;26:2735-7.
18. Fei-fei L, Jun S, Hai-yan G. *Helicobacter pylori* infection and its correlation in 150 patients with hypertension. *Prev Treat Cardiovasc Dis*. 2015:42-3.
19. Yong-jun H, Gui-chi Z, Hui-ling L. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and primary hypertension and hypertensive heart disease. *Clin J Med Offic*. 2014;42:1113-1114+1121.
20. Yun-ma S, Xue-mei W, Mei-yue C. Clinical analysis of hypertension with peptic ulcer. *Health Vocational Education*. 2015;33:144-5.
21. Hong-jiu C, Wen-dong Y. Correlation between carotid artery atherosclerosis and *Helicobacter pylori* infection in patients with essential hypertension. *Pract J Card Cerebr Pneumol Vasc Dis*. 2014;22:22-4.
22. Ming-xi H, Li Y, Yuan-yuan W, Jin-ying G, Lan L. Assess of blood vessel condition on different levels of blood pressure and analysis of the relevant risk factors. *Chin J Laborat Diagn*. 2017;21:1221-5.
23. Lip GH, Wise R, Beevers G. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. Study shows association between *H. pylori* infection and hypertension. *BMJ*. 1996;312:250-1.
24. Liu L, Liu Y, Tong W, Ye H, Zhang X, Cao W, et al. Pathogen burden in essential hypertension. *Circulation*. 2007;71:1761-4.
25. Ping S, Jia-he S, Qing-xia X, Li-li Z, Xi-tian H. Serum levels of *tnf-α*, *il-6* and *il-8* in hypertensive patients with different types of *Helicobacter pylori* infection. *Infect Dis Info*. 2018;31:165-7.
26. Dai-yu L, Hua Z, Liang-hai C, Qing W. A preliminary study on the relationship between serum *Helicobacter pylori* antibody detection and coronary heart disease. *J South Med Univ*. 1999:200-1.
27. Wei-hua Z. Correlation analysis between *Helicobacter pylori* infection and lipid metabolism in patients with essential hypertension. *Mod Diagn Treat*. 2019;30:2292-3.
28. Migneco A, Ojetti V, Specchia L, Franceschi F, Candelli M, Mettimano M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter*. 2003;8:585-9.
29. Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, Hadavand F, Bolkheir A, Assadi M, et al. Association of pathogen burden and hypertension: The Persian Gulf healthy heart study. *Am J Hypertens*. 2013;26:1140-7.
30. Zheng-fa Z. Clinical analysis of peptic ulcer in patients with hypertension. *China Health Care Nutrition*. 2014:72-3.
31. Sung KC, Suh JY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Lee MH, et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:429-33.
32. Sotuneh N, Hosseini SR, Shokri-Shirvani J, Bijani A, Ghadimi R. *Helicobacter pylori* infection and metabolic parameters: Is there an association in elderly population? *Int J Prev Med*. 2014;5:1537-42.
33. S. VSM, Kutty AVM, Annamalai N. *Helicobacter pylori* infection and hypertension: Is there an association? *Biomed Res*. 2012 (0970-938X)
34. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1994;71:437-9.
35. Kim YI, Kim YA, Lee JW, Kim HJ, Kim SH, Kim SG, et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on long-term mortality in patients with hypertension. *Gut Liver*. 2020;14:47-56.
36. Barnes RJ, Uff JS, Dent JC, Gear MW, Wilkinson SP. Long-term follow up of patients with gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Brit J Gen Pract*. 1991;41:286-8.
37. Kopacova M, Koupil I, Seifert B, Fendrichova MS, Spirkova J, Vorisek V, et al. Blood pressure and stature in *Helicobacter pylori* positive and negative persons. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5625-31.
38. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, et al. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3005-10.
39. Wang KJ, Wang RT. Meta-analysis on the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in China. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2003;24:443-6.
40. Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* typing as a tool for tracking human migration. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:829-34.
41. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: Ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:55-66.

42. Abd Rahim MA, Johani FH, Shah SA, Hassan MR, Abdul Manaf MR. ^{>13}c-urea breath test accuracy for *helicobacter pylori* infection in the asian population: A meta-analysis. *Ann Glob Health*. 2019;85.
43. Epstein SE. The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course. *Circ Res*. 2002;90:2-4.
44. Nam SY, Ryu KH, Park BJ, Park S. Effects of helicobacter pylori infection and its eradication on lipid profiles and cardiovascular diseases. *Helicobacter*. 2015;20:125-32.
45. Zicha J, Kunes J, Devynck MA. Abnormalities of membrane function and lipid metabolism in hypertension: A review. *Am J Hypertens*. 1999;12:315-31.
46. Algood HM, Cover TL. *Helicobacter pylori* persistence: An overview of interactions between h. Pylori and host immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:597-613.
47. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97:1127-64.
48. Wang W, Jiang W, Zhu S, Sun X, Li P, Liu K, et al. Assessment of prevalence and risk factors of helicobacter pylori infection in an oilfield community in hebei, china. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:186.
49. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: The framingham study. *Ann Intern Med*. 1976;85:447-52.



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

Helicobacter Pylori e Pressão Alta

Helicobacter Pylori and High Blood Pressure

Andre Rodrigues Durães¹ 

Universidade Federal da Bahia,¹ Salvador, BA - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre Infecção por *Helicobacter Pylori* e Hipertensão Arterial Sistêmica: Metanálise

A pressão arterial alta (PA) continua sendo a principal causa de morte no mundo, respondendo por 10,4 milhões de mortes por ano.¹ Além disso, data da Organização Mundial da Saúde destacou o impacto global significativo da hipertensão arterial sistêmica (HAS): estima-se que 1,13 bilhão de pessoas em todo o mundo têm hipertensão, a maioria (dois terços) vivendo em países de baixa e média renda; e é uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo.

A PA é determinada por vários parâmetros do sistema cardiovascular, incluindo volume sanguíneo e saída cardíaca (a quantidade de sangue bombeada pelo coração por minuto) e o equilíbrio do tom arterial que é afetado pelo volume intravascular e os sistemas neurohumorais.²

A HAS é uma elevação crônica da pressão arterial que, a longo prazo, causa danos nos órgãos alvo e resulta em aumento da morbidade e mortalidade. O aumento da resistência vascular sistêmica, da rigidez vascular e da responsividade vascular aos estímulos são centrais para a fisiopatologia da hipertensão.³ Além disso, a HAS é uma condição multifatorial que depende de fatores genéticos (epigenéticos), ambientais e sociais associados a fatores de risco metabólicos para doenças cardiocirculatórias e renais, tais como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus.⁴

Entre as diversas possibilidades de associações já levantadas como relacionadas à HAS, Huang et al.⁵ trazem uma hipótese presente principalmente na literatura asiática a qual seria a associação entre *Helicobacter pylori* e a prevalência de HAS. Nesta metanálise, foram incluídos 17 estudos observacionais (11 de controle de caso e 6 transversais) de 1996 a 2019, totalizando 17.226 participantes. A detecção de *H. pylori* foi de 64,9% vs. 56,3% entre hipertensos e normotensos.

Também detectaram uma relação estatisticamente significativa entre *H. pylori* e HAS (razão de chances 2,07; intervalo de confiança de 95% (IC), 1,46, 2,94), que só permaneceu na população asiática. Recentemente, Xiong et al.⁶ publicou um estudo transversal chinês com 17.100 participantes e descobriu que indivíduos com infecção por *H. pylori* apresentaram maior prevalência de hipertensão arterial (57,5% vs. 55,1%, $p = 0,002$). A taxa de infecção por *H. pylori* em pacientes com hipertensão é maior do que em indivíduos não hipertensos (48,8% vs. 46,4%, $p = 0,002$). Após ajuste para potenciais fatores de confusão, a infecção por *H. pylori* aumentou a prevalência de hipertensão arterial (razão de chances, 1.117, IC95%, 1.029-1.213, $p = 0,008$). Este artigo agrega valor à hipótese dos autores. No entanto, podemos ver que temos informações baseadas em estudos observacionais, o que impossibilita a criação de uma relação causa-efeito.

A busca por fatores que possam estar causalmente relacionados à doença começa com a ideia de que as pessoas que têm a exposição devem ter uma frequência diferente da doença daqueles que não têm a exposição. Fator de confusão é o viés resultante da presença de causas comuns de exposições e desfechos. A confusão ocorre quando uma variável está associada tanto à exposição quanto à doença que estamos estudando.⁷⁻⁹ Determinar se uma variável é um fator de confusão requer fazer suposições intestáveis. O único progresso real que pode ser feito com o teste empírico para fatores de confusão é fazer outras suposições não testáveis que logicamente implicam em um teste para suposições que nos importam.¹⁰

Os autores têm o mérito de coletar sistematicamente todas as informações disponíveis e realizar uma metanálise sobre uma associação inesperada. Além disso, o desafio de buscar mais informações sobre a HAS é extremamente relevante devido ao impacto bem conhecido dessa condição em desfechos significativos nos níveis cardiovascular, renal e neurológico, uma vez que a HAS tem uma alta prevalência mundial. No entanto, o cuidado e a cautela são necessários ao utilizar dados de estudos observacionais que fornecem mais informações geradoras de hipóteses do que dados conclusivos. Portanto, é necessário realizar estudos prospectivos, preferencialmente randomizados, para elucidar essa hipótese.

Palavras-chave

Hipertensão; *Helicobacter pylori*.

Correspondência: Andre Rodrigues Durães •

Av. Reitor Miguel Calmon, s/n.

CEP 40110-100, Vale do Canela, Salvador, BA - Brasil

E-mail: andredures@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210629>

Referências

1. GBD 2017 Risk Factor 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. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
2. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
3. Foëx P, Sear JW. Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2004;4(3):71-5. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh020.
4. 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.
5. Mengyun H, Lijun Z, Yuelong J, Zhengmei F, Yan C, Yingshui Y. Association between Helicobacter Pylori Infection and Systemic Arterial Hypertension: A Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):626-636.
6. Xiong X, Chen J, He M, Wu T, Yang H. Helicobacter pylori Infection and the Prevalence of Hypertension in Chinese Adults: The Dongfeng-Tongji Cohort. *J Clin Hypertens*. 2020;22(8):1389-95. doi: 10.1111/jch.13928.
7. Rothman K, Greenland S, Lash T. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
8. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal Knowledge as a Prerequisite for Confounding Evaluation: An Application to Birth Defects Epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2002;155(2):176-84. doi: 10.1093/aje/155.2.176.
9. Hernán MA, Robins JM. Estimating Causal Effects from Epidemiological Data. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(7):578-86. doi: 10.1136/jech.2004.029496.
10. VanderWeele TJ, Shpitser I. On the Definition of a Confounder. *Ann Stat*. 2013;41(1):196-220. doi: 10.1214/12-aos1058.



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

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Aumentada, Diminuída ou Estável ao Longo do Tempo em uma Série de 626 Pacientes com Insuficiência Cardíaca que Receberam Tratamento Médico

Increased, Decreased, or Stable Left Ventricle Ejection Fraction over Time in a Series of 626 Heart Failure Patients Receiving Medical Treatment

Meng-Meng Han,^{1*} Wen-Shu Zhao,^{2*} Xiao-Rong Xu,^{2*} Xin Wang,² Kui-Bao Li,² Cai-Jing Dang,² Juan Zhang,² Jia-Mei Liu,² Mu-Lei Chen,² Xin-Chun Yang,² Lin Xu,²  Hua Wang²

Intensive Care Unit, Beijing Longfu Hospital,¹ Beijing - China

Heart Center and Beijing Key Laboratory of Hypertension Research, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University,² Beijing - China

*Os três primeiros autores contribuíram igualmente para esta pesquisa.

Resumo

Fundamento: A fração de ejeção (FE) tem sido utilizada em análises fenotípicas e na tomada de decisões sobre o tratamento de insuficiência cardíaca (IC). Assim, a FE tornou-se parte fundamental da prática clínica diária.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo investigar características, preditores e desfechos associados a alterações da FE em pacientes com diferentes tipos de IC grave.

Métodos: Foram incluídos neste estudo 626 pacientes com IC grave e classe III–IV da New York Heart Association (NYHA). Os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com as alterações da FE, ou seja, FE aumentada (FE-A), definida como aumento da FE $\geq 10\%$, FE diminuída (FE-D), definida como diminuição da FE $\geq 10\%$, e FE estável (FE-E), definida como alteração da FE $< 10\%$. Valores p inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

Resultados: Dos 377 pacientes com IC grave, 23,3% apresentaram FE-A, 59,5% apresentaram FE-E e 17,2% apresentaram FE-D. Os resultados mostraram ainda 68,2% de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) no grupo FE-A e 64,6% de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) no grupo FE-D. Os preditores de FE-A identificados foram faixa etária mais jovem, ausência de diabetes e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor. Já os preditores de FE-D encontrados foram ausência de fibrilação atrial, baixos níveis de ácido úrico e maior FEVE. Em um seguimento mediano de 40 meses, 44,8% dos pacientes foram vítimas de morte por todas as causas.

Conclusão: Na IC grave, a ICFER apresentou maior percentual no grupo FE-A e a ICFEP foi mais comum no grupo FE-D.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca/mortalidade; Volume Sistólico; Disfunção Ventricular Esquerda; Prognóstico; Uso de Medicamentos.

Abstract

Background: Ejection fraction (EF) has been used in phenotype analyses and to make treatment decisions regarding heart failure (HF). Thus, EF has become a fundamental part of daily clinical practice.

Objective: This study aims to investigate the characteristics, predictors, and outcomes associated with EF changes in patients with different types of severe HF.

Methods: A total of 626 severe HF patients with New York Heart Association (NYHA) class III–IV were enrolled in this study. The patients were classified into three groups according to EF changes, namely, increased EF (EF-I), defined as an EF increase $\geq 10\%$, decreased EF (EF-D), defined as an EF decrease $\geq 10\%$, and stable EF (EF-S), defined as an EF change $< 10\%$. A p -value lower than 0.05 was considered significant.

Results: Out of 377 severe HF patients, 23.3% presented EF-I, 59.5% presented EF-S, and 17.2% presented EF-D. The results further showed 68.2% of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in the EF-I group and 64.6% of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in the EF-D group. The predictors of EF-I included younger age, absence of diabetes, and lower left ventricular ejection fraction (LVEF). The

Correspondência: Lin Xu, Hua Wang •

Heart Center and Beijing Key Laboratory of Hypertension Research, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, No. 8 Gong-Ti South Road, Beijing, 100020
E-mail: xulin1183@163.com, wangh_why33@21cn.com

Artigo recebido em 25/03/2020, revisado em 03/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200250>

predictors of EF-D were absence of atrial fibrillation, lower uric acid level, and higher LVEF. Within a median follow-up of 40 months, 44.8% of patients suffered from all-cause death.

Conclusion: In severe HF, HFrEF presented the highest percentage in the EF-I group, and HFpEF was most common in the EF-D group.

Keywords: Heart Failure/mortality; Stroke Volume; Ventricular Dysfunction, Left; Prognosis; Drug Utilization.

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

Introdução

A fração de ejeção (FE) tem sido utilizada em análises fenotípicas e na tomada de decisões sobre o tratamento de insuficiência cardíaca (IC).¹ Assim, a FE tornou-se parte fundamental da prática clínica diária. A IC é atualmente classificada de acordo com a FE — insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER; FE < 40%), insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi; FE 40–49%) ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp; FE ≥ 50%).² A avaliação da FE de referência em todos os pacientes com IC é essencial para o diagnóstico, tratamento e prognóstico. O grau de ativação neuro-humoral e a resposta ao tratamento médico diferem entre os tipos de IC.^{3–5} Indicações para o tratamento de IC podem surgir com a deterioração da FE.^{6,7} Além disso, a FE não é uma medida estática e alterações ao longo do tempo são comuns em todos os grupos de IC.^{8–10}

A maioria dos estudos recentes sobre IC incluiu pacientes com classificação funcional II–IV da New York Heart Association (classe NYHA). Entretanto, algumas pesquisas têm se concentrado em pacientes críticos com classe III–IV da NYHA. Adicionalmente, essas pesquisas avaliaram o espectro completo de alterações da FE para todos os grupos de IC, mas não detalharam os determinantes da mudança e o prognóstico associado em pacientes com IC grave. Assim, este estudo examinou os padrões de alteração longitudinal da FE em uma coorte de pacientes com IC grave e analisou se as alterações da FE tiveram implicações prognósticas na ICfer, ICFEi e ICFEp.

Métodos

População do estudo

Pacientes acometidos de IC grave foram incluídos neste estudo entre janeiro de 2011 e dezembro de 2016. Os cardiologistas responsáveis chegaram ao diagnóstico de IC com base nos critérios do estudo de Framingham.¹¹ A gravidade da IC foi definida como classe III–IV da NYHA, N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) > 1000 pg/mL e teste de caminhada de 6 minutos < 150 m. Pacientes com tipos diferentes de IC foram classificados de acordo com as novas Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology* — ESC) para o diagnóstico e tratamento da IC crônica e aguda: ICfer, ICFEi e ICFEp. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, e foi conduzida em conformidade com a declaração de Helsinki. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes.

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão: (1) pacientes com IC grave e classe III–IV da NYHA; (2) pacientes com dados completos de histórico clínico e anamnese; (3) pacientes com 18 anos ou mais. Critérios de exclusão: (1) pacientes com dispneia não cardíaca; (2) pacientes com choque cardiogênico; (3) pacientes com infarto agudo do miocárdio; (4) pacientes com doenças terminais e tempo de sobrevida previsto < 1 ano (por exemplo, câncer terminal); (5) pacientes grávidas ou lactantes (Figura 1).

Coleta de dados

Todas as informações dos pacientes, incluindo características demográficas, anamnese, exames laboratoriais, resultados ecocardiográficos e uso de medicação, foram coletadas a partir dos prontuários eletrônicos por um único pesquisador como dados de referência.

Pacientes com pelo menos duas avaliações de FE foram incluídos neste estudo. Para pacientes com mais de duas avaliações de FE, foram considerados o primeiro e o último resultado para o cálculo de alteração da FE. O tempo decorrido entre os dois exames foi demonstrado por meio de um gráfico de dispersão (Figura 2). Um ultrassonografista cardíaco realizou todos os estudos ecocardiográficos utilizando um aparelho de ultrassom VV5. Técnicas padrão foram adotadas para obtenção de medidas de modo M, bidimensionais e de Doppler conforme as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹² Os pacientes foram divididos em três grupos com base nas alterações da FE: FE aumentada (FE-A), definida como aumento da FE ≥ 10%, FE diminuída (FE-D), definida como diminuição da FE ≥ 10% e FE estável (FE-E), definida como alteração da FE < 10%. O método utilizado para calcular a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi a modificação da dieta na doença renal (*Modification of Diet in Renal Disease* — MDRD) e para medir o NT-proBNP foi a eletroluminescência.

Todos os pacientes foram acompanhados por telefone ou em ambulatorios e os desfechos primários foram registrados. Os desfechos primários incluíram morte por todas as causas.

Análise estatística

O programa SPSS 22.0 foi utilizado para a realização da análise estatística. A distribuição normal foi testada nas variáveis contínuas pelo método de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão (DP) ou mediana com intervalo interquartil (IIQ) segundo o teste de normalidade. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagem (%). Para comparações múltiplas, cada valor foi comparado por análise de variância (ANOVA) de uma via, seguindo o teste de Dunnett, quando os

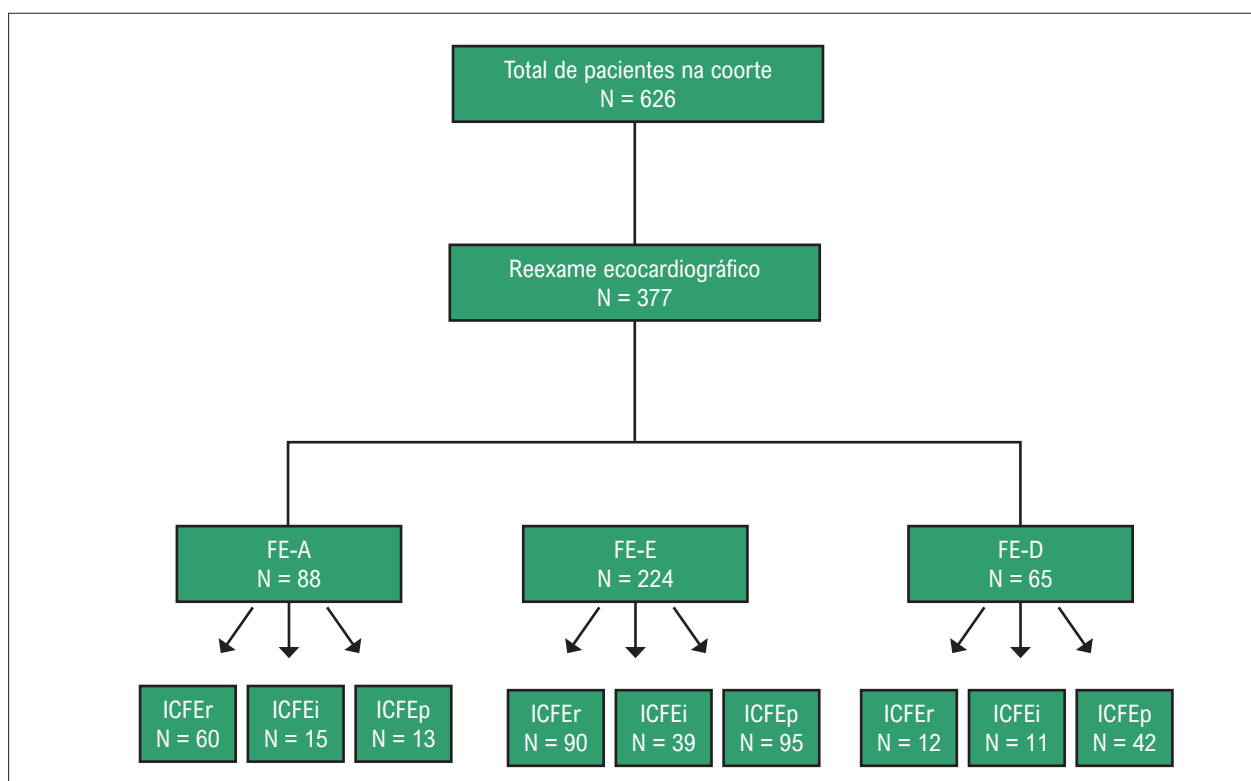


Figura 1 – Fluxograma de pacientes incluídos no estudo. FE-A: fração de ejeção aumentada; FE-E: fração de ejeção estável; FE-D: fração de ejeção diminuída; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFeI: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

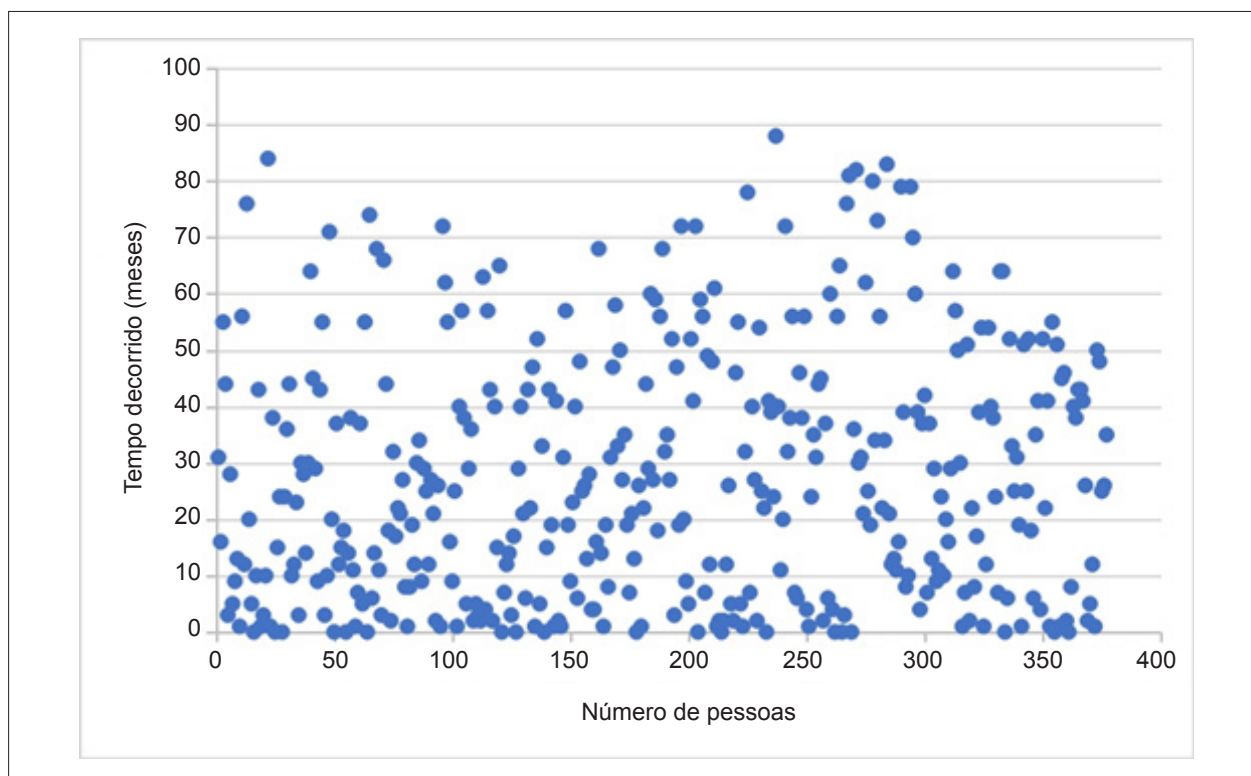


Figura 2 – Gráfico de dispersão da distribuição do tempo decorrido entre os exames de ultrassom.

Artigo Original

dados apresentavam distribuição normal, enquanto os dados contínuos com distribuição não normal foram comparados por testes não paramétricos (teste H de Kruskal-Wallis). Variáveis categóricas foram testadas pelo teste qui-quadrado. Modelos de regressão logística multivariada foram aplicados para avaliar preditores independentes de FE aumentada ou diminuída. Como os preditores de alteração da FE eram desconhecidos na maioria dos casos, os modelos multivariados incluíam todas as variáveis clinicamente relevantes que poderiam potencialmente afetar a FE ao longo do tempo. Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para avaliar a associação entre as alterações da FE e a morte por todas as causas e comparadas pelo teste de Mantel-Cox. Valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Dados gerais

Foram incluídos neste estudo 626 pacientes com IC grave e classe III–IV da NYHA entre janeiro de 2011 e dezembro de 2016. Após uma mediana de 27 meses, 377 pacientes com pelo menos 2 exames ecocardiográficos foram inseridos nesta análise. As informações dos pacientes são descritas na Figura 1. O perfil geral da população foi: média de idade de 67 ± 13 anos, 60,2% do sexo masculino, 43,0% com ICFeR, 17,2% com ICFei e 39,8% com ICFeP. De acordo com a primeira medida do Doppler, 88 pacientes (23,3%) apresentavam FE-A — 68,2% com ICFeR, 17,0% com ICFei e 14,8% com ICFeP; 224 pacientes (59,5%) apresentavam FE-E — 40,2% com ICFeR, 17,4% com ICFei e 42,4% com ICFeP; e 65 pacientes (17,2%) apresentavam FE-D — 18,5% com ICFeR, 16,9% com ICFei e 64,6% com ICFeP (Figura 3).

Características de referência dos pacientes

Os pacientes com FE-A eram mais jovens e predominantemente do sexo masculino, enquanto os pacientes com FE-D apresentaram maior percentual de cardiopatia isquêmica e ICFeP. Além disso, os pacientes com FE-A tinham maior frequência cardíaca e menor pressão arterial sistólica. A média da pressão arterial sistólica foi 129 mmHg, da pressão arterial diastólica foi 80 mmHg e da frequência cardíaca foi 78 bpm entre os pacientes com ICFeR do grupo FE-A. No entanto, pacientes com FE-D demonstraram níveis mais baixos de hemoglobina e ácido úrico. Não houve diferença de NT-proBNP e TFG entre os três grupos de alteração da FE. Ademais, os pacientes com FE-A apresentaram níveis menores de FEVE e maior diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) ou diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE). O uso de digoxina e antagonistas da aldosterona (AA) foi maior entre pacientes com FE-A, enquanto o uso de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina II (IECA/BRA) e diuréticos de alça não diferiram entre os três grupos (Tabela 1). Um total de 106 pacientes com ICFeR faziam uso de betabloqueadores, 107 de IECA/BRA e 133 de AA. Contudo, a dose desses medicamentos foi difícil de ser coletada, já que os pacientes tomavam tipos diferentes de betabloqueadores e IECA/BRA.

Preditores de fração de ejeção aumentada ou diminuída

A Tabela 2 apresenta a razão de chances (*odds ratio* — OR) ajustada para FE-A e FE-D após a análise de regressão logística multivariada. Faixa etária mais jovem, ausência de diabetes e FEVE menor foram associadas com a FE-A. Por sua vez, as variáveis preditoras de FE-D foram ausência de fibrilação atrial, baixos níveis de ácido úrico e maior FEVE. Nenhum medicamento foi associado à alteração da FE após ajuste para fatores multivariados (Tabela 2).

Desfechos clínicos

A mortalidade por todas as causas de acordo com as alterações da FE na IC geral, na ICFeR, na ICFei e na ICFeP foi: em um seguimento mediano de 40 meses, 44,8% de todos os pacientes do estudo foram vítimas de morte por todas as causas. O grupo FE-A apresentou maior sobrevivência que os grupos FE-E e FE-D, embora esse aumento não seja estatisticamente significativo ($p = 0,064$) (Tabela 3).

Na ICFeR, os pacientes com FE-A apresentaram mortalidade significativamente menor em relação aos com FE-E e FE-D. Ao mesmo tempo, não foram encontradas diferenças na mortalidade por todas as causas relacionadas a alterações da FE na ICFei e ICFeP. As curvas de Kaplan-Meier estimaram a mortalidade para diferentes tipos de IC, como mostra a Figura 4.

Discussão

Os resultados deste estudo revelaram que, dos 377 pacientes com IC grave, 23,3% apresentaram FE-A, 59,5% apresentaram FE-E e 17,2% apresentaram FE-D. Adicionalmente, 68,2% dos pacientes com ICFeR estavam no grupo FE-A e 64,6% dos pacientes com ICFeP estavam no grupo FE-D. Os preditores de FE-A identificados foram faixa etária mais jovem, ausência de diabetes e FEVE menor. Já os preditores de FE-D encontrados foram ausência de fibrilação atrial, baixos níveis de ácido úrico e maior FEVE. Em um seguimento mediano de 40 meses, 44,8% dos pacientes foram vítimas de morte por todas as causas. A mortalidade no grupo FE-A foi menor que no grupo FE-D entre os pacientes com ICFeR. Entretanto, não foram encontradas diferenças na mortalidade por todas as causas relacionadas à alteração da FE em pacientes com ICFei e ICFeP.

Alteração da fração de ejeção em pacientes com insuficiência cardíaca grave

A IC grave apresenta sintomas e resultados preocupantes quanto à função cardíaca, levando a taxas de mortalidade extremamente altas e prognósticos insatisfatórios. Alguns estudos anteriores investigaram a melhora da FE em pacientes com ICFeR.^{6,7,13-15} Ainda assim, a extensão da alteração da FE em pacientes com IC grave tem sido pouco revisada. Zhang et al.¹⁶ revelaram que o uso de metoprolol combinado com irbesartana, hidroclorotiazida e ventilação não-invasiva ajudou a recuperar a função cardíaca normal, aumentando o débito cardíaco e normalizando a FE de pacientes com IC grave. Este estudo mostrou que 23,3% dos pacientes com IC grave apresentaram FE-A, 17,2% FE-D e 59,5% FE-E. Dunlay et al.⁹

Tabela 1 – Características de referência de acordo com alterações da fração de ejeção

	FE-A (n=88)	FE-E (n=224)	FE-D (n=65)	Valor p
Idade, anos	61,2±13,0	68,8±12,8	70,0±11,8	0,001
Masculino, n (%)	65 (73,9%)	129 (57,6%)	33 (50,8%)	0,007
Etiologia, n (%)				0,014
Isquêmica	43 (48,9%)	139 (62,1%)	45 (69,2%)	
Valvar	8 (9,1%)	33 (14,7%)	9 (13,8%)	
Cardiopatía	21 (23,9%)	25 (11,2%)	4 (6,2%)	
Hipertensão	9 (10,2%)	18 (8,0%)	6 (9,2%)	
Outra	7 (8,0%)	9 (4,0%)	1 (1,5%)	
Histórico clínico, n (%)				
Hipertensão	58 (65,9%)	161 (71,9%)	50 (76,9%)	0,318
Diabetes mellitus	32 (36,4%)	112 (50,0%)	29 (44,6%)	0,092
Fibrilação atrial	34 (38,6%)	93 (41,5%)	18 (27,7%)	0,131
Insuficiência cardíaca prévia	20 (22,7%)	80 (35,7%)	13 (20,0%)	0,012
Tipo de IC, n (%)				0,001
ICFEr	60 (68,2%)	90 (41,2%)	12 (18,5%)	
ICFEi	15 (17,0%)	39 (17,4%)	11 (16,9%)	
ICFEp	13 (14,8%)	95 (42,4%)	42 (64,6%)	
IMC, kg/m ²	25,2±3,9	24,9±4,5	24,1±4,4	0,371
FC, bpm	89,5±23,6	81,4±19,9	80,9±16,2	0,004
PAS, mmHg	133,3±27,6	134,7±24,1	142,4±23,4	0,052
PAD, mmHg	81,5±16,7	77,3±14,7	80,1±13,4	0,060
Hemoglobina, g/L	131,4±23,6	119,8±21,0	118,8±22,1	0,001
Albumina, g/L	33,8±5,4	34,3±4,9	33,1±4,7	0,211
LDL-C, mmol/L	2,2±0,7	2,1±0,8	2,2±0,8	0,568
PCR-as, mg/L	8,1±6,4	6,7±5,0	7,0±5,0	0,149
cTnI, ng/mL	0,03 (0,00–0,08)	0,03 (0,00–0,08)	0,04 (0,01–0,14)	0,909
CK-MB, ng/mL	0,8 (0,4–1,8)	0,9 (0,4–1,4)	1,0 (0,7–1,7)	0,488
NT-proBNP, pg/mL	3140 (1420–8345)	3071 (1499–6961)	3866 (1541–10163)	0,439
NUS, mmol/L	8,5±5,0	9,2±5,3	8,3±4,6	0,310
TFGe, mL/min/1,73 m ³	65,9±29,8	57,3±36,6	56,1±33,0	0,111
AU, umol/L	432,4±126,1	426,1±139,7	371,5±119,9	0,008
Sódio, mmol/L	139,2±3,3	143,6±6,6	138,7±3,5	0,695
Potássio, mmol/L	4,0±0,6	4,0±0,6	4,0±0,6	0,722
Glicemia, mmol/L	5,9±2,8	6,2±2,6	6,5±2,8	0,387
HbA1c, % Ecocardiograma	6,6±1,3	6,7±1,3	6,8±1,3	0,749
FEVE, %	36,8±11,6	47,4±15,7	55,3±14,4	0,001
DDFVE, mm	59,6±8,5	56,5±9,1	53,8±9,3	0,001
DSFVE, mm	48,9±9,7	42,8±11,4	38,3±10,9	0,001
Medicação, n (%)				
Digoxina	60 (68,2%)	125 (55,8%)	25 (38,5%)	0,001
Betabloqueadores	56 (63,6%)	126 (56,3%)	41 (63,1%)	0,381
IECA/BRA	57 (64,8%)	117 (52,2%)	34 (52,3%)	0,118
Diuréticos de alça	76 (86,4%)	188 (83,9%)	50 (76,9%)	0,279
AA	70 (79,5%)	160 (71,4%)	39 (60,0%)	0,030

IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; cTnI: troponina I cardíaca; CK-MB: isoenzima MB da creatina quinase; NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral; NUS: nitrogênio ureico no sangue; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; AU: ácido úrico; HbA1c: hemoglobina glicada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; AA: antagonista da aldosterona.

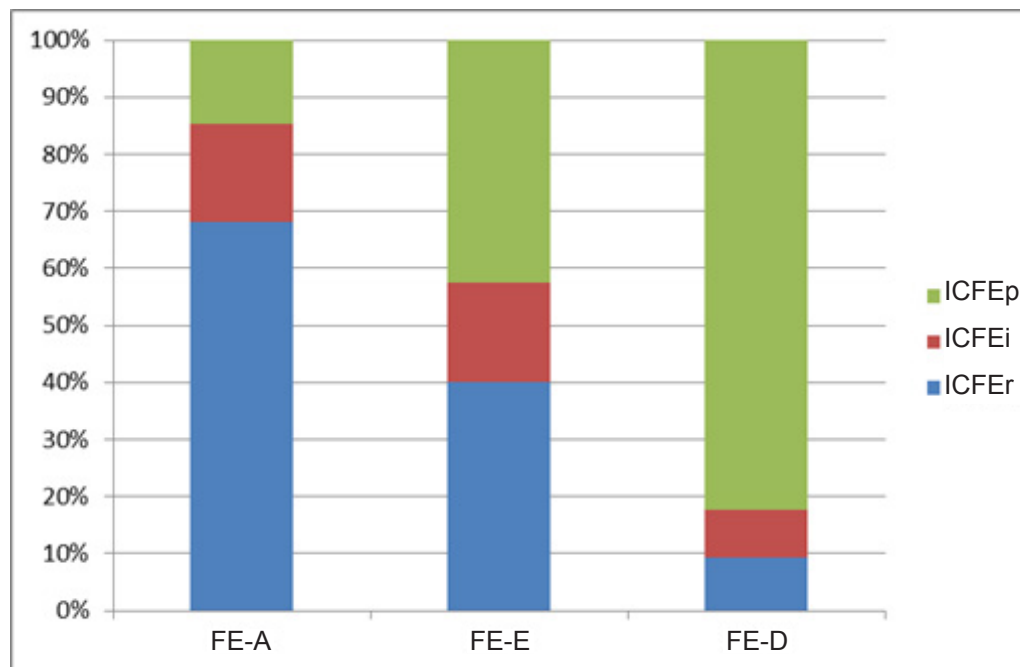


Figura 3 – Tipos diferentes de insuficiência cardíaca de acordo com mudanças na fração de ejeção. FE-A: fração de ejeção aumentada; FE-E: fração de ejeção estável; FE-D: fração de ejeção diminuída; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Tabela 2 – Associação entre histórico clínico e alteração da fração de ejeção

Variáveis	FE-A		FE-D	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Idade (por incremento de 10 anos)	0,677 (0,509–0,902)	0,008		
Diabetes	0,509 (0,285–0,909)	0,022		
Fibrilação atrial			0,430 (0,230–0,805)	0,008
AU (por incremento de 100 umol/L)			0,743 (0,575–0,960)	0,023
FEVE	0,947 (0,926–0,968)	0,001	1,048 (1,028–1,067)	0,001

FE-A: fração de ejeção aumentada; FE-D: fração de ejeção diminuída; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 3 – Mortalidade por todas as causas para alterações da fração de ejeção em diferentes tipos de insuficiência cardíaca

	FE-A	FE-E	FE-D	p
IC	31 (35,2%)	104 (46,4%)	34 (52,3%)	0,064
ICFEr	18 (30,0%)	42 (46,7%)	6 (50,0%)	0,048
ICFEi	6 (40,0%)	17 (43,6%)	5 (45,5%)	0,981
ICFEp	7 (53,8%)	45 (47,4%)	23 (54,8%)	0,976

FE-A: fração de ejeção aumentada; FE-E: fração de ejeção estável; FE-D: fração de ejeção diminuída; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

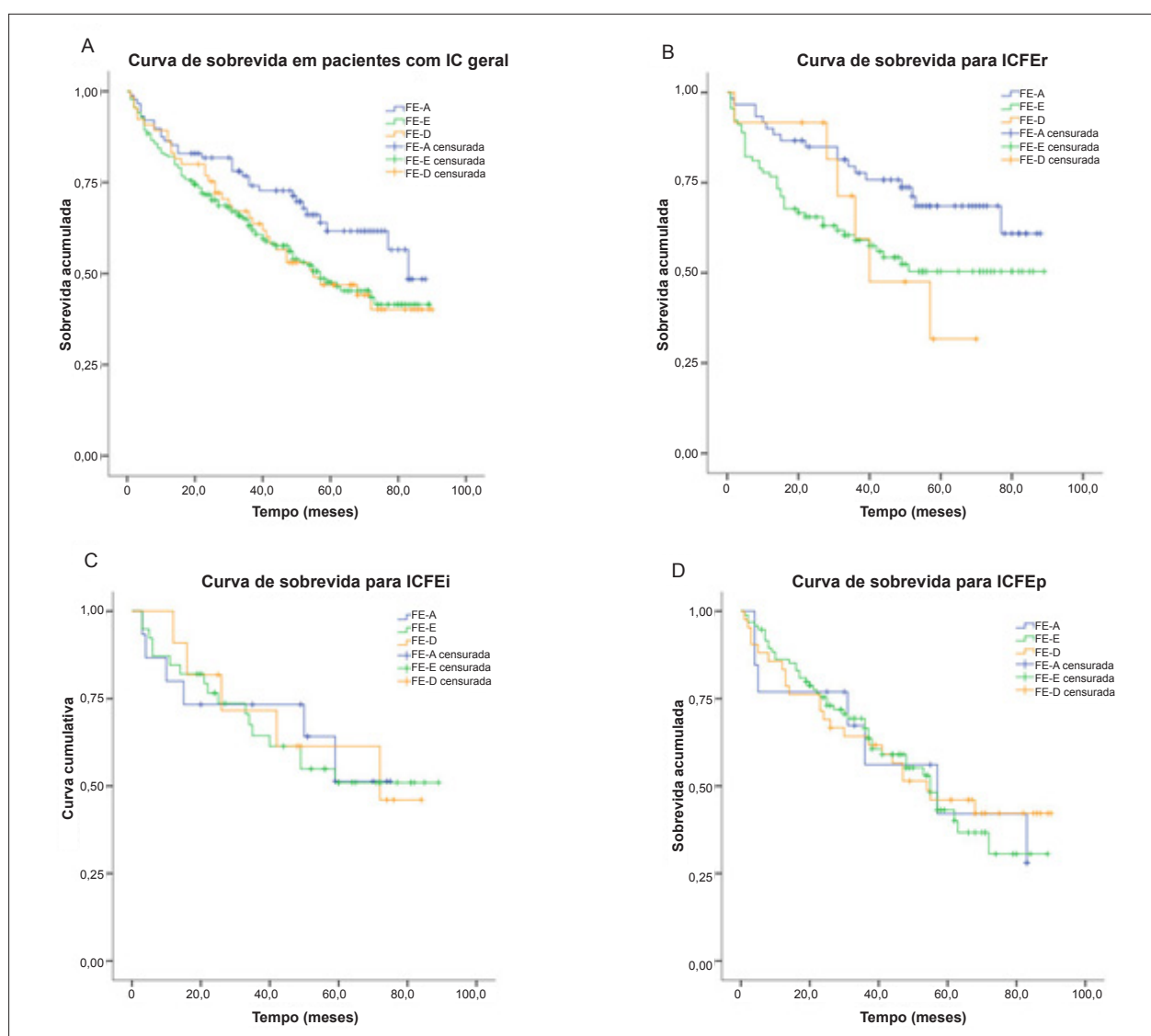


Figura 4 – A) Curva de Kaplan-Meier de mortalidade por todas as causas para alteração da fração de ejeção em insuficiência cardíaca geral. **B)** Curva de Kaplan-Meier de mortalidade por todas as causas para alteração da fração de ejeção em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. **C)** Curva de Kaplan-Meier de mortalidade por todas as causas para alteração da fração de ejeção em insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária. **D)** Curva de Kaplan-Meier de mortalidade por todas as causas para alteração da fração de ejeção em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

relataram que uma proporção significativa de pacientes com ICFeP teve redução da FE <50% e uma proporção similar de pacientes com ICFeR teve aumento da FE de $\geq 50\%$. A presente pesquisa também identificou que a história natural da IC foi semelhante em pacientes com IC grave.

Características clínicas e preditores de alteração da fração de ejeção

Entender as características clínicas e os preditores da alteração da FE é essencial, pois eles fornecem informações importantes e podem ser utilizados na estratificação de risco e no direcionamento do tratamento para pacientes com IC grave. Neste estudo, a regressão logística multivariada mostrou que a faixa etária mais jovem, a ausência de diabetes e a FEVE

menor estavam associadas à FE-A. Por sua vez, as variáveis preditoras da FE-D foram ausência de fibrilação atrial, baixos níveis de ácido úrico e FEVE mais elevada.

Estudos anteriores relataram que pacientes com melhora da FE eram mais jovens.⁹ No entanto, esta análise identificou a ausência de diabetes como preditora da FE-A, o que pode ser explicado por estudos prévios que detectaram uma associação inversa da diabetes mellitus, da cardiopatia isquêmica e da prescrição de AA na alta hospitalar com a IC e a melhora da FE.¹⁷⁻¹⁹

O preditor ausência de fibrilação atrial demonstrou relação com a FE-D, em concordância com um relatório que indicou a fibrilação atrial como um preditor positivo para a melhora da FE. Surpreendentemente, o baixo nível de ácido úrico foi um preditor da FE-D, o que é difícil de explicar.

O presente estudo constatou que a FEVE menor estava associada à FE-A, enquanto a FEVE maior estava associada à FE-D. Dunlay et al.⁹ também identificaram esse resultado em sua análise, já que a FE diminuiu 5,8% em pacientes com ICfEp. Por outro lado, a FE aumentou 6,9% em pacientes com ICfEr ao longo de 5 anos.

Alteração da fração de ejeção e desfechos nos diferentes tipos de insuficiência cardíaca

Pouco se sabe, a partir de estudos publicados, sobre a implicação prognóstica da alteração da FE em diferentes tipos de IC grave. Este estudo demonstrou que o grupo FE-A teve maior sobrevida que os grupos FE-E e FE-D, embora esse aumento não seja estatisticamente significativo.

No grupo ICfEr, a alteração da FE foi inversamente associada à mortalidade por todas as causas, o que é consistente com achados de estudos anteriores indicando que a recuperação da FEVE reduzida está relacionada a melhores desfechos.^{8,10} Lupon et al.⁶ observaram que ao utilizar como referência o grupo com recuperação da IC, a razão de risco (*hazard ratio* — HR) da morte cardiovascular ou da hospitalização por IC foi de 2,33 para ICfEp e 1,99 para ICfEr. Essas linhas de evidência sugerem fortemente que a recuperação da ICfEr estava associada a um melhor prognóstico em pacientes com IC. Assim, ressalta-se a importância do controle direcionado a aumentar a FE em pacientes com ICfEr.

A presente pesquisa identificou que as implicações prognósticas da alteração da FE entre os pacientes com ICfEi e ICfEp foram menos evidentes. A falta de associações de risco com a alteração da FE na ICfEi e ICfEp pode resultar da falta de relação linear entre FE e os desfechos da IC quando a FE é mais elevada.

Destaques deste estudo

Pesquisas anteriores sobre a IC avaliaram pacientes com classe II–IV da NYHA, enquanto este estudo se concentrou em pacientes críticos com classe III–IV da NYHA. Além disso, outras investigações relatam que o prognóstico melhora com o aumento do valor da FE. Adicionalmente, o presente estudo constatou que, em pacientes com IC grave e ICfEr, a FE aumentou após o tratamento, sugerindo assim que o prognóstico pode ser melhorado. Os outros dois tipos de pacientes com IC não foram associados à alteração e ao prognóstico da FE após o tratamento. Os conteúdos mencionados acima foram os destaques deste artigo.

Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, a amostra, especialmente no grupo FE-D, foi relativamente pequena, o que pode reduzir as diferenças estatisticamente significativas entre esses pacientes. Segundo, este estudo é uma análise retrospectiva de centro único; os achados podem não ser generalizáveis a outras coortes. Terceiro, os pacientes

tinham ao menos dois ecocardiogramas para a medida inicial e final da FE, com mediana de 27 meses. No entanto, o ecocardiograma no seguimento de 1 ano não foi registrado, o que poderia ter fornecido novos resultados. Por último, não se chegou a um consenso sobre a definição adequada de alteração da FE. Sabe-se que pequenas melhoras na FEVE, mas ainda qualificadas como FE-A, têm implicações prognósticas prováveis e diferentes do que as maiores. Portanto, para quantificar esse efeito, o presente estudo definiu FE-A como um aumento da FE $\geq 10\%$, a FE-D como uma diminuição da FE $\geq 10\%$ e a FE-E como uma alteração da FE $< 10\%$, além da transição para outros fenótipos de IC.

Conclusões

Na IC grave, a ICfEr apresentou maior percentual no grupo FE-A e a ICfEp foi mais comum no grupo FE-D. A alteração da FE foi associada a uma série de características clínicas, preditores e desfechos, particularmente em pacientes com ICfEr.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer o trabalho árduo e dedicado de toda a equipe que implementou a intervenção e avaliou os componentes do estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Meng-Meng H, Wen-Shu Z, Kui-Bao L, Cai-Jing D, Zhang J, Mu-Lei C, Xin-Chun Y, Wang H, Xu L; Obtenção de dados: Meng-Meng H, Wen-Shu Z, Xiao-Rong X, Wang X, Kui-Bao L, Zhang J, Jia-Mei L, Xin-Chun Y, Wang H; Análise e interpretação dos dados: Kui-Bao L, Cai-Jing D, Jia-Mei L, Mu-Lei C, Xin-Chun Y, Wang H, Xu L; Análise estatística: Xiao-Rong X, Wang X, Cai-Jing D, Zhang J; Obtenção de financiamento: Wang X, Cai-Jing D; Redação do manuscrito: Meng-Meng H, Wen-Shu Z, Xiao-Rong X, Wang H, Xu L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Meng-Meng H, Wen-Shu Z, Jia-Mei L, Mu-Lei C, Wang H, Xu L.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Basic and Clinical Research Cooperative project of Capital Medical University (15JL04) and the Natural Science Foundation of Capital Medical University (PYZ2018109).

Vinculação acadêmica

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

Referências

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
- Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464-72.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
- Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e003875.
- Lupón J, Díez-López C, Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1615-23.
- Park CS, Park JJ, Mebazaa A, Oh IY, Park HA, Cho HJ, et al. Characteristics, outcomes, and treatment of heart failure with improved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(6):e011077.
- Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G, et al. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2019;7(4):306-17.
- Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):720-6.
- Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1258-69.
- Nieminen MS, Harjola VP. Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):5G-10G.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
- Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1(5):510-8.
- Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(7):e003123.
- Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*. 2014;129(23):2380-7.
- Zhang F, Zhou G, Guo L, Lu F, Zhou G. Comparison of clinical efficacy of metoprolol combined with irbesartan and hydrochlorothiazide and non-invasive ventilator in the emergency treatment of patients with severe heart failure. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):5059-66.
- Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(24):2885-96.
- Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273(18):1450-6.



Modulação Autonômica Cardíaca é Fator Chave para Pressão Alta em Adolescentes

Cardiac Autonomic Modulation is a Key Factor for High Blood Pressure in Adolescents

Sara Raquel Dutra Macêdo,¹ Antonio Carlos Silva-Filho,^{1,2} Adeilson Serra Mendes Vieira,¹ Nivaldo de Jesus Soares Junior,¹ Carlos José Dias,¹ Carlos Alberto Alves Dias Filho,¹ Antonio Woodson Maciel,¹ Luís Gustavo Dias Rabelo,¹ Flavio Oliveira Pires,¹ Rachel Melo Ribeiro,¹ Bruno Rodrigues,³ Cristiano Teixeira Mostarda¹

Universidade Federal do Maranhão,¹ São Luís, MA - Brasil

Faculdade Uninassau,² São Luís, MA - Brasil

Universidade Estadual de Campinas,³ Campinas, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O interesse pela hipertensão em crianças e adolescentes aumentou desde a atualização do sistema de classificação da pressão arterial para comparar com o sistema de classificação dos adultos, alterando a terminologia de “normal alta” para “pré-hipertensão”.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi analisar a associação da modulação autonômica cardíaca com os níveis pressóricos dos adolescentes.

Métodos: 203 adolescentes foram agrupados de acordo com a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD). Um grupo foi caracterizado como pré-hipertensão, e o outro como normotenso. Foram coletadas características antropométricas, cardiovasculares e de qualidade do sono. Inicialmente, os dados foram submetidos ao teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas contínuas foram analisadas por meio do teste T de Student não pareado. Para análise das variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado. Um modelo de regressão logística foi realizado. O nível de significância estabelecido foi $p < 0,05$. Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão e intervalo de confiança. O software R foi utilizado para análise dos dados. O tamanho do efeito foi calculado com a fórmula de Cohen.

Resultados: O grupo pré-hipertensão apresentou aumento da entropia de Shannon e diminuição da variância total. Além disso, no modelo de regressão logística, os adolescentes deste grupo tiveram 1,03 mais chances de ter a entropia de Shannon afetada quando a PAS foi ajustada ao gênero, maturação sexual, tempo escolar, idade, circunferência da cintura e qualidade do sono.

Conclusão: Nossos dados mostram que a modulação autonômica pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da pressão arterial elevada em adolescentes ao controlar fatores como tempo escolar e qualidade do sono.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Pressão Arterial; Hipertensão; Pré-Hipertensão; Obesidade; Adolescente.

Abstract

Background: The interest regarding hypertension among children and adolescents has increased since the blood pressure rating system was updated to be compared with the adult rating system, changing the terminology from “normal high” to “prehypertension”.

Objective: This study aimed to analyze the association between cardiac autonomic modulation and pressure levels of adolescents.

Methods: 203 adolescents were grouped according to systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). One group was characterized as prehypertension, and the other as normotensive. Anthropometric, cardiovascular and sleep quality characteristics were collected. Initially, the data were submitted to the Kolmogorov-Smirnov normality test. Continuous quantitative variables were analyzed using the unpaired Student t-test. For the analysis of categorical variables, a chi-square test was used. A logistic regression model was performed. The level of significance was set at $p < 0.05$. The data were expressed as mean $\pm$ standard deviation and confidence interval. The R software was used for data analysis. The effect size was calculated using the Cohen's formula.

Correspondência: Cristiano Teixeira Mostarda •

Universidade Federal do Maranhão - Educação Física - Av. dos Portugueses, 1966. CEP 65085-580, Vila Bacanga, São Luís, MA - Brasil

E-mail: cristiano.mostarda@gmail.com

Artigo recebido em 05/02/2020, revisado em 01/10/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200093>

Results: The prehypertension group showed an increase in Shannon entropy and a decrease in total variance. Also, in the logistic regression model, adolescents in this group were 1.03 times more likely to have Shannon entropy's affected when SBP was adjusted for gender, sexual maturation, school time, age, waist circumference, and sleep quality.

Conclusion: Our data show that autonomic modulation may play an important role in the development of elevated blood pressure in adolescents, when controlling for other factors, such as school time and sleep quality.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Blood Pressure; Hypertension; Pre-Hypertension; Obesity; Adolescent.

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

Introdução

No mais recente relatório sobre as causas globais de morte, as doenças cardiovasculares novamente lideraram a mortalidade por todas as causas para doenças não transmissíveis,¹ sendo a hipertensão uma das principais causas nesta categoria. Devido ao aumento de mortes relacionadas às doenças cardiovasculares, a triagem para o desenvolvimento dessas doenças cresceu e está sendo direcionada à população mais jovem.²

O interesse pelo tema da hipertensão em crianças aumentou desde a publicação, em 2004, do Grupo de Trabalho Nacional sobre Educação em Pressão Alta (*National High Blood Pressure Education Program Working Group*), que atualizou o sistema de classificação da pressão arterial em crianças e adolescentes para que fosse comparável ao sistema de classificação de adultos, mudando a terminologia de “normal alta” para “pré-hipertensão”.³

A classificação da pré-hipertensão foi criada para alertar os médicos e justificar a introdução de mudanças de estilo de vida entre aqueles que podem correr o risco de desenvolver hipertensão ainda jovens. Atualmente, sabe-se que crianças com pressão alta têm mais chances de desenvolver hipertensão na vida adulta.⁴ Além disso, estudos recentes sugerem que crianças com pré-hipertensão podem desenvolver a hipertensão até antes de atingirem a vida adulta.⁵

Reconhecendo as lacunas e a necessidade de uma revisão de literatura atualizada e relevante, um estudo de 2020 enfatizou que o diagnóstico da hipertensão em crianças e adolescentes – diferentemente dos adultos – baseia-se em suas curvas de idade e altura.⁶ Assim, é importante ressaltar que, em 2017, a Academia Americana de Pediatria (AAP) e seu Conselho de Desenvolvimento e Segurança do Paciente criaram diretrizes práticas para fornecer informações atuais sobre tópicos relevantes para o diagnóstico, avaliação e tratamento da hipertensão em crianças e adolescentes. Agora, para crianças com idade ≥ 13 anos, a pressão alta é caracterizada de 120/80 até 129/80 mmHg; hipertensão estágio 1, 130/80 até 139/89; hipertensão estágio 2, $\geq 140 / 90$ mmHg.⁷

O sistema nervoso autônomo tem papel importante na rápida regulação da pressão, e tem sido estudado em relação à sua função no desenvolvimento da hipertensão.⁸ Um dos principais fatores correlacionados com a hipertensão é o desequilíbrio autonômico, que também está ligado ao risco cardiovascular.^{8,9}

Uma das ferramentas mais comuns para avaliar a modulação autonômica é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), especialmente por conta de sua abordagem

não-invasiva e grande confiabilidade.⁴⁻⁹ Entre as avaliações de VFC, as não-lineares medem a complexidade do sinal do eletrocardiograma, que se destaca em relação aos métodos mais comuns de VFC, como o domínio da frequência, que pode ser afetado por sons. A entropia de Shannon é um indicador da complexidade do sinal, e está fortemente relacionada com a modulação autonômica. Porém, os adolescentes também são afetados por outros fatores de risco cardiovasculares, como obesidade⁵⁻¹⁰ e baixa qualidade do sono devido à rotina escolar.^{11,12} Assim, é importante determinar a contribuição real do desequilíbrio autonômico para o desenvolvimento de altos níveis de pressão arterial. Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a modulação autonômica cardíaca e a pressão alta em adolescentes.

Métodos

Amostra

O tamanho da amostra deste estudo foi estabelecido com base em cálculos estatísticos, utilizando o software G*Power, considerando o teste t bicaudal, com tamanho do efeito (TE) de 0,30, intervalo de confiança de 95%, e probabilidade de erro de 5%. Para essas características, foram encontrados tamanho de amostra de 134 participantes e poder de 0,95.

O presente estudo, então, foi realizado com 203 adolescentes (70 meninos e 133 meninas), com idades entre 11 e 18 anos, agrupados de acordo com a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD). Um grupo foi caracterizado como “pré-hipertensão” (44 adolescentes; PAS $> 120/80$ mmHg), e o outro como “normotenso” (159 adolescentes; PAS $< 120/80$ mmHg). Todos os participantes foram selecionados em uma escola pública do Estado (Centro Anil Rio Anil – CINTRA), em São Luís, Maranhão, Brasil. Todos os métodos utilizados neste estudo foram aprovados pelo comitê institucional de ética e seguiram as diretrizes da Declaração de Helsinki.

Medidas antropométricas

Inicialmente, as medidas de peso, altura e circunferência da cintura foram feitas de acordo com o Instituto Nacional do Coração, Pulmões e Sangue (*National Heart, Lung and Blood Institute*), como descrito previamente.¹³ Escolhemos o método de Slaughter (1988), que utiliza somente as dobras cutâneas tricipital e subescapular para estimar a gordura corporal em adolescentes.¹⁴

Artigo Original

Maturação sexual

Para determinar a idade biológica da amostra, utilizamos a escala de Tanner autoaplicada, como descrito anteriormente.^{15,16}

Qualidade do Sono

A qualidade do sono e a presença de distúrbios do sono foram avaliadas usando o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, como originalmente descrito por Buysse.¹⁷ A pontuação de cada componente foi incluída para oferecer uma pontuação geral, variando de 0 a 21 pontos. Quanto maior o valor obtido, pior a qualidade do sono (escore global varia de seis a 21).

Pressão Arterial

A pressão arterial (PA) foi verificada por meio de um monitor automático de pressão arterial (OMRON, HEM-7200, São Paulo, Brasil), validado para medição de pressão arterial em adolescentes.¹⁸ Os protocolos utilizados para análise da PA se basearam na 7ª Diretriz Brasileira de Pressão Arterial¹⁹ e no Quarto Relatório sobre Diagnóstico, Avaliação e Tratamento de Pressão Arterial em Crianças e Adolescentes,¹⁹ incluindo manguitos apropriados para a idade de acordo com os percentis de altura.¹⁹

Os adolescentes foram agrupados de acordo com nível de PAS, seguindo as recomendações do *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*⁷ e na Diretriz Brasileira de Pressão Arterial.¹⁹ Assim, os adolescentes foram divididos em dois grupos, de acordo com valores de PAS e PAD:

Normotenso (n=159): adolescentes saudáveis com PAS 100-119 mm Hg e PAD 60-79 mm Hg.

Pré-hipertensão (n=44): adolescentes saudáveis com PAS 120-139 mm Hg e PAD 80-89 mm Hg.

Variabilidade da Frequência Cardíaca

A VFC foi analisada utilizando um eletrocardiograma de 12 leads desenvolvido para coletar dados de VFC (Micromed Biotecnologia, Wincardio). Os dados foram obtidos com os participantes na posição supino por 10 minutos. Depois da coleta de dados, os intervalos R-R foram avaliados com o software Kubios (Kuopio, Finlândia), usando a transformada rápida de Fourier, como descrito anteriormente.²⁰ Utilizamos tempo (frequência cardíaca (bpm); média RR (ms); SDNN (ms); rMSSD (ms); pNN50 (%); variância total (ms²) e domínios não-lineares (SD1 (ms); SD2 (ms); e a entropia de Shannon).

Análise estatística

Inicialmente, os dados foram submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da sua distribuição. Depois, uma análise descritiva foi realizada e os dados foram expressos em média, desvio padrão e intervalo de confiança para características de base e variáveis contínuas; e como frequência absoluta e porcentagens para variáveis categóricas. O teste T de Student não pareado foi escolhido para analisar as variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal. As variáveis categóricas foram analisadas

com o teste qui-quadrado. A regressão logística foi realizada para entender qual variável estaria mais associada à pressão arterial na amostra. As estimativas para tal associação foram expressas em razão de chances (*odds ratio* – OR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%). O software R foi usado para a análise de dados. O tamanho de efeito foi calculado de acordo com a fórmula de Cohen.²¹ O nível de significância estabelecido para este estudo foi $p < 0,05$.

Resultados

O estudo foi realizado com 203 adolescentes agrupados de acordo com seus níveis de PAS e PAD. Um grupo se caracterizou como pré-hipertensão (44 adolescentes; PAS de 120/80 até 129/80 mmHg), e o outro como normotenso (159 adolescentes; PAS < 120/80 mmHg).

A Tabela 1 mostra a análise das características antropométricas, cardiovasculares e de qualidade de sono dos adolescentes. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos em relação à idade, altura, peso, qualidade do sono, circunferência da cintura, percentual de gordura e escala de Tanner. Porém, houve diferença estatística e um tamanho de efeito significativo para PAS (TE = 0,83) e PAD (TE = 3,05) no grupo pré-hipertensão em comparação ao grupo normotenso (Tabela 1).

Em relação às análises das variáveis qualitativas do estudo, observamos que somente o sexo dos adolescentes apresentou diferença estatística significativa, considerando a maior prevalência de meninos com pré-hipertensão, como demonstrado na Tabela 2.

Dados sobre a modulação autonômica cardíaca nos adolescentes são demonstrados na Tabela 3. No domínio tempo, foi possível observar que somente a variância total (ms²) mostrou diferença estatística e um importante tamanho de efeito. Adolescentes com pré-hipertensão tinham variância total menor (TE = 0,87) em comparação aos normotensos. No domínio não-linear, somente a entropia de Shannon demonstrou diferença estatisticamente significativa e um importante tamanho de efeito (TE = 1,88).

Além disso, por meio do modelo de regressão logística, os adolescentes com pré-hipertensão tinham 1,03 mais chances de ter um impacto na entropia de Shannon quando a PAS foi ajustada por sexo, maturação sexual, período escolar, idade, circunferência da cintura e qualidade do sono. Porém, as outras variáveis não demonstraram associação, como demonstrado na Tabela 4.

Discussão

O objetivo deste estudo foi analisar a associação entre a modulação autonômica cardíaca e os níveis de pressão arterial em adolescentes. Os principais achados deste estudo mostram que os adolescentes no grupo pré-hipertensão tiveram aumento na entropia de Shannon e redução na variância total. Além disso, no modelo de regressão logística, a entropia de Shannon foi a variável que mais esteve associada a mudanças no padrão da pressão arterial, mostrando que adolescentes no grupo pré-hipertensão tinham 1,03 mais chances de ter a entropia de Shannon afetada quando a PAS era ajustada por

Tabela 1 – Análise de características antropométricas, cardiovasculares e qualidade do sono em grupos de adolescentes normotensos e com pré-hipertensão

	Normotenso (n= 159)	Pré-hipertensão (n= 44)	Δ (IC)	Valor de p	TE
Idade (anos)	16,00 ± 2,08	16,00 ± 1,71	0,00 (-0,67/0,67)	1,00	0,00
Altura (cm)	161,38 ± 12,19	162,32 ± 9,90	0,94 (-3,00/4,88)	0,63	0,08
Peso (kg)	58,09 ± 10,94	56,74 ± 12,07	-1,35 (-5,10/2,40)	0,47	0,11
Circunferência da cintura (cm)	68,60 ± 7,05	71,00 ± 9,46	2,40 (-0,16/4,96)	0,06	0,28
Gordura corporal (%)	25,12 ± 8,35	25,10 ± 9,70	-0,02 (-2,92/2,88)	0,98	-0,002
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	107,00 ± 7,10	129,50 ± 7,60	20,08 (20,08/24,92)	0,0001*	3,05
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	64,00 ± 7,02	73,00 ± 7,33	9,00 (6,62/11,38)	0,0001*	1,25
Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh	1,86 ± 1,19	2,04 ± 1,76	0,18 (-0,26/0,62)	0,42	0,11

PA: pressão arterial; *p<0,05 vs normotenso; IC: intervalo de confiança; TE: tamanho do efeito.

Tabela 2 – Análise de fatores associados à pressão arterial

	Normotenso n=159 (%)	Pré-hipertensão n=44 (%)	χ ²
Sexo			
Masculino	44 (27,68)	26 (59,10)	[15,0575] p= 0,0001
Feminino	115 (72,32)	18 (40,90)	
Histórico familiar de hipertensão			
Pais hipertensos	39 (24,57)	17 (38,65)	[3,4338] p= 0,6387
Pais normotensos	120 (75,43)	27 (61,35)	
Período escolar			
Manhã	72 (45,29)	20 (45,46)	[0,0004] p= 0,9838
Tarde	87 (54,71)	24 (54,54)	
Escala de Tanner			
1	0 (0,00)	0 (0,00)	[5,1891] p=0,1584
2	17 (8,09)	6 (2,67)	
3	121 (59,32)	29 (14,00)	
4	14 (8,61)	9 (4,15)	

χ² teste qui-quadrado; [valor qui-quadrado].

sexo, maturação sexual, período escolar, idade, circunferência da cintura e qualidade do sono.

Nossos dados corroboram os achados de outros estudos,^{22,23} trazendo mais evidências para demonstrar que o aumento da PA entre adolescentes está associado ao desequilíbrio autonômico observado pela variância total menor e pela entropia de Shannon maior. Esses achados são altamente relevantes clinicamente, pois explicam a fisiopatologia da hipertensão, já que mudanças no padrão da VFC promovem um indicador sensível e precoce do distúrbio de saúde. Como descrito por McCraty et al., a VFC alta é sinal de boa adaptação cardiovascular, caracterizando um indivíduo saudável, com mecanismos autonômicos eficientes. Por outro lado, a baixa VFC costuma ser indicativa de adaptação anormal e insuficiente do barorreflexo, o que pode indicar a presença de disfunção autonômica.²⁴

Além disso, o estudo de Farah et al.²⁵ demonstrou que a VFC pode ser afetada por fatores como sexo, idade, circunferência da cintura e qualidade do sono, o que corrobora outros achados pré-existentes na literatura.^{26,27} Porém, de acordo com nosso estudo, o grupo pré-hipertensão não mostrou nenhuma diferença significativa na análise das seguintes variáveis: idade, altura, peso, circunferência da cintura, percentual de gordura e qualidade do sono, o que exclui a possibilidade de esses fatores, isoladamente, influenciarem a VFC. Porém, no modelo de regressão logística, esses fatores associados estiveram relacionados a mais chances de afetar a entropia de Shannon.

O estudo de Amara et al.²⁸ publicou mais evidências para apoiar o fato de que o histórico familiar de hipertensão é um importante fator que influencia a VFC, até 30%, e que a hipertensão é duas vezes mais frequente em pessoas que

Artigo Original

Tabela 3 – Dados de modulação autonômica cardíaca em adolescentes com pressão alta e normotensos

	Normotenso (n= 159)	Pré-hipertensão (n= 44)	Δ (IC)	Valor de p	TE
Medidas de tempo para a variabilidade da frequência cardíaca					
Frequência cardíaca (bpm)	77,85 ± 12,74	79,91 ± 16,48	2,06 (-2,51/6,37)	0,37	0,14
Média RR (ms)	801,54 ± 110,51	806,99 ± 161,58	5,45 (-35,94/46,84)	0,79	0,03
SDNN (ms)	55,72 ± 27,26	50,96 ± 18,84	-4,76 (-13,39/3,78)	0,27	0,20
RMSSD (ms)	53,10 ± 27,01	48,06 ± 24,03	-5,04 (-13,90/3,82)	0,26	0,19
pNN50 (%)	32,28 ± 20,99	28,47 ± 21,64	-3,81 (-10,90/3,28)	0,29	0,17
Variância total (ms ²)	3104,71 ± 743,10	2596,92 ± 354,94	-507,79 (-735,85/-279,83)	0,0001*	0,87
Análise não-linear					
SD1 (ms)	35,52 ± 15,17	39,65 ± 28,51	4,64 (-26,63/35,91)	0,19	0,18
SD2 (ms)	71,92 ± 100,62	76,56 ± 57,72	5,30 (-25,54/36,14)	0,77	0,05
Entropia de Shannon	1,74 ± 0,27	2,68 ± 0,65	0,94 (0,81/1,06)	0,0001*	1,88

SDNN: Desvio Padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo; RMSSD: raiz quadrada média de diferenças sucessivas; pNN50 proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs; SD1: a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade é uma escala de registro instantâneo da variabilidade da frequência cardíaca; SD2: dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade; representa a VFC em registros de longo prazo; Valores são apresentados como média ± erro padrão; *p<0,05 vs normotenso; IC: intervalo de confiança; TE: Tamanho do efeito.

Tabela 4 – Modelo de regressão logística da associação entre pressão arterial e modulação autonômica

	Entropia de Shannon	Variância total	GOF p
PAS ^a (OR, IC95%)	1,03 (1,02 – 1,04)	1,01 (0,98 – 1,03)	1,0000
PAD ^a (OR, IC95%)	0,98 (0,97 – 1,00)	1,02 (0,99 – 1,02)	1,0000

Pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram ajustadas para sexo, maturação sexual, período escolar, idade, circunferência da cintura, qualidade do sono e histórico familiar de hipertensão; GOF: teste de Hosmer-Lemeshow para avaliar a qualidade do teste; OR: razão de chance; IC95%: intervalo de confiança.

tem um ou dois pais hipertensos. Neste estudo, o histórico familiar de hipertensão provavelmente não mostrou nenhuma relação com as mudanças na VFC devido à ausência de fatores como perfil genético dos adolescentes e a presença de polimorfismos, o que pode influenciar a expressão e a produção de componentes regulatórios que estão presentes no sistema endócrino, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Então, embora os mecanismos exatos envolvidos no desenvolvimento da pré-hipertensão em adolescentes não tenham sido plenamente elucidados, estudos recentes, como os de Pal et al. e Wu et al., demonstraram uma associação entre o desequilíbrio autonômico e a menor modulação vagal cardíaca com a pré-hipertensão.^{29,30} Outros estudos corroboram esses achados, reportando que a redução na modulação vagal cardíaca e a VFC são as principais causas do maior risco cardiovascular em adolescentes com pré-hipertensão; além disso, obesidade, estresse psicossocial e dislipidemia foram reportados como importantes fatores de risco para pré-hipertensão e hipertensão.²⁹⁻³¹

Atualmente, de acordo com vários estudos,²⁻⁸ o desequilíbrio autonômico tem sido considerado essencial para a etiologia da hipertensão. Em adolescentes, este desequilíbrio autonômico é causado principalmente pela atividade aumentada do

sistema nervoso simpático, que também esteve associada ao maior risco de eventos cardiovasculares, obesidade e disfunções do sono.¹⁷⁻²⁶ Porém, embora a hiperatividade simpática esteja relacionada a outros fatores, como obesidade e problemas no sono, nossos dados não mostraram diferenças na qualidade do sono entre os grupos.

Com relação ao sexo dos adolescentes, alguns estudos observaram que meninos têm maior prevalência de PA alta do que meninas.^{32,33} Nesse sentido, os estudos de Sztajzel et al. e Jackson et al., utilizando monitorização ambulatorial de pressão arterial em crianças, mostraram que a idade traz um aumento na pressão arterial tanto para meninos quanto meninas. Porém, depois do início da puberdade, a pressão arterial em meninos é maior do que em meninas da mesma idade. Isso se deve ao fato de jovens mulheres terem tônus vagal cardíaco maior durante o dia e a noite em relação a homens da mesma faixa etária.^{34,35}

Nosso estudo teve limitações, como a ausência de uma medida direta da qualidade do sono (polissonografia) e um número limitado de participantes, já que é a fase preliminar do estudo. Apesar dessas limitações, conseguimos avaliar a associação da modulação autonômica cardíaca e os diferentes níveis de pressão nos adolescentes.

Conclusão

Nossos dados mostram que a modulação autonômica pode ter um papel no desenvolvimento da pressão alta, quando controlada por outros fatores, como tempo escolar e qualidade do sono. Este achado tem uma aplicação importante, considerando que o desequilíbrio autonômico pode ser um sinal precoce do desenvolvimento de altos níveis de pressão arterial em adolescentes.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, por financiar o estudo (Universal 442374/2014–3), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão - FAPEMA (Universal 00358/15), por conceder a bolsa de Produtividade em Pesquisa, e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Programa Nacional de Cooperação Acadêmica – PROCAD na Amazônia (Nº 21/2018). Gostaríamos de agradecer o Centro Integrado Rio Anil (CINTRA) por deixar o espaço aberto para a pesquisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Macêdo SRD, Silva-Filho AC, Nivaldo Junior, Dias CJ, Dias Filho CAA, Maciel AW, Rabêlo G, Rodrigues B, Mostarda CT; Obtenção de dados: Silva-Filho AC, Vieira A, Nivaldo Junior, Dias CJ, Dias Filho CAA, Maciel AW, Pires FO, Ribeiro RM; Análise e interpretação dos dados: Macêdo SRD, Silva-Filho AC, Nivaldo Junior, Dias CJ, Maciel AW, Rabêlo G, Pires FO, Ribeiro RM; Análise

estatística: Macêdo SRD, Silva-Filho AC, Rabêlo G, Rodrigues B, Mostarda CT; Obtenção de financiamento: Dias Filho CAA, Rodrigues B, Mostarda CT; Redação do manuscrito: Macêdo SRD, Vieira A, Nivaldo Junior, Dias Filho CAA, Rodrigues B, Mostarda CT, Pires FO, Ribeiro RM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Macêdo SRD, Silva-Filho AC, Vieira A, Nivaldo Junior, Dias CJ, Maciel AW, Rodrigues B, Mostarda CT.

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 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 2.795.564. 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

- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2015;385:1990–2013.
- Havlicekova Z, Tonhajzerova I, Jurko Jr A, Jesenak M, Durdik P, Nosal S, et al. Cardiac autonomic control in adolescents with primary hypertension. *Eur J Med Res*. 2009;14(4):101.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(4):101.
- Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: The Bogalusa heart study. *Am J Hypertens*. 1995;8(7):657–65.
- Falkner B, Gidding SS, Portman R, Rosner B. Blood Pressure Variability and Classification of Prehypertension and Hypertension in Adolescence. *Pediatrics*. 2008;122(2):238–42.
- Goeder D, Oberhoffer R. Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *Herz*. 2020;1–6.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):194.
- Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2443–8.
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*. 2010. p. 122–31.
- Chu Duc H, Nguyen Phan K, Nguyen Viet D. A Review of Heart Rate Variability and its Applications. *APCBEE Procedia*. 2013;7:80–5.
- Hall MH, Lee L, Matthews KA. Sleep duration during the school week is associated with C-reactive protein risk groups in healthy adolescents. *Sleep Med*. 2015;16:73–8.
- Nagai N, Matsumoto T, Kita H, Moritani T. Autonomic nervous system activity and the state and development of obesity in Japanese school children. *Obes Res*. 2003;11:25–32.
- Initiative NOE, Heart N, Lung, Institute B, for the Study of Obesity NAA, on the Identification EP, et al. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Institute; 2000.
- Slaughter MH, Lohman TG, Boileau R, Horswill C, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol Int Rec Res*. 1988;709–23.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13–23.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291.
- Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res*. 1989. p. 193–213.

Artigo Original

18. Furusawa EA, Ruiz MF, Saito MI, Koch VH. Evaluation of the Omron 705-CP blood pressure measuring device for use in adolescents and young adults. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(5):367–70.
19. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M, et al. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):1–103.
20. Cutrim ALC, Duarte AAM, Silva-Filho AC, Dias CJ, Urtado CB, Ribeiro RM, et al. Inspiratory muscle training improves autonomic modulation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease subjects: A randomized-controlled trial. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;263:31–7.
21. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Lawrence Earlbaum Associates. 1988.
22. Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, Pal P, Nanda N, Durgadevi T, et al. Effects of gender on sympathovagal imbalance, prehypertension status, and cardiovascular risks in first-degree relatives of Type 2 diabetics. *Am J Hypertens.* 2014;27(3):317–24.
23. Laranjo S, Tavares C, Oliveira M, Trigo C, Pinto F, Rocha I. An insight into the autonomic and haemodynamic mechanisms underlying reflex syncope in children and adolescents: A multiparametric analysis. *Cardiol Young.* 2015;25(4):647–54.
24. McCraty R, Shaffer F. Heart rate Variability: new perspectives on physiological Mechanisms, assessment of self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Heal Med.* 2015;4(1):46–61.
25. Farah BQ, Christofaro DGD, Cavalcante BR, Andrade-Lima A, Germano-Soares AH, Vanderlei LCM, et al. Cutoffs of Short-Term Heart Rate Variability Parameters in Brazilian Adolescents Male. *Pediatric Cardiology.* 2018;1397–403.
26. Tessier S, Lambert A, Scherzer P, Jemel B, Godbout R. REM sleep and emotional face memory in typically-developing children and children with autism. *Biol Psychol.* 2015;110:107–14.
27. Miranda JM de Q, Dias L da C, Mostarda CT, Angelis K De, Figueira Junior AJ, Wichi RB. Efeito do treinamento de força nas variáveis cardiovasculares em adolescentes com sobrepeso. *Rev Bras Med do Esporte.* 2014;20(2):125–30.
28. Amara A, Mrad M, Sayeh A, Lahideb D, Layouni S, Haggui A, et al. The effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease. *Clin Appl Thromb.* 2018;24(1):157–63.
29. Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, Pal P, Nanda N, Thiagarajan D, et al. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in young prehypertensives. *Am J Cardiol.* 2015;112(11):1757–62.
30. Wu S, Huang Z, Yang X, Li S, Zhao H, Ruan C, et al. Cardiovascular events in a prehypertensive Chinese population: four-year follow-up study. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2196–9.
31. Pal GK, Pal P, Nanda N, Amudharaj D, Adithan C. Cardiovascular dysfunctions and sympathovagal imbalance in hypertension and prehypertension: physiological perspectives. *Future Cardiol.* 2013;9(1):53–69.
32. Hoffmann M, Silva ACP da, Siviero J. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e interrelações com sobrepeso, obesidade, consumo alimentar e atividade física, em estudantes de escolas municipais de Caxias do Sul. *Pediatr (São Paulo).* 2010;32(3):163–72.
33. Barros MVC, Ritti-Dias RM, Barros SSH, Mota J, Andersen LB. Does self-reported physical activity associate with high blood pressure in adolescents when adiposity is adjusted for? *J Sports Sci.* 2013;31(4):387–95.
34. Sztajzel J, Jung M, Bayes de Luna A. Reproducibility and gender-related differences of heart rate variability during all-day activity in young men and women. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13(3):270–7.
35. Jackson LV, Thalange NKS, Cole TJ. Blood pressure centiles for Great Britain. *Arch Dis Child.* 2007;92(4):298–303.



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

Pré-Hipertensão Em Adolescentes: Um Novo Velho Problema

Pre-Hypertension in Adolescents: A New Old Issue

Katya Rigatto¹ 

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Modulação Autonômica Cardíaca é Fator Chave para Pressão Alta em Adolescentes

Não há dúvida de que o risco de hipertensão é proporcional ao aumento da pressão arterial (PA) e não havendo um limiar específico, quanto maior a pressão, maior o risco. Nesse contexto, a identificação de indivíduos com risco cardiovascular aumentado na fase subclínica e assintomática é de suma importância¹ para, no futuro, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos e encargos dos serviços de saúde.

Desde a primeira tentativa de mensuração do pulso arterial – realizada por Santorio Sanctorius (1561-1636) –² até Riva-Rocci,³ que encerrou a busca por um método clínico simples de avaliação da PA, o controle da PA vem ganhando cada vez mais destaque entre clínicos e pesquisadores e os valores da PA considerados normais têm se tornado cada vez mais baixos.

De fato, fortes evidências demonstram que fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) podem ser observados precocemente⁴ e, em sua maioria, podem ser evitados para reduzir a ocorrência de hipertensão na infância e/ou adolescência. Entre esses riscos estão o sedentarismo e a obesidade, cuja prevenção tem sido um grande desafio nos últimos anos.⁵

Atualmente, acredita-se que 57% das crianças serão obesas até os 35 anos⁶ e a maioria das causas de obesidade e hipertensão na infância e adolescência são modificáveis. Dentre essas causas, podemos destacar a inatividade física e os transtornos alimentares devido ao acesso a alimentos não saudáveis.⁷ Portanto, justifica-se a grande preocupação em monitorar precocemente a PA e o esforço para evitar os fatores que podem levar à hipertensão.

De 2000 a 2015, o aumento da prevalência de hipertensão na infância oscilou entre 75% e 79%.⁸ Hoje em dia, a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 aumentou o sedentarismo devido ao confinamento forçado e tornou a situação ainda mais preocupante. O sedentarismo, entre outros efeitos, estimula a remodelação do microbioma intestinal, levando ao predomínio da colonização obesogênica.⁹

Palavras-chave

Adolescentes; Hipertensão; Pré-Hipertensão; Pressão Arterial; Sedentarismo; Qualidade de Vida; Fatores de Risco; Intervenção Médica Precoce/tendências.

Correspondência: Katya Rigatto •

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Av. Toropi, 126/301. CEP 90470-480, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: kvr@ufcspa.edu.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210702>

Portanto, há uma necessidade urgente de prevenir o risco de DCV em jovens. É necessário aprimorar o manejo da doença na infância ou adolescência para minimizar a ocorrência de hipertensão na vida adulta. Os valores de PA que classificam um indivíduo como normotenso têm diminuído significativamente nos últimos anos, chamando a atenção para a necessidade de monitoramento da PA em jovens e intervenções cada vez mais precoces.

A possibilidade de utilizar técnicas de monitoramento da PA não invasivas, indolores e de baixo custo, como a medida da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), facilita significativamente o diagnóstico e o tratamento de estados de pré-hipertensão e hipertensão. Nesse sentido, a VFC vem ganhando destaque, pois reflete a eficiência do sistema nervoso simpático e parassimpático no controle do sistema cardiovascular.¹⁰

No artigo de Macêdo et al.,¹¹ fica clara a importância da VFC em adolescentes com pré-hipertensão. Os autores chamam a atenção para a associação entre aumento da PA sistólica e diastólica com a redução da VFC em adolescentes. Coletivamente, a redução da VFC e o aumento da entropia de Shannon demonstraram um desequilíbrio no controle simpátovagal quando a PA sistólica estava acima de 120mmHg. As técnicas que avaliam a VFC, embora não invasivas e de baixo custo, são pouco utilizadas na clínica médica. No entanto elas têm se mostrado eficazes para o monitoramento dos sistemas simpático e parassimpático e também podem ser úteis para o monitoramento de pacientes, mesmo antes do início dos sintomas.

Por outro lado, embora dados da literatura apontem para uma associação entre PA e ancestralidade genética,¹²⁻¹⁴ os autores não encontraram essa associação entre os adolescentes. Além disso, dados da literatura indicam que o desequilíbrio na modulação autonômica provavelmente precede as alterações no endotélio vascular¹² que é um importante componente no controle da PA.

Coletivamente, esses achados demonstram a complexidade do controle da PA e explicam, pelo menos em parte, as dificuldades de controle desse em pacientes hipertensos. Apesar dos grandes avanços nas descobertas sobre o controle da PA, mais de 400 anos nos separam de Riva-Rocci e o manejo da hipertensão continua sendo um grande desafio.

É fundamental saber a prevalência da hipertensão e da pré-hipertensão na população. Além disso, os prontuários eletrônicos de pacientes devem ser introduzidos para todos os médicos e devem ser criados de forma que o médico não possa prosseguir com a introdução de outras informações clínicas sem primeiro inserir a medida da PA. Esse simples procedimento evitaria vários problemas no futuro e facilitaria os registros epidemiológicos.

Além disso, a monitoração do sistema nervoso autônomo, através da observação da VFC, pode ser uma alternativa de baixo custo para a identificação e tratamento precoce da modulação autonômica do sistema cardiovascular. Assim, será possível fazer um diagnóstico precoce de distúrbios

reflexos que contribuem para o início da hipertensão e, portanto, trabalhar com mais rigor para evitar a hipertensão de causas controláveis. É necessário medir a PA para prevenir as consequências das DCV o mais rápido possível e não apenas tratá-las quando o problema se apresenta quase sem solução.

Referências

1. Climie RE, Park C, Avolio A, Mynard JP, Kruger R, Bruno RM. Vascular Ageing in Youth: A Call to Action. *Heart Lung Circ.* 2021;S1443-9506(21)01112-4 doi: 10.1016/j.hlc.2021.065.516
2. Bigotti F, Santorio, Sanctorius. In: *Encyclopedia of Early Modern Philosophy and the Sciences* [Internet]. [Cited in 2020 Dec 12] Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-20791-9_309-2
3. Booth J. A Short History of Blood Pressure Measurement. *Proc R Soc Med.* 1977;70(11):793-9.
4. Urbina EM, Khoury PR, Bazzano L, Burns TL, Daniels S, Dwyer T, et al. Relation of Blood Pressure in Childhood to Self-Reported Hypertension in Adulthood. *Hypertension.* 2019;73(6):1224-30.
5. Reuter CP, Brand C, da Silva PT, Reuter ÉM, Renner JDP, Franke SIR, et al. Relationship between dyslipidemia, cultural factors, and cardiorespiratory fitness in schoolchildren. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(6):729-36.
6. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, Giles CM, Cradock AL, Gortmaker SL. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2145-53.
7. Healy C, Brannigan R, Dooley N, Coughlan H, Clarke M, Kelleher I, et al. Childhood and adolescent psychotic experiences and risk of mental disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine.* Vol 49;2019.
8. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 173, *JAMA Pediatrics.* 2019;173(12):1157-63.
9. Wang B, Kong Q, Li X, Zhao J, Zhang H, Chen W, et al. A high-fat diet increases gut microbiota biodiversity and energy expenditure due to nutrient difference. *Nutrients.* 2020;12(10):3197.
10. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, Djokovic A, Krajnovic T, Jovanovic S, et al. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci.* June 21; <https://doi.org/10.3389/fnins.2021640835>.
11. Macêdo SRD, Silva-Filho AC, Vieira ASM, Soares Junior NJ, Dias CJ, Dias Filho CAA, et al. Cardiac Autonomic Modulation is a Key Factor for High Blood Pressure in Adolescents. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(4):648-654.
12. Vargas W, Rigatto K. Family history of hypertension impairs the autonomic balance, but not the endothelial function, in young soccer players. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(1):52-8.
13. Farrell MC, Giza RJ, Shibao CA. Race and sex differences in cardiovascular autonomic regulation. *Clin Auton Res.* 2020;30(5):371-9.
14. Amara A, Mrad M, Sayeh A, Lahideb D, Layouni S, Haggui A, et al. The effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on Coronary Artery Disease. *Clin Appl Throm Hemost.* 2018;24(1):157-63.



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

Intervenção Paliativa Endovascular no Lactente com Tetralogia de Fallot: Uma Série de Casos

Palliative Endovascular Intervention in Infants with Tetralogy of Fallot: A Case Series

Kerli Dreier Kupas,¹ Isabela Oldoni,¹ Juliano Mendes Souza²

Faculdades Pequeno Príncipe,¹ Curitiba, PR - Brasil

Universidade Federal do Paraná (UFPR),² Curitiba, PR - Brasil

Resumo

Fundamento: Tendo em vista os casos de lactentes sintomáticos com Tetralogia de Fallot (TF), baixo peso ao nascimento e anatomia complexa, o implante de *stent* na via de saída do ventrículo direito (VSVD) tem sido indicado alternativamente à cirurgia de Blalock-Taussig (BT).

Objetivo: Avaliar o implante endovascular de *stent* na VSVD como abordagem primária no lactente com TF e não candidato à cirurgia de BT, bem como relatar seus resultados a médio prazo e até a retirada do *stent* na cirurgia corretiva.

Métodos: Entre outubro de 2015 e abril de 2018, uma série de seis lactentes portadores de TF receberam *stents* para desobstrução da VSVD. Os parâmetros hemodinâmicos foram comparados em períodos pré e pós-implante.

Resultados: As medianas de idade e peso no momento do procedimento foram de 146,5 dias e 4,9 kg, respectivamente. O gradiente sistólico máximo diminuiu de 63,5 mmHg para 50,5 mmHg, enquanto o diâmetro dos ramos pulmonares direito e esquerdo aumentou de 3,5 mm para 4,9 mm e 4,3 mm, respectivamente. O índice de Nakata aumentou de 96,5 mm para 108,3 mm; assim como o peso, de 4,9 kg para 5,5 kg. A saturação de oxigênio aumentou de 83,5% para 93%. Houve um caso de migração do *stent* e dois óbitos, um deles devido à embolização do *stent* e o outro não teve relação com o procedimento.

Conclusões: O implante de *stent* na VSVD como procedimento paliativo na TF se mostra uma alternativa promissora para o tratamento de lactentes com má anatomia e baixo peso ao nascimento.

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas, Tetralogia de Fallot, Procedimentos Cirúrgicos Operatórios, Lactente, Procedimento de Blalock Taussig.

Abstract

Background: Endovascular stent placement in the right ventricular outflow tract (RVOT) has been an alternative to Blalock-Taussig (BT) surgery in the treatment of Tetralogy of Fallot (TOF) in symptomatic infants with low birth weight and complex anatomy.

Objective: To evaluate endovascular stent placement in the RVOT as a primary treatment for infants with TOF who are not candidates for BT surgery, and evaluate medium-term outcomes until the stent is removed during corrective surgery.

Methods: Six infants with TOF were treated with RVOT stenting from October 2015 to April 2018. Hemodynamic parameters were compared between the pre- and post-stenting periods.

Results: At the time of stenting, participants had a median age and weight of 146.5 days and 4.9 kg, respectively. Peak systolic gradient decreased from 63.5 mm Hg to 50.5 mm Hg, while the diameter of the left and right pulmonary arteries increased from 3.5 mm to 4.9 mm and 4.3 mm, respectively. The Nakata index increased from 96.5 mm to 108.3 mm; weight increased from 4.9 kg to 5.5 kg; and oxygen saturation, from 83.5% to 93%. There was one case of stent migration and two deaths, one caused by stent embolization and the other unrelated to study procedures.

Conclusions: RVOT stenting is a promising alternative for the palliative treatment of TOF in infants with low birth weight and complex anatomy.

Keywords: Heart Defects, Congenital; Tetralogy of Fallot; Surgical Procedures Operative; Infant; Blalock-Taussig Procedure.

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

Correspondência: Kerli Dreier •

Faculdades Pequeno Príncipe - Avenida Iguaçu, 333. CEP 80230-020, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: kerlidreier@gmail.com

Artigo recebido em 05/05/2020, revisado em 05/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200148>

Introdução

A tetralogia de Fallot (TF) é a cardiopatia congênita mais comum dentre as malformações cardíacas cianóticas, acomete três em cada 10.000 nascidos vivos no mundo, com incidência maior em pacientes do sexo masculino.^{1,2} Ela se caracteriza por apresentar quatro anomalias básicas: comunicação interventricular, obstrução da via de saída do ventrículo direito, hipertrofia ventricular direita e dextroposição da aorta.^{1,2} A sintomatologia varia conforme o grau da estenose na VSVD e o tamanho da comunicação interventricular, manifestando tipicamente a coloração azul-arroxeadas, cansaço às mamadas e crises de hipóxia aliviadas pelo uso da posição de cócoras.^{3,4} Isso posto, o diagnóstico pode ser feito com o exame de ultrassonografia morfológica durante o pré-natal e deve ser confirmada pela ecocardiografia fetal ou transtorácica no pós-natal. Em casos inconclusivos ou para avaliação pré-operatória, podem ser solicitados o cateterismo, a ressonância magnética ou a tomografia computadorizada.^{3,5}

Dentre as possibilidades terapêuticas, está disponível a cirurgia corretiva, que pode ser antecedida por procedimentos paliativos, como é o caso da cirurgia de Blalock-Taussig (BT) e o implante de stent (IS) na via de saída do ventrículo direito (VSVD).

O BT, empregado desde 1945 como tratamento inicial de escolha, consiste em estabelecer um *shunt* sistêmico-pulmonar, de maneira invasiva, entre as artérias subclávia e pulmonar. Em neonatos e lactentes com menos de três meses, está associada a inúmeros casos de oclusão de *shunt*, mortalidade e falha na preservação anular da valva pulmonar.³ Alternativamente a estes lactentes com baixo peso ao nascimento, portadores de alterações anatômicas complexas e com sintomas de moderados a exacerbados, indica-se o IS na VSVD,⁶ que se destaca por ser uma técnica menos invasiva, de baixa taxa de morbimortalidade e restabelece o desenvolvimento neuronal adequado e qualidade de vida dos pacientes até a cirurgia corretiva definitiva.⁶⁻⁸

Nesse contexto, o objetivo do estudo foi avaliar o implante endovascular de stent na VSVD como abordagem primária no lactente com TF e não candidato à cirurgia de BT e identificar modificações ecocardiográficas nos períodos pré e pós-IS na VSVD até a retirada do stent na cirurgia corretiva.

Métodos

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética com o número CAAE 17443119.3.0000.5580. Nesse sentido, respeitou-se as diretrizes e critérios estabelecidos na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), preceitos éticos estabelecidos no que se refere a zelar pela legitimidade, privacidade e sigilo das informações. Trata-se de um estudo observacional, descritivo e longitudinal que inclui a busca de dados retrospectivos com abordagem quantitativa em um hospital infantil de grande porte de Curitiba (PR).

Os critérios de inclusão foram: ser portador de TF e ter sido submetido a um procedimento terapêutico paliativo endovascular com IS na VSVD. Por sua vez, os critérios de exclusão foram os seguintes: ter sido submetido ao IS cardíaco por outras cardiopatias congênitas que não a TF, apresentar

IS em outra região anatômica cardíaca e possuir outras malformações cardíacas.

O presente estudo tratou de uma série dos seis lactentes consecutivos com TF que realizaram IS na VSVD entre outubro de 2015 e abril de 2018. A análise dos dados, disponíveis nos prontuários, foi feita para as seguintes variáveis:

- Dados sociodemográficos: sexo, idade (em dias).
- Dados antropométricos: peso (em kg).
- Dados clínicos: saturação de oxigênio capilar em porcentagem.
- Dados ecocardiográficos: gradientes sistólicos máximos e médios na VSVD em mmHg; tipo e gravidade da estenose na VSVD; tamanhos dos ramos pulmonares direito e esquerdo, do tronco pulmonar e anel valvar pulmonar em mm; índice de Nakata da artéria pulmonar em mm.
- Dados da prótese endovascular: marca e tamanho (diâmetro em mm x comprimento em mm).
- Dados cirúrgicos: descrição da técnica de implante de stent.

Tais variáveis de desfecho foram identificadas em três períodos: pré-implante e pós-operatório imediato do IS na VSVD, bem como no pós-operatório tardio da retirada do stent da cirurgia corretiva subsequente.

Análise estatística

Na análise estatística, o banco de dados foi estruturado em uma planilha do Excel (Microsoft) e foram analisados de forma descritiva. Por conseguinte, os resultados foram expressos por medianas, valores mínimos, valores máximos e percentuais.

Resultados

Foram incluídos seis lactentes, dos quais três eram do sexo masculino e três do sexo feminino, com a mediana de idade de 146,5 dias no procedimento de implante de stent na VSVD, que variava entre 68 e 261 dias. Em contrapartida, no procedimento de retirada da endoprótese, a mediana de idade foi de 367 dias, conforme demonstrado na Tabela 1.

As marcas dos stents e seus respectivos tamanhos utilizados na VSVD estão demonstrados na Tabela 2. A marca predominante foi a Dynamic-Biotronik. Dois pacientes não apresentaram o registro do fabricante da prótese.

A técnica do implante de stent empregada nos lactentes está descrita a seguir:

- I. Paciente sob anestesia geral;
- II. Punção de veia e artéria femoral direita com colocação de introdutores números 6F e 5F, respectivamente;
- III. Utilização de guia hidrofílica 0,035" e cateter Judkins (JR), realizado manometria D/E;
- IV. Coletas de gasometrias seriadas para oximetrias e realização de cálculo de fluxo e resistência;
- V. Realização de cineangiografias com cateter tipo *pigtail*;
- VI. Troca da guia 0,035" pela guia 0,014";
- VII. Posicionamento do stent em VSVD com balonamento sequencial;

Tabela 1 – Idade dos pacientes e mediana no IS na VSVD, na retirada do stent na cirurgia corretiva. Idade dos pacientes no intervalo entre IS na VSVD e retirada do stent na cirurgia corretiva

Paciente	Idade no IS na VSVD (dias)	Idade na retirada do stent na cirurgia corretiva (dias)	Intervalo entre IS na VSVD e retirada do stent na cirurgia corretiva (dias)
A	261	1211	950
B	68	1078	1010
C	151	367	216
D	74	184	110
E	142	200	58
F	170	–	–
Mediana	146,5	367	216

VSVD: via de saída do ventrículo direito; IS: implante de stent.

Tabela 2 – Marca e tamanho da prótese endovascular (stent)

Paciente	Marca do stent	Tamanho do stent (diâmetro (mm) x comprimento (mm))
A	Dynamic-Biotronik	8 x 12
B	Dynamic-Biotronik	8 x 15
C	Woven-NIH	8 x 15
D	Dynamic-Biotronik	7 x 15
E	–	–
F	–	–

VIII. Retirada das guias e introdutores com compressão e encaminhamento para a UTI.

No período pré-implante de stent na VSVD, a mediana do gradiente sistólico máximo na VSVD foi de 63,5 mmHg (variando de 52 a 97 mmHg), enquanto 46 foi a mediana do gradiente sistólico médio na VSVD, que teve variação de 38 a 56 mmHg. A estenose na via de saída do ventrículo direito de predomínio infundibular foi encontrada em quatro dos seis pacientes, prevalecendo sobre a estenose do tipo valvar. Pode-se observar que a mediana do índice de Nakata da artéria pulmonar foi de 96,5 mm (sendo o menor valor de 68,44 e maior de 138 mm), ao passo que a saturação de oxigênio variou de 75% a 90% durante o período pré-IS. Com relação ao tamanho dos ramos pulmonares direito e esquerdo, tronco pulmonar e anel valvar pulmonar, verificaram-se medianas de 3,5 mm (2,1 mm a 4,8 mm), 3,5 mm (2 mm a 5 mm), 6,9 mm (3,5 mm a 7,5 mm) e 4,2 mm (3,5 mm a 6,5 mm), respectivamente. A respeito do peso dos pacientes selecionados, a mediana foi de 4,9 kg, com peso mínimo de 4,0 kg e máximo de 8,3 kg no momento do implante do stent. Tais variáveis estão descritas na 3, anexo A.

No período pós-operatório imediato de IS na VSVD, observou-se variação no gradiente sistólico máximo na VSVD de 28 mmHg a 72 mmHg, correspondente a mediana de 50,5 mmHg. Por outro lado, três pacientes apresentaram informações acerca da gravidade de estenose na VSVD em leve, moderada e residual importante. Com relação ao tamanho dos ramos pulmonares direito e esquerdo, verificaram-se medianas de 4,9 mm (2,5 mm a 6,0 mm) e 4,3 mm (2,8 mm a 5,2 mm), respectivamente. Quanto ao índice

de Nakata da artéria pulmonar, observou-se que a mediana foi de 108,6 mm (42,44 a 138 mm) e constatou-se mediana de 93% (68% a 98%) na saturação de oxigênio. No que diz respeito ao peso dos pacientes, obteve-se mediana de 5,5 kg, em que o menor peso observado foi de 4,9 kg e o maior, 8,5 kg, conforme descrito na Tabela 1, do material suplementar.

No período pós-operatório tardio da retirada do implante de stent e cirurgia corretiva total, o gradiente sistólico máximo na via de saída do ventrículo direito variou entre 17,4 mmHg a 85 mmHg, com mediana de 50,5 mmHg. A mediana do gradiente sistólico médio na via de saída do ventrículo direito foi de 19 mmHg, oscilando entre 10 mmHg a 51 mmHg. O peso dos pacientes atingiu uma mediana de 11 kg, com peso mínimo de 6,5 kg e máximo de 16,5 kg, conforme descrito na Tabela 3.

Em todos os casos, foi possível implantar o stent na VSVD; no entanto, dois casos obtiveram evolução desfavorável. O paciente E apresentou embolização do stent 28 horas após o procedimento e necessitou de cirurgia de emergência para substituição da endoprótese, evoluindo para um quadro instabilidade hemodinâmica e óbito. O paciente F foi a óbito 72 horas depois do IS, por causa não relacionada ao procedimento. A mortalidade global foi de 33% (2/6). No que diz respeito a outras complicações relacionadas ao procedimento, o paciente A evoluiu com distúrbio de condução do ramo direito; o paciente C apresentou bradicardia no momento da colocação do stent, revertida com atropina, além de revelar estenose ostioinfundibular abaixo da endoprótese, tendo em vista a migração da mesma.

Tabela 3 – Distribuição das variáveis antropométricas e ecocardiográficas do período pós-operatório tardio de retirada de *stent* na VSVD.

Paciente	Gradiente sistólico	Gradiente sistólico	Peso (kg)
	máximo na VSVD (mmHg)	médio na VSVD (mmHg)	
A	24	–	16,5
B	41	19	10,1
C	–	–	6,5
D	17,4	10	11
E	85	51	8
F	–	–	–
Mediana	50,5	19	11

VSVD: via de saída do ventrículo direito.

Discussão

Em 1969, Dotter propôs o implante endovascular de uma prótese que promovesse sustentação luminal, que foi chamada de *stent*. Desde então, é amplamente descrito o uso de endopróteses; porém, há poucos relatos de seu uso em obstruções musculares intracardíacas, como é o caso da anatomia de portadores da TF, compreendida por hipoplasia, atresia pulmonar e/ou estenoses distais dos ramos pulmonares.^{7,9}

Uma variante paliativa ao IS na VSVD para cardiopatias congênitas é o implante de *stent* ductal, descrito e publicado por Gibbs em 1991 como uma alternativa não cirúrgica para assegurar o fluxo pulmonar em RN e lactentes.² Ele é indicado em situações de fluxo pulmonar dependentes de canal arterial ou quando há restrição de fluxo pulmonar infundibular, mas cujo quadro não está relacionado à valva pulmonar ou à comunicação interventricular, como é habitual na TF.^{7,10} O IS no canal arterial pode exacerbar a estenose infundibular preexistente e gerar distorção do ramo da artéria pulmonar, o que traria efeitos negativos no tratamento definitivo dos pacientes com T4E.^{7,11}

Sandoval et al.,¹¹ em suas análises, definiram que o resultado imediato do implante de *stent* do canal arterial é o sucesso em mais de 80% dos casos, mortalidade precoce entre 0-10% e efetividade no crescimento da árvore vascular pulmonar, principalmente nos casos em que a VSVD está severamente comprometida pela estenose.¹¹ Roshental et al.,¹² em estudo, determinaram que a médio e longo prazo, o implante de *stent* no canal arterial, quando comparado ao BT e à fistula sistêmico-pulmonar (tipo BT modificada), revela uma taxa de reestenose alta em 43% dos pacientes, além de proliferação neointimal no centro *intrastent* e nas bordas aórtica e pulmonares.^{11,12} Outra desvantagem reconhecida do implante de *stent* no canal arterial traz referência ao risco de obstrução da luz do canal de até 75% em seis meses após a intervenção paliativa – tempo reduzido quando comparado ao IS na VSVD.¹²

Apesar de alguns pacientes apresentarem estenose predominantemente valvar, todos apresentavam componente infundibular dinâmico de estenose também importantes, o que faz com que a realização apenas da valvoplastia com

balão tenha resultados insatisfatórios.^{10,13} Assim, optou-se pelo implante de *stent* na VSVD (Figuras 1, 2 e 3).

No presente estudo, foi possível observar que a mediana de idade dos pacientes foi de 146,5 dias no procedimento de implante de *stent* (IS), enquanto que na retirada associada à cirurgia corretiva foi de 367 dias, com permanência da endoprótese em um período de cerca de 216 dias, bem como as pesquisas disponíveis na literatura indicam idade precoce nos pacientes submetidos a processos de IS e adiamento adequado temporal para efetuar a cirurgia definitiva.^{9,13-15} Foi possível observar o ganho ponderal adequado dos pacientes para a idade, proporcional ao tempo de permanência do *stent*, o que permitiu o crescimento e o desenvolvimento que promoveu maior sobrevida em procedimento cirúrgico definitivo invasivo. Além de ampliar a sobrevida no pós-operatório, o implante de *stent* na VSVD dispõe de outras vantagens: otimiza o intervalo de tempo necessário para a correção definitiva, restringe a quantidade de cirurgias paliativas mandatórias e restabelece o desenvolvimento neuronal adequado e a qualidade de vida dos pacientes até a cirurgia corretiva definitiva.^{6,7,9}

Há um grande espectro estrutural de variação anatômica da estenose na VSVD na TF quanto à origem da obstrução, como: infundibular, valvar pulmonar, arterial pulmonar e/ou ramificações da artéria pulmonar. Foi observado no presente estudo que os dois primeiros pacientes (A e B) possuíam estenoses de predomínio valvar, enquanto os demais eram portadores de estenoses infundibulares, manifestando à dominância corroborada pela literatura – a exemplo da pesquisa de Costa et al. de 2016, que avaliou 30 pacientes portadores de TF com IS na VSVD e obteve frequência de 43% em casos de estenose com origem infundibular.^{9,13-15}

No ano de 2019, acerca das diferentes intervenções terapêuticas possíveis em pacientes portadores de TF, Sandoval et al.¹¹ compararam quatro grupos: um deles realizou IS na VSVD, dois eram formados por pacientes com menos de três meses de idade realizaram a cirurgia corretiva precocemente – dentre eles, um grupo com estenose pulmonar e outro com atresia pulmonar – e o último realizou a cirurgia corretiva em pacientes de três a 11 meses. Os lactentes submetidos ao IS na VSVD expressaram os menores índices de Nakata quando

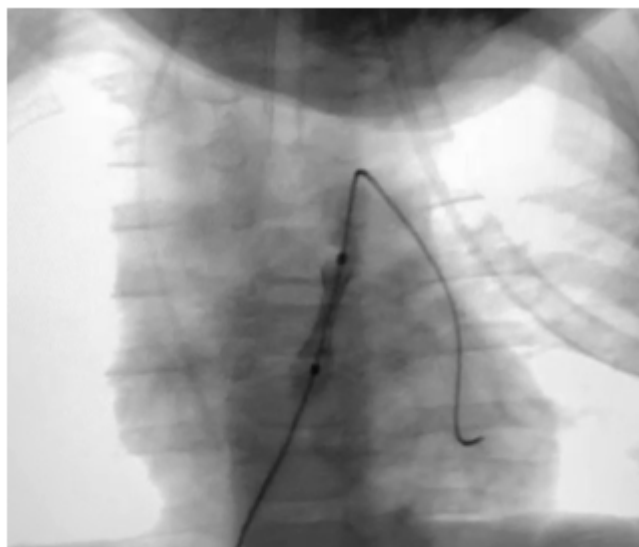


Figura 1 – Implante de stent na VSVD. Cineangiografia da paciente A: início da dilatação do balonete. Fonte: Serviço de Hemodinâmica. Hospital infantil de grande porte em Curitiba (PR).

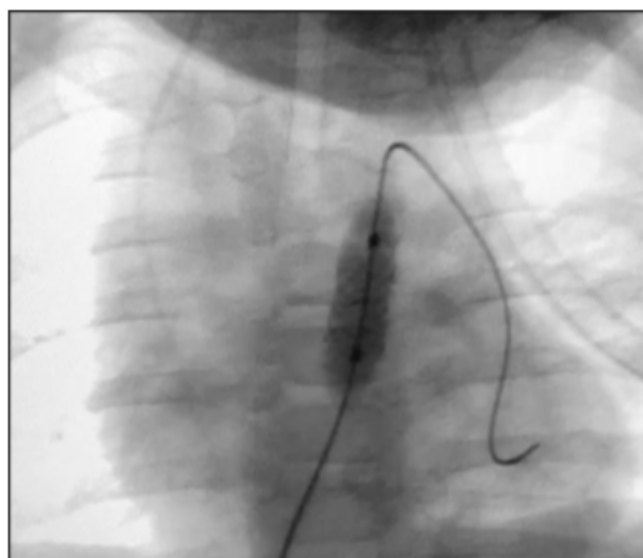


Figura 2 – Implante de stent na VSVD. Cineangiografia da paciente A: final da dilatação do balonete e posicionamento do stent. Fonte: Serviço de Hemodinâmica. Hospital infantil de grande porte em Curitiba (PR).

comparados aos outros três grupos, com valores inferiores a $100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$.

Tal circunstância esteve presente em nosso estudo: é o caso dos pacientes A e B no período pré-IS na VSVD, que apresentaram, respectivamente, $68,4 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ e $82 \text{ mm}^2/\text{m}^2$. No período pós-IS, houve incremento relevante nestes índices, o que os elegeu como bons candidatos ao procedimento de correção total da TF por apresentarem índices acima de $100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$.^{5,16}

Quanto às marcas dos *stents* implantados, em nosso estudo foi possível notar predomínio da Dynamic-biotronik sobre a Woven-NIH em três dos quatro procedimentos descritos, os quais apresentaram variação de diâmetro e comprimento conforme estenose na VSVD, salvo registro de especificações técnicas ausentes em dois pacientes.

A mediana do gradiente sistólico máximo na VSVD, no período de pré-implante de *stent*, diminuiu de $69,4 \text{ mmHg}$

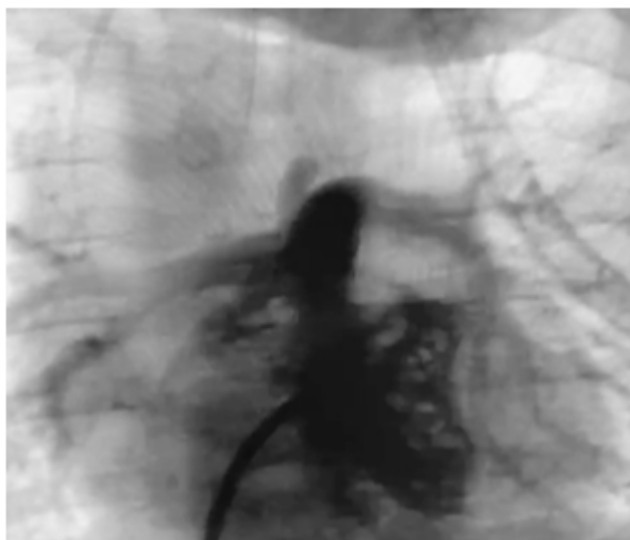


Figura 3 – Pós-implante de stent na VSVD. Cineangiografia da paciente A: resultado final do procedimento. Fonte: Serviço de Hemodinâmica. Hospital infantil de grande porte em Curitiba (PR).

para 50,5 mmHg após o implante imediato da endoprótese, circunstância descrita na literatura por Peng et al. em 2006 e por Ovaert et al.¹⁷ em 1999, o que corrobora a presença imediata de queda no gradiente sistólico máximo e de sobrecarga pressórica de VD – objetivo fundamental almejado após a IS na VSVD.^{14,17}

Os resultados dos ecocardiogramas transtorácicos constataram a taxa de crescimento dos ramos pulmonares direito e esquerdo, pré-implante e pós-implante imediato de *stent* na VSVD. Observou-se também que a mediana dos tamanhos pulmonares direito e esquerdo pré-IS eram de 3,5 mm, ao passo que no pós-IS tais valores subiram para 4,9 mm e 4,3 mm, respectivamente. Destacamos o caso do paciente C, que apresentou desenvolvimento significativo dos ramos pulmonares direito de 3,7 mm para 6 mm, e esquerdo de 3,5 mm para 5,2 mm.

Ao comparar os parâmetros de pacientes submetidos ao IS na VSVD com outras opções de procedimentos paliativos ou com a cirurgia corretiva precoce, é possível enquadrar os portadores de *stent* como os detentores dos piores prognósticos: baixo peso ao nascimento, menor índice de Nakata, má anatomia e ramos de artéria pulmonar de pequeno tamanho – características capazes de gerar maior risco de sequelas como a hipoplasia pulmonar. Este fato também foi descrito em 2019 na série de casos de Bigdelian et al.,⁵ que fez uma comparação entre três grupos: oito pacientes que passaram pelo IS na VSVD, sete pacientes que foram submetidos à técnica de BT e 15 pacientes que passaram por cirurgias corretivas definitivas e precoces. Nesse estudo, foi possível observar que mesmo com menores tamanhos de ramos pulmonares iniciais, os pacientes com *stent* obtiveram desenvolvimento pulmonar comparável ao dos pacientes submetidos à técnica BT e

crescimento ponderal similar aos que foram submetidos a outros procedimentos. Isto posto, o crescimento dos ramos pulmonares, bem esclarecido por Bigdelian et al. em 2019, reflete diretamente no aumento da saturação de oxigênio, assim como na melhora da condição hemodinâmica desses pacientes críticos.⁵

Entre as informações disponíveis nos prontuários sobre a saturação de oxigênio capilar, quatro pacientes apresentaram valores compreendidos entre 75% e 90% no período de pré-IS na VSVD. Contudo, no período de pós-IS na VSVD imediato, foi observada a melhora substancial em quatro dos cinco pacientes com informações descritas, que apresentaram valores superiores a 89% – objetivo almejado quando ocorre à indicação do IS.¹⁴ Um paciente teve complicações no período pós-IS na VSVD imediato, com saturação compreendida em 68%. Nos estudos publicados, não foram descritos grau e duração da cianose, ou sobre a existência de crises de hipóxia nos períodos de pré-IS na VSVD e pós-IS na VSVD imediato.^{5,13,14,16}

São raras as complicações descritas na literatura médica. Dentre elas, as mais preocupantes envolvem casos de trombose e mal posicionamento da endoprótese, o que pode acarretar a necessidade de remoção e/ou de substituição cirúrgica do *stent*.^{14,17} No presente estudo, dois pacientes foram a óbito, um deles por embolização do *stent* após 28 horas do implante, não havendo êxito na retirada e reimplante. O outro paciente apresentava histórico de transplante hepático e atresia de vias biliares, não resistindo às intercorrências clínicas e veio a falecer 72 horas após o IS na VSVD. No paciente C, não foi possível o adequado posicionamento do *stent*, o que refletiu em estenose ostioinfundibular abaixo da endoprótese.

No entanto, não houve repercussões significativas, tendo em vista a ampliação dos ramos pulmonares direito e esquerdo, de 3,7 mm para 6 mm e de 3,5 mm para 5,2 mm, respectivamente; e redução no gradiente sistólico máximo na VSVD, de 69 mmHg no período pré-IS para 40 mmHg no pós-IS de VSVD imediato.

Este estudo apresenta limitações pelo tamanho da amostra e pela presença de registros incompletos das variáveis ecocardiográficas, hemodinâmicas e dos desfechos clínicos nos prontuários relacionados.

Conclusão

Apesar do pequeno número de pacientes, conclui-se que a intervenção endovascular na VSVD por meio de *stent* é uma medida paliativa eficaz, capaz de retardar a necessidade de intervenção cirúrgica imediata, prolongar a sobrevida dos pacientes com TF e tornar possível a correção cirúrgica definitiva nos lactentes de baixo peso e má anatomia.

Agradecimentos

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, ao desenvolvimento deste artigo científico, em especial ao

Dr Leo Agostinho Solarewicz, por ceder gentilmente o material das cineangiografias e à Dra Maria Cecília Knoll Farah, por enriquecer essa pesquisa com sua expertise em Tetralogia de Fallot.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza JM; Obtenção de dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Kupas KD, Oldoni I; Análise e interpretação dos dados: Kupas KD, Oldoni I, Souza JM.

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. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4:2.
2. Silva ARS, Silva FD, Moura MCM, Luna TR, Barbosa FK. et al. Avanços no processo de tratamento da tetralogia de Fallot. (Boletim) Rupe. Ou/ Dez 2017; 14(37).
3. Bautista-Hernández V. Tetralogía de Fallot con estenosis pulmonar: aspectos novedosos. *Cir Cardiov*. 2014; 21(2): 127-31.
4. Kouchoukos N. Ventricular septal defect with pulmonary stenosis or atresia. Cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2003; 18(1): 13-31.
5. Bigdelian H, Ghaderian M, Sedighi M. Surgical repair of tetralogy of Fallot following primary palliation: right ventricular outflow tract stenting versus modified Blalock-Taussig shunt. *Indian Heart J*. 2018; 70(3): 394-8.
6. Van Doorn C. The unnatural history of tetralogy of Fallot: surgical repair is not as definitive as previously thought. *Heart*. 2002; 88(5): 447-8.
7. Neves JR, Arrieta R, Cassar RS et al. Implante de stent na via de saída de ventrículo direito: alternativa à palição cirúrgica convencional? *Rev Bras Cardiol Inv*. 2011; 19(2): 212-7.
8. Guerios EE, Bueno RRL, Andrade PMP, Nercolini AL, Pacheco AL Stents. Uma revisão da literatura. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71(1): 77-87.
9. Costa BO, Marras AB, Furlan MFFM. Evolução clínica de pacientes após correção total de tetralogia de Fallot em unidade de terapia intensiva cardiológica pediátrica. *Arq Cienc Saude*. 2016; 23(1): 42-6.
10. Gibbs J, Rothman M, Rees M, Maya CG, Aristizabal G. Stenting of the arterial duct: a new approach to palliation of pulmonary atresia. *Br Heart J*. 1992; 67(3): 240-5.
11. Sandoval JP, Cerdeira CZ, Montes JAG, Maya LG. Implante de stent ductal em cardiopatias com circulação pulmonar canal-dependente. *Soc Latinoamericana de Cardiologia Intervencionista*. (Boletim) 2019; 110: 1-8.
12. Rosenthal E, Qureshi SA, Tabatabaie AH, Persaud AP, Kakade SR, Baker EJ, et al. Medium-term results of experimental stent implantation into the ductus arteriosus. *Am Heart J*. 1996; 132(3): 657-63.
13. Quandt D, Ramchandani B, Stickley JCM, Mehta C, Bhole V, Barron DJ, et al. Stenting of the right ventricular outflow tract promotes better pulmonary arterial growth compared with modified Blalock-Taussig shunt palliation in tetralogy of Fallot-Type Lesions. *Cardiovasc Interv*. 2017; 10(17): 1785-7.
14. Peng LF, McElhinney DB, Nugent AW, Powell A, Marshall AC. Endovascular stenting of obstructed right ventricle-to-pulmonary artery conduits: a 15-year experience. *Circ Cardiovasc Interv*. 2006; 113(22): 2598-605.
15. Lee CH, Kwak JG, Lee C. Primary repair of symptomatic neonates with tetralogy of Fallot with or without pulmonary atresia. *Korean J Pediatr*. 2014; 57(1): 19-25.
16. Sandoval JP, Chaturvedi RR, Benson L, Morgan G, Van Arsdell G, Honjo O. Right ventricular outflow tract stenting in tetralogy of Fallot infants with risk factors for early primary repair. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016; 9(12): 79-89.
17. Ovaert C, Caldarone CA, McCrindle BW, Nykanen D, Freedom RM, Coles JG, et al. Endovascular stent implantation for the management of postoperative right ventricular outflow tract obstruction: clinical efficacy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 118(5): 886-93.

*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

Palição Transcateter para Tetralogia de Fallot

Transcatheter Palliation for Tetralogy of Fallot

Francisco Chamié¹ 

Intercat - Cardiologia Intervencionista,¹ Botafogo, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Intervenção Paliativa Endovascular no Lactente com Tetralogia de Fallot: Uma Série de Casos

A Tetralogia de Fallot (TOF) é o defeito cardíaco cianótico mais comum. A principal característica morfológica da TOF é o desalinhamento do septo infundibular. O desalinhamento do septo infundibular faz com que a aorta cavalgue o septo interventricular (dextroposição) num grande defeito do septo ventricular (DSV) e promova obstrução do trato infundibular ventricular direito. A válvula pulmonar também é estenótica, e o tronco pulmonar e as artérias são, até certo ponto, hipoplásicos. A obstrução severa ao fluxo sanguíneo pulmonar (FSP) leva a uma insaturação sistêmica e, portanto, à hipóxia prolongada.

A cirurgia cardíaca aberta é a modalidade tradicional de tratamento, aumentando o trato de saída ventricular direita (RVOT), fechando o DSV, redirecionando assim a aorta para o ventrículo esquerdo, corrigindo a anatomia cardíaca e normalizando a saturação do fluxo sistêmico.¹

Alguns pacientes não são candidatos à cirurgia precoce devido ao peso corporal insuficiente, pequeno tamanho da artéria pulmonar (má anatomia), prematuridade, comprometimento neurológico ou defeitos associados.^{2,3} Nesses casos, procedimentos paliativos são necessários para aumentar a saturação sistêmica de oxigênio e o FSP, reduzindo os níveis de hipóxia. A palição ideal seria oferecer uma fonte de fluxo sanguíneo pulmonar estável e simétrico e crescimento adequado das artérias pulmonares, sem deixar resíduos que possam prejudicar a cirurgia corretiva.

A forma mais tradicional de palição é o Blalock-Taussig Shunt (BTS), idealizado por Alfred Blalock e Helen Taussig e realizado pela primeira vez em 1944 por Alfred Blalock.⁴ O BTS clássico consiste em anastomose da artéria subclávia direita na artéria pulmonar direita quando o arco aórtico é do lado esquerdo. Quando a aorta está do lado direito, a anastomose é realizada na artéria subclávia esquerda.

O BTS modificado usando interposição de um enxerto de tubo PTFE foi posteriormente desenvolvido nos anos 70 com o objetivo de preservar o fluxo subclávio para o braço ipsilateral.⁵ Embora eficaz, o BTS tem alguns problemas, incluindo o FSP seletivo, desenvolvimento desigual de artérias pulmonares, estenose de ramo pulmonar mediada por sutura e oclusão de shunt com hipoxemia consequente. Além disso, deve-se levar

em conta que transportar um paciente gravemente doente para a sala de cirurgia é um risco em si mesmo.

Alternativas paliativas não cirúrgicas foram buscadas, e várias estratégias foram oferecidas, como valvoplastia pulmonar por balão (VPB) e implante de stent ductal ou RVOT.

O VPB é eficaz nos casos em que a principal característica obstrutiva é a válvula pulmonar, tendo eficácia reduzida quando há estenose infundibular significativa. Nesse caso, a palição eficaz tem eficácia de curto prazo.⁶

O stent ductal é um procedimento seguro e eficaz quando realizado em centros experientes. Tem resultados comparáveis ao BTS em pacientes selecionados com FSP dependente de ductal. Glatz et al. relatam 106 pacientes tratados com stent ductal versus 251 pacientes tratados com BTS. Os desfechos compostos primários (morte ou reintervenção) foram mais comuns no grupo BTS (29,5% vs. 17%, $p = 0,014$) devido principalmente a reintervenções não planejadas para alívio da cianose (10,4% x 6,6%, $p = 0,26$). Como previsto, as complicações do processo foram mais comumente encontradas no grupo BTS, embora sem significância estatística. O crescimento da artéria pulmonar no grupo de stent ductal foi maior e mais simétrico ($p = 0,015$).⁷ As possíveis complicações do stent ductal são re-estenose intra-stent, proliferação intimal e obstrução do stent.⁸

O stent RVOT emergiu como uma técnica convincente para a palição da TOF. O alívio da obstrução infundibular e da estenose da válvula pulmonar por implantação de stent de metal nu no RVOT pode levar a FSP estável e crescimento satisfatório das artérias pulmonares.⁹⁻¹³

O implante de stent RVOT melhora o fluxo pulsátil de sangue venoso sistêmico para a artéria pulmonar, melhorando a saturação de oxigênio sem declínio na pressão aórtica diastólica e perfusão coronária resultante. Uma revisão sistemática e metanálise por Ghaderian et al. mostrou alta eficácia clínica do stent RVOT na obtenção de crescimento arterial pulmonar adequado durante a palição e obtenção de saturação adequada de oxigênio arterial. Também apresentaram baixa morbidade pós-procedimento e mortalidade após o stent RVOT e nenhuma diferença significativa nos desfechos do processo.¹⁴ Em pacientes pequenos e anatomias complexas, o stent RVOT permite a correção cirúrgica em um estágio posterior. A remoção do stent durante a cirurgia, embora viável, prolonga o tempo de by-pass e, na maioria dos casos, determina o uso de remedos transanulares no momento da cirurgia definitiva.¹⁵

Na edição atual do Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Kupas et al.¹⁶ relataram seis bebês tratados pelo stent RVOT. A idade mediana no momento do implante foi de 146,5 dias e 367 dias no momento do implante e recuperação do

Palavras-chave

Tetralogia de Fallot; Cianose; Cateterismo Cardíaco; Stents.

Correspondência: Francisco Chamié •

R. Ministro Armando de Alencar, 16/201. CEP 22.471-080, Lagoa, RJ – Brasil
E-mail: chamief@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210735>

stent, respectivamente. Quatro pacientes tiveram obstrução infundibular, e dois pacientes predominantemente tiveram uma obstrução valvar. A avaliação imediata pós-procedimento mostrou redução do gradiente sistólico de pico, aumento do tamanho das artérias pulmonares e saturação sistêmica de oxigênio. A mortalidade geral foi de 33%. Assim, embora constituindo uma série de casos muito pequenos, os autores propõem a implantação de stent em RVOT como uma

opção interessante e atraente para a palição da TOF em recém-nascidos muito doentes.¹⁶

A palição transcateter pode direcionar pacientes de alto risco ao caminho para resolução completa e fisiológica do TOF. Novas técnicas no horizonte tornam o tratamento da TOF muito provável de ser realizado de forma menos invasiva, com procedimentos baseados em cateteres e/ou híbridos.¹⁷

Referências

1. Lillehei CW, Varco RL, Cohen M, Warden HE, Gott VL, DeWall RA, et al. The First Open Heart Corrections of Tetralogy of Fallot. A 26-31 Year Follow-up of 106 Patients. *Ann Surg.* 1986;204(4):490-502. doi: 10.1097/00000658-198610000-00017.
2. Reddy VM, McElhinney DB, Sagrado T, Parry AJ, Teitel DF, Hanley FL. Results of 102 Cases of Complete Repair of Congenital Heart Defects in Patients Weighing 700 to 2500 Grams. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(2):324-31. doi: 10.1016/S0022-5223(99)70430-7.
3. Memon MKY, Akhtar S, Mohsin M, Ahmad W, Arshad A, Ahmed MA. Short And Midterm Outcome Of Fallot's Tetralogy Repair In Infancy: A Single Center Experience In A Developing Country. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31(3):383-7.
4. Taussig HB. Neuhauser Lecture: Tetralogy of Fallot: Early History and Late Results. *AJR Am J Roentgenol.* 1979;133(3):422-31. doi: 10.2214/ajr.133.3.422.
5. Gazzaniga AB, Lamberti JJ, Siewers RD, Sperling DR, Dietrick WR, Arcilla RA, et al. Arterial Prosthesis of Microporous Expanded Polytetrafluoroethylene for Construction of Aorta-Pulmonary Shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(3):357-63. doi: 10.1016/S0022-5223(19)40062-7.
6. Wu ET, Wang JK, Lee WL, Chang CC, Wu MH. Balloon Valvuloplasty as an Initial Palliation in the Treatment of Newborns and Young Infants with Severely Symptomatic Tetralogy of Fallot. *Cardiology.* 2006;105(1):52-6. doi: 10.1159/000089248.
7. Glatz AC, Petit CJ, Goldstein BH, Kelleman MS, McCracken CE, McDonnell A, et al. Comparison Between Patent Ductus Arteriosus Stent and Modified Blalock-Taussig Shunt as Palliation for Infants with Ductal-Dependent Pulmonary Blood Flow: Insights from the Congenital Catheterization Research Collaborative. *Circulation.* 2018;137(6):589-601. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029987.
8. Rosenthal E, Qureshi SA, Tabatabaie AH, Persaud D, Kakadekar AP, Baker EJ, et al. Medium-Term Results of Experimental Stent Implantation into the Ductus Arteriosus. *Am Heart J.* 1996;132(3):657-63. doi: 10.1016/S0002-8703(96)90252-5.
9. McGovern E, Morgan CT, Oslizlok P, Kenny D, Walsh KP, McMahon CJ. Transcatheter Stenting of the Right Ventricular Outflow Tract Augments Pulmonary Arterial Growth in Symptomatic Infants with Right Ventricular Outflow Tract Obstruction and Hypercyanotic Spells. *Cardiol Young.* 2016;26(7):1260-5. doi: 10.1017/S1047951115002231.
10. Quandt D, Ramchandani B, Penford G, Stickley J, Bhole V, Mehta C, et al. Right Ventricular Outflow Tract Stent Versus BT Shunt Palliation in Tetralogy of Fallot. *Heart.* 2017;103(24):1985-91. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310620.
11. Sandoval JP, Chaturvedi RR, Benson L, Morgan G, Van Arsdell G, Honjo O, et al. Right Ventricular Outflow Tract Stenting in Tetralogy of Fallot Infants with Risk Factors for Early Primary Repair. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(12):e003979. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003979.
12. Stumper O, Ramchandani B, Noonan P, Mehta C, Bhole V, Reinhardt Z, et al. Stenting of the Right Ventricular Outflow Tract. *Heart.* 2013;99(21):1603-8. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304155.
13. Tanidir IC, Bulut MO, Kamali H, Öztürk E, Yücel İK, Güzeltaş A, et al. Right Ventricular Outflow Tract Stenting During Neonatal and Infancy Periods: A Multi-center, Retrospective Study. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2020;28(3):442-9. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18970.
14. Ghaderian M, Ahmadi A, Sabri MR, Behdad S, Dehghan B, Mahdavi C, et al. Clinical Outcome of Right Ventricular Outflow Tract Stenting Versus Blalock-Taussig Shunt in Tetralogy of Fallot: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100643. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100643.
15. Barron DJ, Ramchandani B, Murala J, Stumper O, Giovanni JV, Jones TJ, et al. Surgery Following Primary Right Ventricular Outflow Tract Stenting for Fallot's Tetralogy and Variants: Rehabilitation of Small Pulmonary Arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(4):656-62. doi: 10.1093/ejcts/ezt188.
16. Kupas KD, Oldoni I, Souza JM. Palliative Endovascular Intervention in Infants with Tetralogy of Fallot: A Case Series. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(4):657-663.
17. Barron DJ, Vanderlaan RD. Predicting the Future: Tetralogy of Fallot Will Be Primarily Treated with Catheter Based Intervention Within Two Decades. Surgeon's Perspective. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(3):546-52. doi: 10.1007/s00246-020-02298-y.



Impacto da Concentração de Ácido Úrico Sérico no Risco de Doença Cardiovascular: Um Estudo Coorte Realizado no Norte da China

Impact of Serum Uric Acid Concentration on the Risk of Cardiovascular Disease: A Cohort Study Conducted in Northern China

Qian Nie,¹ Xuemei Zhang,¹ Zhihua Hao,² Liqin Wang,³ Huanxin Liu,² Chenghao Liu,² Zhongli Wang,² Guangyao Song^{1,4}

Hebei Medical University - Department of Internal Medicine,¹ Shijiazhuang City - China

Hebei General Hospital - Physical Examination Center,² Shijiazhuang, Hebei - China

Hebei Medical University - School of Public Health,³ Shijiazhuang City, Hebei - China

Hebei General Hospital - Hebei Key Laboratory of Metabolic Diseases,⁴ Shijiazhuang - China

Resumo

Fundamento: Os resultados de estudos anteriores sobre a relação entre ácido úrico sérico (AUS) e o risco de doença cardiovascular (DCV) até agora são inconsistentes devido aos fatores de confusão causados por outros fatores de risco cardiovascular conhecidos.

Objetivos: Este estudo tem o objetivo de avaliar a relação entre o AUS e as DCV incidentes em chineses de meia-idade e idosos, que foram estratificados de acordo com o índice de massa corporal (IMC).

Métodos: Recrutamos 5.721 participantes com idades entre 40 e 75 anos que não tinham diagnóstico de DCV na linha de base, e que foram monitorados de 2008 a 2017. Os participantes foram categorizados em quintis de AUS. A regressão de Cox e a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier foram utilizadas para comparar a incidência de DCV entre os grupos de AUS. As correlações entre AUS e a incidência de DCV em grupos com IMC e circunferência de cintura (CC) variados também foram analisadas. Um P valor <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Durante um período médio de monitoramento de 7,6 anos, a incidência de DCV aumentou com o AUS (teste de Log-rank $p < 0,001$). Em comparação com o primeiro quintil, as razões de risco padronizadas (intervalos de confiança de 95%) para o desenvolvimento de DCV foram 1,08 (0,78–1,65), 1,17 (0,88–1,77), 1,47 (1,12–2,21), e 1,68 (1,28–2,44) para o segundo, terceiro, quarto e quinto quintis, respectivamente. Essa relação ficou mais clara em participantes com IMC e CC normais. A razão de risco ajustada para cada aumento de 100 $\mu\text{mol/L}$ de AUS foi de 1,13 (intervalo de confiança de 95%: 1,02–1,39) para eventos de DCV.

Conclusões: O AUS alto é um fator de risco de DCV independente em pessoas de meia-idade e idosos do norte da China. Esse efeito é mantido mesmo depois da estratificação de acordo com medidas de magreza/obesidade.

Palavras-chave: Hiperuricemia; Ácido Úrico; Doenças Cardiovasculares/incidência; Fatores de Risco; Peso Corporal.

Abstract

Background: The results of previous studies of the relationship between serum uric acid (SUA) and the risk of cardiovascular disease (CVD) have been inconsistent due to confounding factors caused by other known cardiovascular risk factors.

Objectives: This study aimed to evaluate the relationship between SUA and incident CVD in middle-aged and elderly Chinese people, who were stratified according to body mass index (BMI).

Methods: This study recruited 5,721 participants of 40–75 years of age, who were free of CVD at baseline and who underwent follow-up from 2008 to 2017. Participants were categorized in SUA quintiles. Cox proportional hazard and Kaplan-Meier survival analysis were used to compare CVD incidence among the SUA groups. The correlations between SUA and CVD incidence in groups with differing BMI and waist circumference (WC) were also analyzed. A P value <0.05 was considered statistically significant.

Results: During a mean follow-up period of 7.6 years, CVD incidence increased with SUA (log-rank test $p < 0.001$). Compared with the first quintile, the adjusted hazard ratios (95% confidence interval (CI)) for the development of CVD were 1.08 (0.78–1.65), 1.17 (0.88–1.77), 1.47 (1.12–2.21), and 1.68 (1.28–2.44) for the second to fifth quintiles, respectively. This relationship was clearer in participants with normal BMI and WC. The adjusted hazard ratio for each 100 $\mu\text{mol/L}$ increase in SUA was 1.13 (95% CI: 1.02–1.39) for CVD events.

Correspondência: Guangyao Song •

Hebei Medical University - 361 Zhongshan East Road, Shijiazhuang, China Shijiazhuang City 050017

E-mail: sguangyao2@163.com

Artigo recebido em 08/05/2020, revisado em 20/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200378>

Conclusions: High SUA is an independent risk factor for CVD in middle-aged and elderly northern Chinese people. This effect is maintained even after stratification according to measures of leanness/obesity.

Keywords: Hyperuricemia; Uric Acid; Cardiovascular Diseases/incidence; Risk Factors; Body Weight.

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

Introdução

A hiperuricemia tornou-se altamente prevalente nos últimos anos, provavelmente devido a desenvolvimento financeiro rápido e mudanças no estilo de vida.^{1,2} Alguns estudos anteriores demonstraram que a alta concentração de ácido úrico sérico (AUS) está associada a incidências mais altas de fatores de risco convencionais de doenças cardiovasculares (DCV), tais como hipertensão, diabetes e aterosclerose.³⁻⁵ É fato notório que as DCV, incluindo doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, são as causas mais comuns de morbidade e mortalidade em todo o mundo.^{6,7} Nas últimas décadas, houve um aumento acumulado das evidências de uma relação entre hiperuricemia e a ocorrência e o prognóstico de DCV. No estudo cardiológico de Framingham,⁸ um estudo observacional longitudinal com 6.763 participantes, a concentração de AUS não demonstrou ter uma relação causal no desenvolvimento de doença cardíaca coronária, ou a morte resultante dela. Entretanto, outros estudos demonstraram que a hiperuricemia aumenta o risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e de mortalidade.⁹⁻¹¹ Em um estudo transversal realizado no nordeste da China,¹² o AUS foi associado a doença arterial coronariana em mulheres, especialmente nas com idade superior a 80 anos, mas não em homens. Esses achados contraditórios podem ser explicados por fatores de confusão causados por vários outros fatores de risco.

A hiperuricemia é comum na população chinesa, especialmente nas regiões economicamente desenvolvidas.¹³ Portanto, é importante, para a saúde pública, que sejam determinados o status do AUS como fator de risco para DCV, bem como a concentração de AUS que exige a intervenção. Dessa forma, este estudo tem o objetivo de determinar a relação entre a concentração de AUS e o risco de DCV em um coorte de chineses de meia-idade e idosos em um período de 10 anos.

Métodos

Padrões éticos

Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos foram feitos em conformidade com os padrões éticos do comitê institucional e/ou nacional de pesquisa, e com a declaração de Helsinki de 1964 e suas emendas posteriores, ou com padrões éticos comparáveis. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Geral Hebei (Nº 190106). O termo de consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

População do estudo

Foram recrutados participantes entre 40 e 75 anos de idade durante um check-up detalhado no Hospital Geral Hebei, Shijiazhuang, China, em 2008, para este estudo coorte. Esses

participantes eram funcionários de empresas, universidades, organizações governamentais locais e hospitais. Durante a investigação de monitoramento até 2017, os participantes repetiram o check-up todos os anos, incluindo um questionário de entrevistas, exames físicos, e coleta de sangue, de forma semelhante ao realizado no levantamento de linha de base. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Humana do Hospital Geral Hebei (Nº 190106). O termo de consentimento informado escrito foi obtido de todos os participantes.

Para a análise, DCV foi definida como doença cardíaca isquêmica (DCI), acidente vascular cerebral hemorrágico, ou acidente vascular isquêmico. A DCI foi definida como infarto do miocárdio, angina pectoris, intervenção coronária percutânea, ou cirurgia de bypass da artéria coronária. O coorte incluiu 11.842 participantes que não tinham histórico de DCI, acidente vascular cerebral, câncer, ou insuficiência renal anterior ao período de cadastro, de 2008, e que passaram por exames médicos anuais até 2017. Quatro mil, oitocentos e noventa e dois participantes foram excluídos devido a dados incompletos, presença de comorbidades, ou ausência de uma avaliação do estilo de vida em qualquer um dos anos. Participantes foram excluídos por terem apresentado câncer (n=189), nefrite crônica ou insuficiência renal (n=106), ou um evento de DCV dentro do primeiro ano do estudo (n=68); por terem morrido de outras causas além da DCV (n=45); ou por terem perdido o contato durante o acompanhamento (n=821). Depois da exclusão desses participantes, dados de um total de 5.721 participantes (3.156 homens e 2.565 mulheres) foram analisados (Figura 1).

Coleta de dados utilizando questionários

Todos os participantes passaram por exames físicos anuais e preencheram um questionário estruturado sobre seu histórico médico geral, uso de medicamentos, histórico de cirurgias, e histórico médico familiar. Questões relacionadas a tabagismo (nunca fumou, ex-fumante ou fumante) e consumo de álcool (nunca bebeu, ex-consumidor e consumidor atual) foram incluídas.

Medições antropométricas

Os dados antropométricos foram coletados anualmente, incluindo altura, massa corporal, circunferência de cintura (CC), pressão arterial sistólica (PAS), e pressão arterial diastólica (PAD), que foram medidas por enfermeiros bem treinados. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como a massa corporal, em quilogramas, dividida pela altura, em metros, ao quadrado. A pressão arterial foi medida utilizando-se um esfigmomanômetro de mercúrio padrão (Omron HEM-7125, Dalian, China). Os participantes ficaram em repouso por >5 minutos antes da aferição da pressão arterial. A altura e a massa corporal foram medidas com os participantes usando roupas

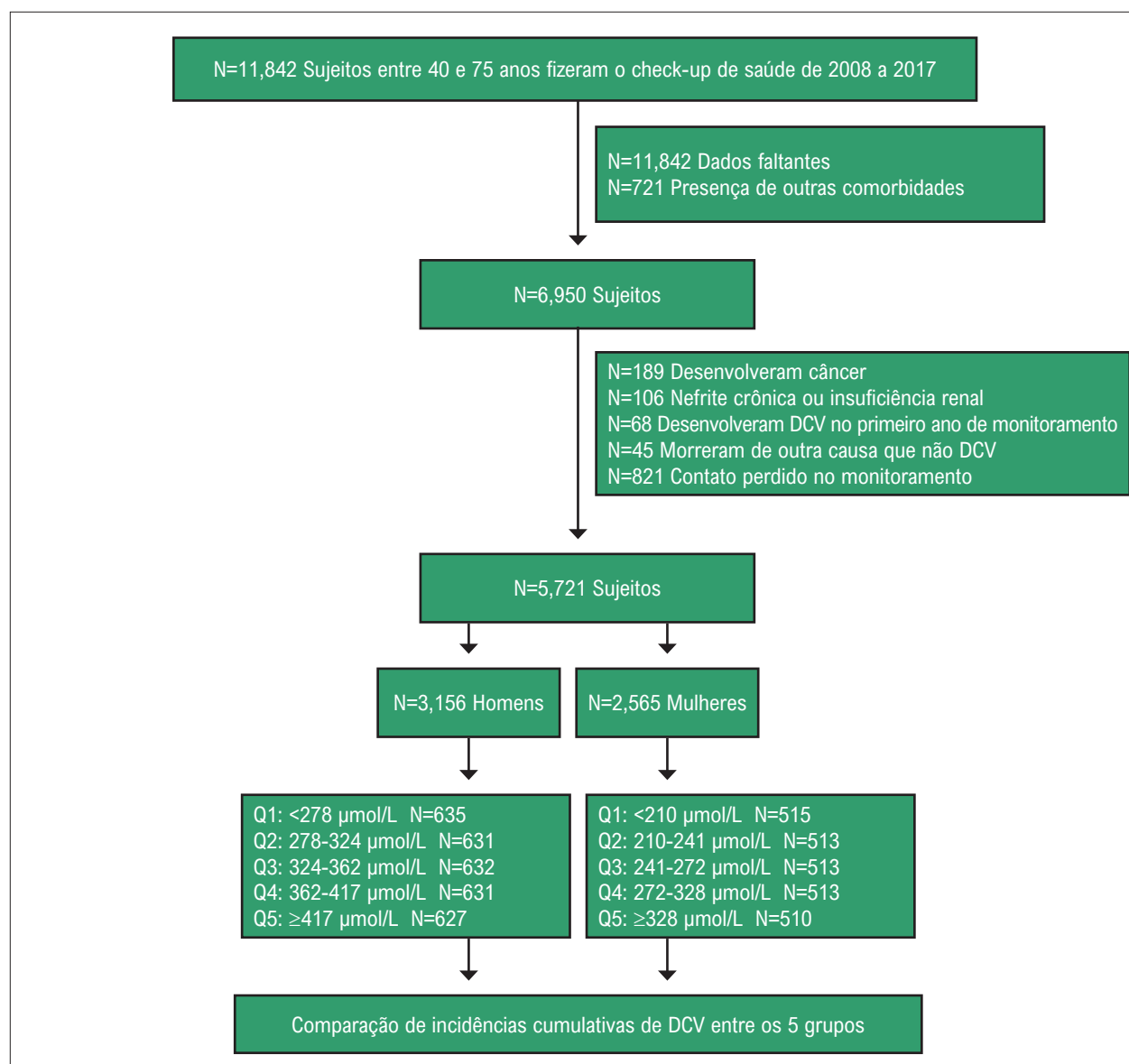


Figura 1 – Descrição da população do estudo. Os participantes de cada sexo foram alocados separadamente em cinco grupos (Q1 a Q5) com base em sua concentração de AUS.

leves e descalços. Essas medições foram feitas duas vezes durante os exames físicos e os valores médios foram utilizados para as análises subsequentes.

Exames laboratoriais

Amostras de sangue venoso foram coletadas de todos os participantes, após jejum noturno de 12 horas, e foram usadas para medir contagens de leucócitos (WBC) e plaquetas (PLT); concentrações de hemoglobina (Hb), ácido úrico sérico (AUS), glicemia plasmática em jejum (FPG), creatinina (Cr), triglicérides (TG), colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), e lipoproteína de alta densidade (HDL-C); e atividades de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Todas essas medições foram feitas utilizando-se métodos

padronizados, com um analisador bioquímico automático (Beckman Coulter AU5800, Tóquio, Japão). A taxa de filtração glomerular estimada (TFG) foi calculada utilizando-se a equação de modificação da dieta em doença renal para pacientes chineses com doença renal crônica.¹⁴

Definições

Os participantes de cada sexo foram alocados separadamente em cinco grupos com base em sua concentração de AUS: <278 µmol/L, 278–324 µmol/L, 324–362 µmol/L, 362–417 µmol/L, e ≥417 µmol/L para homens; e <210 µmol/L, 210–241 µmol/L, 241–272 µmol/L, 272–328 µmol/L, ≥ 328 µmol/L para mulheres. A hiperuricemia foi definida como um AUS ≥ 420 µmol/L para homens, e ≥ 360 µmol/L para mulheres.¹⁵

Hipertensão foi definida como uma PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg, ou uso atual de medicamentos anti-hipertensivos.¹⁶ Diabetes foi definida como um diagnóstico de diabetes feito por um médico, relatado pelo participante, uma FPG $\geq 7,0$ mmol/L, ou uso atual de medicamentos antidiabetes.⁹ De acordo com os critérios recomendados para chineses, um IMC de 18,5–23,9 kg/m² foi considerado normal, um IMC de 24,0–27,9 kg/m² foi considerado indicativo de sobrepeso, e um IMC ≥ 28 kg/m² foi considerado indicativo de obesidade. Gordura abdominal foi definida como uma circunferência de cintura (CC) >90 cm nos homens e >85 cm nas mulheres.¹⁷ Os principais desfechos foram o desenvolvimento de DCI (Classificação Internacional de Doenças-10 códigos I20–25), acidente vascular cerebral hemorrágico (I61), ou acidente vascular isquêmico (I63).

Análises estatísticas

As características de linha de base dos participantes foram analisadas de acordo com o quintil de AUS, utilizando-se estatísticas descritivas. Variáveis contínuas são expressas como médias $\pm$ desvio padrão (DP) e variáveis categóricas, como porcentagens. As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade por meio

de gráficos P-P. Comparações entre dois grupos foram realizadas usando o teste t de Student não pareado para dados normalmente distribuídos, e teste qui-quadrado para dados categóricos. Foram realizadas comparações múltiplas utilizando-se ANOVA de uma via, e o P valor foi corrigido pelo teste post hoc de Bonferroni. A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier e o teste de Log-rank foram utilizados para comparar a incidência de DCV entre os grupos de AUS. A regressão de Cox foi utilizada para avaliar a relação entre AUS e a incidência de DCV. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS versão 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY, EUA) para Windows. Um p valor $<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Características de linha de base dos participantes

As características de linha de base dos participantes do coorte, categorizadas de acordo com sexo e quintil de AUS, são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. IMC, CC, PAS, PAD, colesterol total, triglicérides, LDL-C, ALT, Cr, FPG, e a prevalência de consumo de

Tabela 1 – Características de linha de base dos participantes do sexo masculino, categorizadas de acordo com o quintil de concentração de ácido úrico sérico

	Todos	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	p
N (participantes)	3156	635	631	632	631	627	-
AUS ($\mu\text{mol/L}$)	334,3 $\pm$ 40,5	240,2 $\pm$ 28,9	296,2 $\pm$ 11,8	337,5 $\pm$ 13,3	384,4 $\pm$ 13,4	456,3 $\pm$ 40,7	0,000
Idade (anos)	53,8 $\pm$ 9,6	53,2 $\pm$ 9,5	52,9 $\pm$ 9,6	52,0 $\pm$ 9,3	52,4 $\pm$ 9,5	51,7 $\pm$ 9,4	0,009
IMC (kg/m ²)	25,6 $\pm$ 2,9	24,5 $\pm$ 3,2	25,4 $\pm$ 2,8	25,7 $\pm$ 2,8	26,2 $\pm$ 2,7	26,9 $\pm$ 2,6	0,000
CC (cm)	89,1 $\pm$ 8,3	85,9 $\pm$ 8,9	88,3 $\pm$ 7,7	89,2 $\pm$ 8,2	90,2 $\pm$ 7,9	92,0 $\pm$ 8,3	0,000
PAS (mmHg)	123,8 $\pm$ 16,9	122,2 $\pm$ 16,5	122,3 $\pm$ 17,0	123,4 $\pm$ 16,8	123,0 $\pm$ 16,6	124,8 $\pm$ 16,7	0,012
PAD (mmHg)	79,5 $\pm$ 10,5	78,1 $\pm$ 11,3	78,2 $\pm$ 10,3	79,8 $\pm$ 10,5	80,2 $\pm$ 9,8	81,9 $\pm$ 10,6	0,004
CT (mmol/L)	4,92 $\pm$ 0,85	4,67 $\pm$ 0,85	4,76 $\pm$ 0,80	4,92 $\pm$ 0,83	5,00 $\pm$ 0,89	5,12 $\pm$ 0,85	0,000
TG (mmol/L)	1,85 $\pm$ 0,97	1,55 $\pm$ 0,91	1,66 $\pm$ 1,01	1,80 $\pm$ 1,04	2,06 $\pm$ 1,12	2,39 $\pm$ 1,23	0,000
HDL-C (mmol/L)	1,27 $\pm$ 0,27	1,32 $\pm$ 0,28	1,26 $\pm$ 0,24	1,25 $\pm$ 0,26	1,24 $\pm$ 0,25	1,23 $\pm$ 0,27	0,000
LDL-C (mmol/L)	2,8 $\pm$ 0,77	2,83 $\pm$ 0,72	2,85 $\pm$ 0,74	2,82 $\pm$ 0,82	2,83 $\pm$ 0,91	2,86 $\pm$ 0,83	0,132
ALT (U/L)	25,0 $\pm$ 11,8	23,3 $\pm$ 10,5	23,4 $\pm$ 10,8	25,4 $\pm$ 11,5	28,2 $\pm$ 11,3	28,7 $\pm$ 11,9	0,000
AST (U/L)	22,7 $\pm$ 8,5	22,2 $\pm$ 9,3	21,9 $\pm$ 6,7	23,1 $\pm$ 10,7	23,8 $\pm$ 10,2	23,9 $\pm$ 6,8	0,097
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	81,0 $\pm$ 9,2	75,5 $\pm$ 9,8	78,9 $\pm$ 9,6	82,4 $\pm$ 10,7	83,4 $\pm$ 10,6	87,0 $\pm$ 11,2	0,000
FPG (mmol/L)	5,96 $\pm$ 1,05	5,31 $\pm$ 1,81	5,96 $\pm$ 0,89	5,97 $\pm$ 0,91	6,02 $\pm$ 1,11	6,05 $\pm$ 0,85	0,000
TFG (ml/min·1,73m ²)	93,4 $\pm$ 12,4	97,8 $\pm$ 10,8	95,2 $\pm$ 10,9	92,8 $\pm$ 11,7	91,8 $\pm$ 12,4	87,5 $\pm$ 14,8	0,000
Fumantes (%)	40,67	40,39	42,77	41,83	39,98	41,48	0,326
Consumidor atual (%)	37,23	35,69	36,66	38,02	41,86	42,78	0,000
Obesidade (%)	20,8	13,72	16,08	19,44	24,42	31,82	0,000
Hipertensão (%)	16,98	11,76	12,86	14,36	20,16	25,48	0,000
Diabetes (%)	11,08	7,42	8,38	9,79	9,98	13,23	0,000

AUS: ácido úrico sérico; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicérides; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; Cr: creatinina; FPG: glicemia plasmática em jejum; TFG: taxa de filtração glomerular estimada. Os dados são expressos como médias $\pm$ desvio padrão (DP), se forem contínuos, e como números (porcentagens), se forem categóricos. Foram realizadas comparações utilizando-se o ANOVA de uma via ou o teste qui-quadrado para dados categóricos. As concentrações de ácido úrico sérico para cada quintil foram <278 , 278–324, 324–362, 362–417, e ≥ 417 $\mu\text{mol/L}$.

Artigo Original

Tabela 2 – Características de linha de base dos participantes do sexo feminino, categorizadas de acordo com o quintil de concentração de ácido úrico sérico

	Todos	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	p
N (participantes)	2565	515	513	513	514	510	-
AUS (μmol/L)	259,8±40,9	186,2±18,2	226,0±8,5	255,3±10,9	290,5±13,4	365,2±30,7	0,000
Idade (anos)	52,1±9,0	48,6±7,7	50,3±8,7	52,0±8,6	53,5±8,9	57,1±9,2	0,000
IMC (kg/m ²)	24,2±3,1	22,8±2,6	23,7±3,0	24,4±3,3	24,7±3,2	25,5±3,1	0,000
CC (cm)	79,3±9,5	75,1±7,2	77,9±8,3	79,6±8,7	81,2±8,6	83,6±7,4	0,000
PAS (mmHg)	118,6±19,3	110,7±15,1	116,7±17,6	118,8±18,5	123,6±19,6	124,0±19,5	0,000
PAD (mmHg)	72,3±9,7	69,1±8,3	71,8±9,8	73,0±9,5	74,2±10,0	74,6±9,8	0,000
CT (mmol/L)	5,15±0,92	4,86±0,90	4,99±0,86	5,21±0,86	5,22±0,93	5,58±0,92	0,000
TG (mmol/L)	1,46±0,95	1,03±0,52	1,22±0,61	1,45±0,59	1,64±0,60	2,09±0,92	0,000
HDL-C (mmol/L)	1,56±0,33	1,61±0,32	1,60±0,31	1,57±0,32	1,50±0,33	1,48±0,36	0,006
LDL-C (mmol/L)	2,92±0,78	2,89±0,73	2,95±0,73	2,99±0,79	3,01±0,81	3,04±0,90	0,056
ALT (U/L)	16,3±10,5	17,9±8,6	17,9±10,3	19,0±8,6	20,6±11,6	21,9±9,3	0,013
AST (U/L)	21,6±10,0	21,3±9,8	20,6±6,9	21,4±7,1	22,3±9,5	22,9±6,0	0,087
Cr (μmol/L)	61,3±9,1	58,6±8,1	59,6±8,4	60,9±8,6	61,9±9,0	66,8±10,02	0,000
FPG (mmol/L)	5,81±1,00	5,61±0,77	5,76±0,91	5,87±1,05	6,00±1,15	6,18±1,00	0,000
TFG (ml/min·1,73m ²)	97,7±12,3	101,9±11,3	99,9±11,5	96,5±12,6	94,2±12,9	87,1±14,0	0,000
Fumante (%)	4,06	3,72	4,08	3,93	4,70	4,16	0,079
Consumidores atuais (%)	4,73	2,53	5,22	4,01	4,85	6,08	0,000
Obesidade (%)	14,54	3,80	7,23	13,71	16,36	17,51	0,000
Hipertensão (%)	20,34	8,86	16,87	18,39	23,05	26,72	0,000
Diabetes (%)	8,78	2,11	6,02	6,45	10,41	11,30	0,000

AUS: ácido úrico sérico; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicérides; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; Cr: creatinina; FPG: glicemia plasmática em jejum; TFG: taxa de filtração glomerular estimada. Os dados são expressos como médias ± desvio padrão (DP), se forem contínuos, e como números (porcentagens), se forem categóricos. Foram realizadas comparações utilizando-se o ANOVA de uma via ou o teste qui-quadrado para dados categóricos. As concentrações de ácido úrico sérico para cada quintil foram <210, 210–241, 241–272, 272–328, e ≥328 μmol/L.

álcool, obesidade, hipertensão e diabetes aumentaram com níveis mais altos de ácido úrico sérico em ambos os sexos. Os homens com os níveis mais altos de concentração de AUS tenderam a ser mais jovens, enquanto as mulheres eram mais velhas. Além disso, uma concentração de AUS alta estava associada a TFG e HDL-C baixos.

Relação entre AUS e o risco de DCV.

As concentrações de AUS na linha de base e no monitoramento são comparadas para cada um dos sexos na Figura 2. O AUS aumentou significativamente do Q1 para o Q5, tanto na linha de base quanto no período de monitoramento, de acordo com o ANOVA. A concentração média de AUS foi mais baixa no final do estudo do que na linha de base nos homens do Q5, mas, ainda assim, atendendo ao critério diagnóstico de hiperuricemia. As características de linha de base dos participantes, categorizadas de acordo com DCV incidente, são apresentadas na Tabela 3. O período médio de monitoramento foi de 7,6 anos, durante os quais a incidência cumulativa de DCV foi de 14,3% (n=821)

entre os participantes, com incidências de 13,9% (n=438) em homens e 14,9% (n=383) em mulheres. Além disso, comparados a participantes que não desenvolveram DCV, os que desenvolveram tinham IMC, CC, PAS, PAD, CT, TG, LDL-C, ALT e FPG mais altos. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à Cr.

Conforme mostrado na Figura 3A, a análise de Kaplan-Meier da incidência de DCV nos quintis de AUS durante os 10 anos do estudo demonstrou diferenças significativas entre os grupos (teste de Log-rank $p < 0,001$). Os aumentos de AUS foram associados a incidência de DCV mais alta. Como o AUS é afetado pela função renal, em seguida, os participantes foram categorizados de acordo com TFG, e os dados foram analisados novamente. Identificou-se que a relação entre AUS e DCV permaneceu intacta em participantes que tinham valores de TFG dentro da faixa normal (teste de Log-rank $p < 0,001$; Figura 3B).

A regressão de Cox foi utilizada para avaliar a relação entre a concentração de AUS e a incidência de DCV em mais detalhes. (Tabela 4). No modelo bruto, em comparação com o Q1 de AUS, as razões de risco (RR) para DCV nos

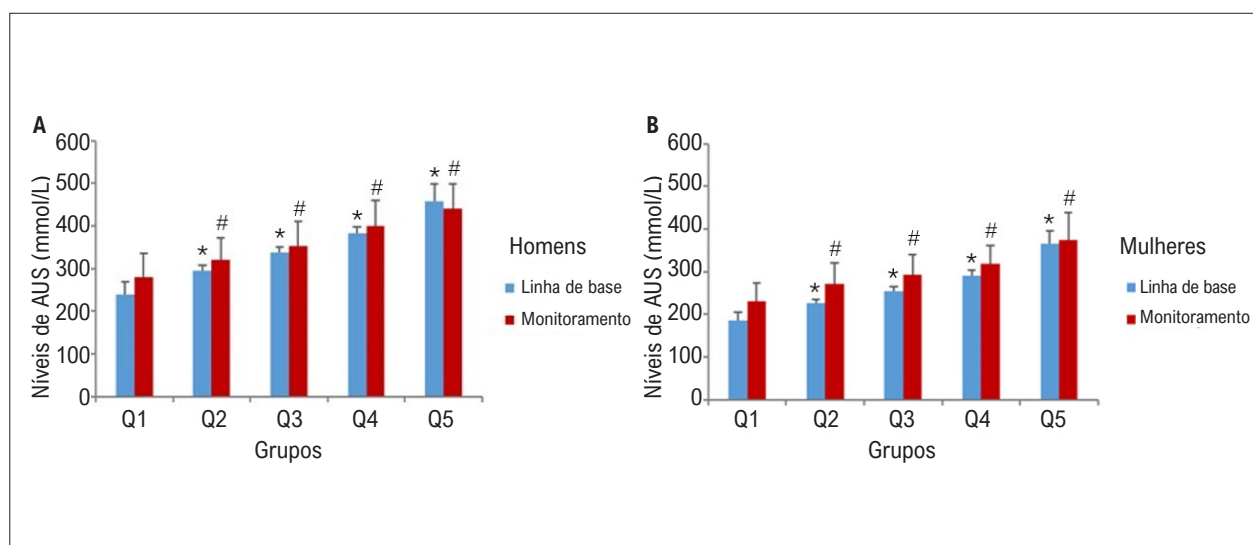


Figura 2 – Concentrações de linha de base e de monitoramento de ácido úrico sérico em participantes de cada um dos sexos. AUS, ácido úrico sérico. Foram realizadas comparações múltiplas utilizando-se ANOVA de uma via, e o p valor foi corrigido pelo teste post hoc de Bonferroni. Tanto em homens (A) quanto em mulheres (B), houve diferenças significativas entre os cinco grupos na linha de base e durante o monitoramento. * $p < 0,05$ (Q1 vs. outros quintis nas concentrações de AUS na linha de base), # $p < 0,05$ (Q1 vs. outros quintis nas concentrações de AUS durante o período de monitoramento).

Tabela 3 – Características de linha de base dos participantes do sexo masculino, categorizadas por doença cardiovascular desenvolvida ou não

	DCV (-)	DCV (+)	p
AUS ($\mu\text{mol/L}$)	299,4 $\pm$ 75,1	319,5 $\pm$ 73,6	0,012
Idade (anos)	52,2 $\pm$ 9,2	59,6 $\pm$ 9,1	0,000
Homens (%)	47,1	53,4	–
IMC (kg/m^2)	24,9 $\pm$ 3,1	25,7 $\pm$ 3,2	0,001
CC (cm)	84,4 $\pm$ 9,7	87,4 $\pm$ 9,5	0,000
PAS (mmHg)	120,9 $\pm$ 18,1	131,9 $\pm$ 19,0	0,000
PAD (mmHg)	76,1 $\pm$ 10,7	77,8 $\pm$ 10,6	0,037
CT (mmol/L)	5,0 $\pm$ 0,8	5,3 $\pm$ 0,9	0,001
TG (mmol/L)	1,6 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 1,0	0,000
HDL-C (mmol/L)	1,41 $\pm$ 0,3	1,27 $\pm$ 0,3	0,000
LDL-C (mmol/L)	2,86 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 0,8	0,034
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	71,8 $\pm$ 14,3	72,1 $\pm$ 14,1	0,061
FPG (mmol/L)	5,9 $\pm$ 1,0	6,4 $\pm$ 1,2	0,000
Tabagismo			
Nunca (%)	67,3	58,4	
Ex-fumante (%)	11,6	17,7	
Fumante (%)	21,0	23,8	0,000
Consumo de álcool			
Nunca (%)	76,1	69,5	
Ex-consumidor (%)	3,2	8,6	
Consumidor atual (%)	20,6	21,8	0,000

AUS: ácido úrico sérico; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicérides; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; Cr: creatinina; FPG: glicemia plasmática em jejum. Comparações entre os grupos foram realizadas usando o teste t de Student para variáveis contínuas e teste qui-quadrado para dados categóricos. Os dados são expressos como médias $\pm$ desvio padrão (DP), se forem variáveis contínuas, e como números (porcentagens), se forem variáveis categóricas.

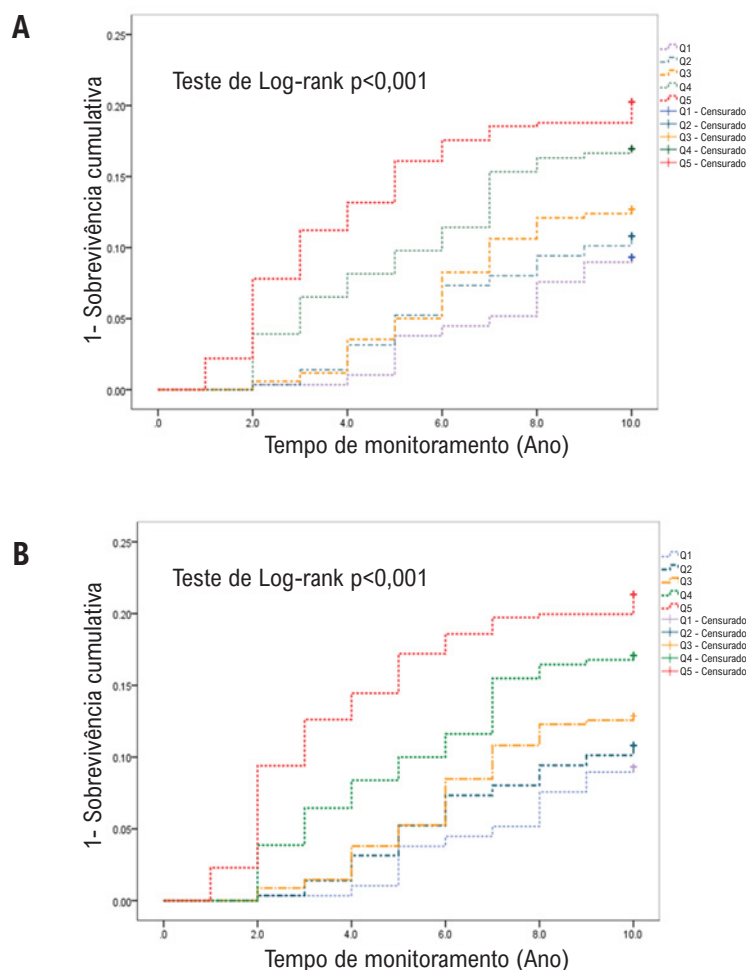


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier para doença cardiovascular incidente para cada quintil de concentração de ácido úrico sérico (AUS). (A) Todos os participantes (p -valor $>0,01$ no teste de Log-rank, Q1 vs. outros quintis). (B) Participantes com TFG normal (p -valor $>0,01$ no teste de Log-rank, Q1 vs. outros quintis).

Tabela 4 – Razões de risco de doença cardiovascular incidente

Níveis de AUS	Número de eventos	Razão de risco (IC 95%)			
		Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Q1	106/1150	1	1	1	1
Q2	124/1144	1,18(0,82-1,70)	1,56(0,80-1,66)	1,12(0,77-1,63)	1,08(0,78-1,65)
Q3	146/1145	1,41(1,01-1,98)	1,34(0,96-1,89)	1,27(0,91-1,79)	1,17(0,88-1,77)
Q4	203/1145	1,95(1,40-2,71)	1,73(1,25-2,41)	1,61(1,15-2,23)	1,47(1,12-2,21)
Q5	242/1137	2,58(1,84-3,61)	2,08(1,48-2,91)	1,89(1,34-1,34)	1,68(1,28-2,44)
AUS por 100 μ mol/L		1,25(1,11-1,42)	1,18(1,04-1,34)	1,16(1,09-1,29)	1,13(1,02-1,39)

IC: intervalo de confiança; AUS: ácido úrico sérico. O Modelo 1 utilizou dados brutos. O Modelo 2 foi padronizado para idade. O Modelo 3 foi padronizado para idade e sexo. O Modelo 4 foi padronizado para idade, sexo, TFG, índice de massa corporal, pressão arterial, colesterol total, triglicérides, glicemia plasmática em jejum, tabagismo, e consumo de álcool.

outros quatro quintis de AUS foram 1,18 (0,82–1,70), 1,41 (1,01–1,98), 1,95 (1,40–2,71), e 2,58 (1,84–3,61), respectivamente. Os riscos permaneceram significativamente diferentes após a padronização por idade no modelo 2, e por idade e sexo no modelo 3. A RR diminuiu gradualmente à medida que o número de covariáveis padronizadas aumentou, mas a associação entre AUS e DCV permaneceu significativa após a padronização para idade, sexo, TFG, IMC, PA, colesterol total, triglicérides, FPG, tabagismo e consumo de álcool (modelo 4). Em comparação com o Q1, as RR (intervalos de confiança [IC] de 95%) para os quintis Q2–Q5 foram 1,08 (0,78–1,65), 1,17 (0,88–1,77), 1,47 (1,12–2,21), e 1,68 (1,28–2,44). A RR ajustada para cada aumento de 100 $\mu\text{mol/L}$ de AUS foi de 1,13 (IC de 95%: 1,02–1,39) para eventos de DCV. Em seguida, os dados foram analisados novamente após a estratificação por IMC e CC, e identificou-se que a associação significativa entre AUS e DCV ficou mais evidente em participantes com IMC e CC normais (Tabela 5).

Discussão

No presente estudo coorte, foi identificada uma relação positiva significativa entre concentração de AUS e a incidência de DCV em chineses de meia-idade e idosos. Essa relação foi independente dos possíveis fatores de confusão de idade, IMC, PAS, PAD, CT, TC, HDL-C, LDL-C, FBC, e histórico de hipertensão ou diabetes. Além disso, demonstrou-se que um incremento de 100 $\mu\text{mol/L}$ de AUS aumenta o risco de DCV em 13%. Esses resultados demonstram que a concentração de AUS é um fator de risco independente para DCV.

Estudos anteriores também demonstraram uma relação entre AUS e DCV em outros países e regiões. Uma meta-análise anterior demonstrou que a hiperuricemia aumenta o risco de DCV, que era 2,1 vezes mais alto em pessoas com AUS alto do que naquelas com AUS baixo.¹⁸ Outra meta-análise de 16 estudos coorte demonstrou que a hiperuricemia está associada a um risco mais alto de acidente vascular cerebral (razão de risco: 1,41, IC 95%: 1,05–1,76) e mortalidade relacionada a acidente vascular cerebral mais alta (razão de risco: 1,36, IC de 95%: 1,03–1,69), e essas relações se mantiveram significativas após a padronização em relação a outros fatores de risco, tais como, sexo, idade e a presença de hipertensão ou diabetes.¹⁹ Há também uma quantidade crescente de evidências de que a hiperuricemia aumenta o risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, e de mortalidade.^{9,11,20–22} No

presente estudo, os participantes era pessoas de meia-idade e idosas que vivem em cidades no norte da China, mas os achados não só são consistentes com achados anteriores, como também vão além deles.

Entretanto, a maioria dos estudos anteriores se concentraram na relação entre AUS e a mortalidade relacionada a DCV, e somente alguns foram voltados para a relação com a incidência de DCV. Vale ressaltar que um estudo coorte de 10 anos com 128.569 pessoas realizado em Taiwan²² demonstrou que a hiperuricemia é um fator de risco potencial de DCV. Entretanto, um ponto fraco desse estudo foi o fato de o AUS ter sido dividido apenas entre os grupos de AUS alto e AUS normal, e a relação foi padronizada apenas em relação ao histórico de hipertensão ou diabetes, tabagismo, consumo de álcool, e o uso de diuréticos. Dessa forma, outras covariáveis importantes, tais como o IMC, a idade, e a TFG não foram padronizados. O objetivo do presente estudo foi sanar essas deficiências. Foram utilizados quintis de AUS para demonstrar a relação entre AUS e DCV após a padronização para uma ampla série de fatores de risco convencionais. Além disso, essa relação foi mantida quando o AUS foi tratado como variável contínua. Estudos anteriores também demonstraram uma relação contínua entre o AUS e as DCV,⁹ e, no presente estudo, os valores de AUS no Q4, que não ultrapassaram a faixa de referência, foram associados a um risco de DCV significativamente mais alto.

O mecanismo pelo qual o AUS alto pode aumentar o risco de DCV ainda não pode ser determinado. Entretanto, com frequência as DCV são intimamente relacionadas à aterosclerose, e alguns estudos anteriores demonstraram que uma concentração de AUS alta acelera seu desenvolvimento.^{23,24} Um grande estudo anterior da relação entre AUS e a aterosclerose precoce demonstrou que, em comparação com o quartil de AUS mais baixo, a espessura íntima-média da carótida (EIMC) era 37% mais alta em homens e 48% mais alta em mulheres no quartil de AUS mais alto.²⁵ Vários possíveis mecanismos podem explicar a relação entre AUS e EIMC alta e DCV. Primeiramente, uma concentração alta de AUS pode levar à disfunção endotelial, e, portanto, ao desenvolvimento de DCV. Alguns estudos anteriores detectaram que reduções de AUS induzidas por alopurinol estão fortemente relacionadas à melhoria da função endotelial.²⁶ Em experimentos com animais, identificou-se que um nível de AUS alto pode causar disfunção endotelial por meio de redução da produção de óxido nítrico.^{27–29} Segundo, o AUS pode induzir o aumento da

Tabela 5 – Razões de risco padronizadas para risco de DCV associada a concentração de ácido úrico sérico, estratificadas de acordo com índice de massa corporal e circunferência de cintura

	Razões de risco (IC 95%)				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
IMC ($\leq 23,9$)	Referência	1,15(0,92–1,29)	1,21(0,98–1,56)	1,26(1,01–1,64)	1,32(1,08–1,82)
IMC (24,0–27,9)	Referência	1,08(0,78–1,67)	1,13(0,69–1,89)	1,15(0,87–1,65)	1,18(0,98–1,83)
IMC (≥ 28)	Referência	0,92(0,74–1,56)	1,01(0,85–1,85)	0,98(0,78–1,49)	1,08(0,95–1,77)
CC (homens < 90 , mulheres < 85)	Referência	0,89(0,78–1,45)	1,08(0,88–1,37)	1,12(1,01–1,43)	1,21(1,03–1,59)
CC (homens ≥ 90 , mulheres ≥ 85)	Referência	1,02(0,72–1,78)	1,15(0,83–1,85)	1,23(0,75–1,91)	1,30(0,91–1,89)

As razões de risco padronizadas foram calculadas no Modelo 4 e foram estratificadas de acordo com índice de massa corporal (IMC (kg/m^2) e circunferência de cintura (CC, cm). O Q1 de AUS foi utilizado como grupo de referência. As covariáveis utilizadas no Modelo 4 foram idade, sexo, TFG, índice de massa corporal, pressão arterial, colesterol total, triglicérides, glicemia plasmática em jejum, tabagismo, e consumo de álcool.

Artigo Original

secreção de substâncias pró-inflamatórias, levando a aumentos na inflamação vascular e na aterosclerose.^{23,30,31} Em terceiro lugar, um estudo longitudinal realizado no Instituto Nacional de Saúde demonstrou uma correlação positiva entre o AUS e a velocidade da onda de pulso em homens, o que pode ter sido mediado por meio de um efeito pró-inflamatório e/ou pela indução da proliferação de células do músculo liso.³² Portanto, o AUS alto pode não somente ter efeitos indiretos no avanço da aterosclerose, por sua associação com obesidade, hipertensão, diabetes, síndrome metabólica e outros fatores de risco cardiovascular convencionais, como também aumentar a incidência e a mortalidade associada a eventos cardiovasculares.^{33,34}

No presente estudo, uma correlação positiva mais forte foi demonstrada entre a concentração de AUS e a incidência de DCV nos participantes com idade ≥ 40 anos. Isso pode ser mediado pelo efeito de exposição em longo prazo à hiperuricemia no avanço da aterosclerose. Vale ressaltar que, no presente estudo, em comparação com participantes no Q1, os homens e mulheres no Q4, com concentrações médias de AUS de 384,4 $\mu\text{mol/L}$ e 290,5 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente, que ficam abaixo dos critérios diagnósticos de hiperuricemia, ainda assim, tinham riscos significativamente mais altos de DCV. Portanto, deve-se estar atento para o caso de pacientes que possam ter concentrações de AUS normais-altas. Notadamente, a relação entre AUS e a incidência de DCV estava presente em participantes com IMC e CC normais. Os mecanismos subjacentes ainda não estão claros, mas, considerando que a obesidade é um fator de risco importante de DCV, ela ainda pode ocultar um efeito do AUS alto na incidência de DCV em uma população obesa.

O presente estudo tem algumas limitações. O AUS foi medido somente uma vez, na linha de base, como em quase todos os estudos anteriores, e, portanto, não se pode excluir a possibilidade de que alguns desses participantes tenham tido apenas um aumento temporário de AUS no momento do cadastro. Foi estudada uma população residente nas cidades do norte da China que trabalha em universidades, hospitais, órgãos governamentais, ou empresas, e, portanto, com grau de escolaridade alto e renda estável. Dessa forma, não se pode ter certeza de que esses resultados poderiam ser extrapolados para outras regiões. Portanto,

é necessário que se realizem estudos posteriores em grande escala e multicêntricos. Além disso, embora uma variedade de possíveis fatores de confusão tenham sido padronizados, ainda existe uma possibilidade de fatores de confusão residuais, tais como exercícios diários, dieta, stress e histórico familiar, que não foram avaliados no presente estudo. Entretanto, apesar das limitações acima, acredita-se que nossos achados fazem uma contribuição valiosa ao conhecimento da ligação entre AUS e a incidência de DCV.

Conclusão

Em resumo, o presente estudo confirmou que a alta concentração de AUS é um fator de risco independente para DCV em pessoas de meia-idade e idosos. A hiperuricemia deve ser considerada um risco potencial e levada em consideração como alternativa para a prevenção e o tratamento de DCV.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de financiamento: Nie Q, Song G; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Nie Q, Zhang X, Hao Z, Wang L, Liu H, Liu C, Wang Z; Redação do manuscrito: Nie Q; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Zhang X, Hao Z, Song G.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Bolsa Nº 20200731 da Organização de Pesquisa Científica da Província de Hebei

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Qian Nie pelo Hebei Medical University.

Referências

1. Qiu L, Cheng XQ, Wu J, Liu JT, Xu T, Ding HT, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health*. 2013 Jul 17;13:664.
2. Liu H, Zhang XM, Wang YL, Liu BC. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling. *J Nephrol*. 2014;27(6):653-8.
3. Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. "Metabolically Healthy" obesity and hyperuricemia increase risk for hypertension and diabetes: 5-year Japanese Cohort Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(11):1997-2008.
4. Yokoi Y, Kondo T, Okumura N, Shimokata K, Osugi S, Maeda K, et al. Serum uric acid as a predictor of future hypertension: Stratified analysis based on body mass index and age. *Prev Med*. 2016 Sep;90:201-6.
5. Bener A, Al-Hamaq A, Öztürk M, Tewfik I. Vitamin D and elevated serum uric acid as novel predictors and prognostic markers for type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(2):127-32.
6. Guan T, Ma J, Li M, Xue T, Lan Z, Guo J, et al. Rapid transitions in the epidemiology of stroke and its risk factors in China from 2002 to 2013. *Neurology*. 2017;89(1):53-61.
7. Yang G, Wang Y, Zeng Y, Gao GF, Liang X, Zhou M, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;381(9882):1987-2015.
8. Cullen BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):7-13.
9. Lai X, Yang L, Légaré S, Angileri F, Chen X, Fang Q, et al. Dose-response relationship between serum uric acid levels and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji Cohort. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 1;224:299-304.
10. Kanellis J, Feig DI, Johnson RJ. Does asymptomatic hyperuricaemia contribute to the development of renal and cardiovascular disease? An old controversy renewed. *Nephrology (Carlton)*. 2004;9(6):394-9.

11. Purnima S, El-Aal BG. Serum uric acid as prognostic marker of coronary heart disease (CHD). *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(5):216-24.
12. Sun Y, Zhang H, Tian W, Shi L, Chen L, Li J, et al. Association between serum uric acid levels and coronary artery disease in different age and gender: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(12):1783-90.
13. Liu R, Han C, Wu D, Xi X, Gu J, Guan H, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in Mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:762820.
14. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2937-44.
15. Wei F, Sun N, Cai C, Feng S, Tian J, Shi W, et al. Associations between serum uric acid and the incidence of hypertension: a Chinese senior dynamic cohort study. *J Transl Med*. 2016;14(1):110.
16. Khera R, Lu Y, Lu J, Saxena A, Nasir K, Jiang L, et al. Impact of 2017 ACC/AHA guidelines on prevalence of hypertension and eligibility for antihypertensive treatment in United States and China: nationally representative cross sectional study. *BMJ*. 2018 Jul 11;362:k2357.
17. Wei Y, Wang J, Han X, Yu C, Wan F, Yuan J, et al. Metabolically healthy obesity increased diabetes incidence in a middle-aged and elderly Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(1):e3202.
18. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170-80.
19. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):885-92.
20. Wu J, Qiu L, Cheng XQ, Xu T, Wu W, Zeng XJ, et al. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population. *Sci Rep*. 2017;7(1):5456.
21. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-44.
22. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):316-21.
23. Wijnands JM, Boonen A, Dagnelie PC, Greevenbroek MMJ, Kallen CJH, Ferreira I, et al. The cross-sectional association between uric acid and atherosclerosis and the role of low-grade inflammation: the CODAM study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2053-62.
24. Cicero AFG, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C, Brisighella Heart Study Group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2014;32(1):57-64.
25. Chen Y, Xu B, Sun W, Wang T, Xu Y, Xu M, et al. Impact of the serum uric acid level on subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(8):823-32.
26. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105(22):2619-24.
27. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):F991-7.
28. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197-204.
29. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67(5):1739-42.
30. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, Gulat R, Rihal C, Lerman LO, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension*. 2017;69(2):236-42.
31. Valle M, Martos R, Cañete MD, Valle R, Donkelaar EL, Bermudo F, et al. Association of serum uric acid levels to inflammation biomarkers and endothelial dysfunction in obese prepubertal children. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(6):441-7.
32. Canepa M, Viazzi F, Strait JB, Ameri P, Pontremoli R, Brunelli C, et al. Longitudinal association between serum uric acid and arterial stiffness: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2017;69(2):228-35.
33. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016 Apr;29:3-8.
34. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadici M, Facchetti R, Cuspidi C, Mancia G, et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. *J Hypertens*. 2018;36(7):1492-8.



Como Podemos Modular Favoravelmente o Ácido Úrico Sérico?

How Can We Favorably Modulate Serum Uric Acid?

Luiza Antoniazzi¹ e Laís Ferreira Dias¹

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

Minieditorial referente ao artigo: Impacto da Concentração de Ácido Úrico Sérico no Risco de Doença Cardiovascular: Um Estudo Coorte Realizado no Norte da China

O estudo “Impacto da Concentração de Ácido Úrico Sérico no Risco de Doença Cardiovascular: Um Estudo Coorte Realizado no Norte da China”,¹ realizado em uma coorte de chineses de meia-idade, discute a influência do ácido úrico nos desfechos cardiovasculares. O estudo mostrou que o ácido úrico sérico foi um fator de risco para doenças cardiovasculares em pessoas de meia-idade e idosos no norte da China.¹ Os achados sobre essa associação são controversos. Tendo sido comprovado em estudos anteriores.²⁻⁵

Desde 2018, a Diretriz Europeia para o controle da hipertensão recomenda o nível sérico de ácido úrico como um parâmetro para avaliar o risco cardiovascular,⁶ e a dosagem do ácido úrico deve ser incluída no acompanhamento de rotina de pacientes com hipertensão.

Deve-se considerar que fatores como atividade física, dieta, estresse e histórico familiar influenciam os níveis séricos de ácido úrico e também o risco cardiovascular; entretanto, eles não foram avaliados no estudo de Nie et al.,¹ Dentre esses fatores, a dieta tem uma influência importante e já foi investigada em estudos anteriores.

A dieta *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH), originalmente indicada para reduzir a pressão arterial, caracterizada pelo alto consumo de vegetais, grãos integrais e laticínios com baixo teor de gordura, também pode ser sugerida para reduzir os níveis de ácido úrico, como descrito por Gao et al.,⁷ com 71.893 participantes chineses no estudo Kailuan I e no estudo Kailuan II, que não apresentavam gota em uma avaliação anterior. A adesão à dieta DASH foi associada de maneira independente a uma baixa probabilidade de apresentar hiperuricemia. Outro estudo com adultos pré-hipertensos ou hipertensos mostrou uma redução nos níveis de ácido úrico gravemente elevados após 30 dias de adesão à dieta DASH, e esse efeito foi mantido por mais 90 dias.⁸

Quanto ao padrão alimentar vegetariano, um estudo com 424 indivíduos que consumiam carne, 425 que consumiam

peixe, 422 vegetarianos e 422 veganos, participantes da coorte EPIC-Oxford, sugeriu que os veganos tinham os níveis séricos mais elevados de ácido úrico, seguidos por aqueles que consumiam carne, os que consumiam peixe e vegetarianos.⁹ Esses resultados contrastam com as descobertas de um estudo com 14.809 indivíduos (6.932 homens e 7.877 mulheres) participantes da pesquisa *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (1988-1994), onde um alto consumo de carne e frutos do mar foi associado a níveis mais elevados de ácido úrico no sangue, embora não tenha havido associação com a proteína total da dieta.¹⁰

Essa controvérsia entre os achados e o fato de que veganos e vegetarianos apresentaram os valores extremos de uricemia no estudo EPIC-Oxford⁹ pode ser devido ao fato de que o alto consumo de laticínios integrais, leite integral, laticínios com baixo teor de gordura, leite com baixo teor de gordura, iogurte com baixo teor de gordura e queijos estão associados a um risco menor de hiperuricemia.¹¹

A dieta mediterrânea, amplamente estudada nas doenças cardiovasculares, contribui para a prevenção e o tratamento da hiperuricemia. Uma maior adesão à dieta foi relacionada à menor probabilidade de ter hiperuricemia em 2.380 participantes do estudo ATTICA sem fatores de risco cardiovascular anteriores.¹²

Além do padrão alimentar, outros fatores podem influenciar o aumento do ácido úrico sérico. No estudo *Elderly-SEPHAR III Study*, com uma amostra de 1.920 adultos, dos quais 447 eram pacientes idosos (> 65 anos de idade), a idade representou um dos fatores que contribuíram para o aumento do nível de ácido úrico sérico.¹³ Em outro estudo, o índice de massa corporal, a circunferência da cintura e a relação cintura-altura foram positivamente associados ao risco de hiperuricemia em 2.895 participantes do estudo *China Health and Retirement Longitudinal Study* com 4 anos de acompanhamento.¹⁴

As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morte no mundo,¹⁵ e as mudanças dietéticas que estão ocorrendo e continuarão ocorrendo em todas as partes do mundo, com predomínio de padrões alimentares que por si só possuem um perfil nutricional relacionado ao desenvolvimento de doenças crônicas e também de uma composição que favoreça o aumento do ácido úrico sérico, agravará o risco cardiovascular associado. Diante desse contexto, os achados do estudo de Nie et al., 2021, devem ser observados e utilizados para subsidiar ações tanto no manejo clínico de pacientes com risco cardiovascular, quanto para direcionar ações de saúde pública voltadas para sua prevenção.

Palavras-chave

Ácido Úrico/uso terapêutico; Dieta; Pessoa de Meia Idade; Fatores de Risco; Hipertensão; Hereditariedade; Hiperuricemia; Prevenção e Controle.

Correspondência: Luiza Antoniazzi •

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, Pacaembu, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: luiza.antoniazzi@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210739>

Referências

- Nie Q, Zhang X, Hao Z, Wang L, Liu H, Liu C, Wang Z, Song G. Impact of Serum Uric Acid Concentration on the Risk of Cardiovascular Disease: A Cohort Study Conducted in Northern China. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(4):666-675.
- Bener A, Al-Hamaq A, Öztürk M, Tewfik I. Vitamin D and elevated serum uric acid as novel predictors and prognostic markers for type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(2):127-32.
- Tian T, Wang Y, Xie W, Zhang J. Associations of Serum Uric Acid with Clustering of Cardiovascular Risk Factors and a 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score in Jiangsu Adults, China. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:3447-60.
- Lai X, Yang L, Légaré S, Angileri F, Chen X, Fang Q, et al. Dose-response relationship between serum uric acid levels and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji Cohort. *Int J Cardiol.* 2016 Dec 1;224:299-304.
- Purnima S, El-Aal BG. Serum uric acid as prognostic marker of coronary heart disease (CHD). *Clin Invest Arterioscler.* 2016;28(5):216-24.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. (Commentary). *Eur Heart J.* 2018;39(6):3021-104.
- Gao Y, Cui LF, Sun YY, Yang WH, Wang JR, Wu SL, Gao X. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet and Hyperuricemia: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Apr;73(4):603-11.
- Tang O, Miller ER, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Juraschek SP. DASH diet and change in serum uric acid over time. *Clin Rheumatol.* 2017 Jun;36(6):1413-7.
- Schmidt JA, Crowe FL, Appleby PN, Key TJ, Travis RC. Serum Uric Acid Concentrations in Meat Eaters, Fish Eaters, Vegetarians and Vegans: A Cross-Sectional Analysis in the EPIC-Oxford Cohort. *PLoS ONE.* 2013; 8(2): e56339.
- Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism.* 2005; 52(1):283-9.
- Mena-Sánchez G, Babio N, Becerra-Tomás N, Martínez-González MÁ, Díaz-López A, Corella D, et al.; PREDIMED-PLUS investigators. Association between dairy product consumption and hyperuricemia in an elderly population with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Feb 10;30(2):214-22.
- Kontogianni MD, Chrysoshoou C, Panagiotakos DB, Tsetsekou E, Zeimbekis A, Pitsavos C, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet and serum uric acid: the ATTICA study. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(6):442-9.
- Buzas R, Ivan V, Gheorghe-Fronea O, Morgovan AF, Ardelean M, Albulescu N, Dorobantu M, et al. Arterial Hypertension and Serum Uric Acid in Elderly-SEPHAR III Study. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;117(2):378-84.
- Zhou Z, Li K, Li X, Luan R, Zhou R. Independent and joint associations of body mass index, waist circumference, waist-height ratio and their changes with risks of hyperuricemia in middle-aged and older Chinese individuals: a population-based nationwide cohort study. *Nutr Metab (Lond).* 2021;18(1):62.
- World Health Organization. (WHO) Cardiovascular Diseases (CVDs). [Internet]. [Cited in 2020 ja 23] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>



Relação entre o Realce Tardio pelo Gadolínio e os Parâmetros de Repolarização Ventricular em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

Relationship between Late Gadolinium Enhancement and Ventricular Repolarization Parameters in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction

Ali Riza Demir,¹ Omer Celik,¹ Songül Ustündağ,² Begum Uygur,¹ Mustafa Umut Somuncu,³ Emre Yilmaz,⁴ Yalcin Avcı,¹ Gokhan Demirci,¹ Serkan Kahraman,¹ Mehmet Erturk¹

Departamento de Cardiologia, University of Health Science, Istanbul Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital,¹ Istanbul - Turquia

Departamento de Cardiologia, Erzincan Binali Yıldırım University Mengücek Gazi Training and Research Hospital,² Erzincan - Turquia

Departamento de Cardiologia, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine,³ Zonguldak - Turquia

Departamento de Cardiologia, Görele Op. Dr. Ergun Ozdemir State Hospital,⁴ Giresun - Turquia

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) é uma doença de alta prevalência que requer hospitalizações repetidas e causa morbimortalidade significativa. Portanto, o reconhecimento precoce de preditores de resultados desfavoráveis é essencial para o manejo do paciente.

Objetivo: O objetivo do presente estudo é investigar a relação entre realce tardio pelo gadolínio (RTG) detectado por ressonância magnética cardíaca (RMC) e os parâmetros de repolarização, como o intervalo QT corrigido (QTc), intervalo Tp-e, ângulo QRS-T frontal detectado pelo eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações na ICFER.

Método: Neste estudo observacional, retrospectivo, de centro único, foram incluídos 97 pacientes consecutivos com ICFER submetidos à RMC. A população do estudo foi dividida em dois grupos, de acordo com a presença de RTG. Foram registradas medidas ecocardiográficas e de RMC e características demográficas. Os intervalos QTc, intervalos Tp-e, e ângulos QRS-T frontais foram calculados a partir do ECG. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: O RTG foi detectado em 52 (53,6%) de 97 pacientes com ICFER. Os intervalos QTc ($p=0,001$), intervalos Tp-e ($p<0,001$), e os ângulos QRS-T frontais ($p<0,001$) foram significativamente maiores no grupo RTG quando comparados ao grupo não-RTG. Na análise de regressão univariada realizada para investigar os preditores de RTG na ICFER, todos os três parâmetros de repolarização alcançaram valores significativos, mas na análise multivariada o único parâmetro de repolarização que permaneceu significativo foi o intervalo Tp-e (OR = 1,085 IC 95% 1,032-1,140, $p=0,001$).

Conclusão: Com o prolongamento do intervalo Tp-e, pode-se prever a presença de fibrose miocárdica, a qual é um substrato arritmogênico, em pacientes com ICFER.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Gadolínio; Volume Sistólico; Diagnóstico por Imagem; Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos; Eletrocardiografia/métodos; Acompanhamento dos Cuidados da Saúde; Ética.

Abstract

Background: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is a highly prevalent disease that requires repeating hospitalizations, causes significant morbidity and mortality. Therefore, early recognition of poor outcome predictors is essential for patient management.

Objective: The aim of the present study is to investigate the relationship between late gadolinium enhancement (LGE) detected by cardiac magnetic resonance (CMR) and repolarization parameters such as corrected QT (QTc) interval, Tp-e interval, frontal QRS-T angle detected by 12 lead electrocardiograph (ECG) in HFrEF.

Method: In this single-center, retrospective observational study included 97 consecutive HFrEF patients who had CMR scan. Study population was divided into two groups according to the presence of LGE. Echocardiographic and CMR measurements and demographic features were recorded. QTc intervals, Tp-e intervals, frontal QRS-T angles were calculated from the ECG. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Correspondência: Ali Riza Demir •

İstasyon Mah. Turgut Özal Bulvarı, 11 Küçükçekmece, Istanbul - Turquia

E-mail: alirdemir1986@gmail.com

Artigo recebido 08/03/2020, revisado em 15/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200149>

Results: LGE was detected in 52 (53.6%) out of 97 HFrEF patients. QTc intervals ($p=0.001$), Tp-e intervals ($p<0.001$), frontal QRS-T angles ($p<0.001$) were found to be significantly higher in LGE group when compared to non-LGE group. In univariate regression analysis which was performed to investigate the predictors of LGE in HFrEF, all three repolarization parameters were reached significant values but in multivariate analysis the only repolarization parameter remained significant was Tp-e interval (OR=1.085 95% CI 1.032-1.140, $p=0.001$).

Conclusion: With the prolongation of the Tp-e interval, the presence of myocardial fibrosis which is an arrhythmogenic substrate, can be predicted in patients with HFrEF.

Keywords: Heart Failure; Gadolinium; Stroke Volume; Diagnostic, Imaging; Magnetic Resonance Spectroscopy; Electrocardiography/methods; Continuity of Patient Care/ethic..

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

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença de alta prevalência na população em geral, que requer repetidas hospitalizações e causa significativa morbidade e mortalidade.^{1,2} Como consequência desses graves desfechos, a IC resulta em alto ônus econômico para os sistemas de saúde. Portanto, o reconhecimento precoce de preditores de resultados desfavoráveis é essencial para o manejo do paciente. A mortalidade ocorre comumente devido à falha do bombeamento cardíaco ou episódios arritmogênicos.^{3,4} Seja de origem isquêmica ou não isquêmica, os pacientes com IC apresentam mais fibrose miocárdica do que os indivíduos saudáveis, a qual é substrato para arritmias e remodelamento negativo, o que diminui gradativamente a função ventricular esquerda.⁵⁻⁷

O realce tardio pelo gadolínio (RTG) por ressonância magnética cardíaca (RMC) é capaz de detectar anormalidades teciduais, particularmente fibrose miocárdica.⁸ Pesquisadores descobriram recentemente que, além da FEVE, o RTG pode ser utilizado como um marcador de prognóstico desfavorável em pacientes com IC.⁹⁻¹¹

Na prática clínica, o ECG é amplamente utilizado para prever o risco arritmogênico. O intervalo QTc, o intervalo Tp-e e o ângulo QRS-T são parâmetros de repolarização ventricular, recomendados como preditores de arritmias ventriculares malignas. O Tp-e é um parâmetro relativamente novo para a dispersão transmural da repolarização e também está relacionado ao risco de morte súbita cardíaca (MSC).^{12,13} O ângulo QRS-T frontal, definido como um ângulo entre as direções de despolarização e repolarização ventricular, reflete a heterogeneidade elétrica e alterações anormais na direção da sequência de repolarização, devido a anormalidades estruturais cardíacas, e o ângulo QRS-T frontal é um forte preditor de instabilidade elétrica e MSC.¹⁴⁻¹⁶

Nosso objetivo foi investigar a relação entre o RTG detectado por RMC e os parâmetros de repolarização, como o intervalo QTc, o intervalo Tp-e e o ângulo QRS-T frontal, detectados por ECG de 12 derivações em pacientes com ICfEr, e determinar qual desses parâmetros é mais significativo neste aspecto.

Métodos

População do estudo

Este estudo incluiu 97 pacientes com ICfEr admitidos na clínica de cardiologia entre janeiro de 2017 e junho de 2019, submetidos a RMC por vários motivos (pesquisa da etiologia

da IC, pesquisa de viabilidade, cálculo de FE etc.) e que apresentavam FE <40% no ecocardiograma transtorácico.

Foram registrados dados sobre as características demográficas dos pacientes (idade, sexo e índice de massa corporal), histórico médico [diabetes mellitus (DM), hipertensão (HT), hiperlipidemia (HL) e doença arterial coronariana], medicamentos [betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), espironolactona, diuréticos, digoxina, estatinas], ritmo cardíaco [ritmo sinusal, fibrilação atrial e bloqueio de ramo esquerdo (BRE)], resultados de exames ecocardiográficos, ECG de 12 derivações e exames bioquímicos no sangue. A classe funcional da New York Heart Association (NYHA) de cada paciente foi determinada.

Pacientes com idade <18 anos ou >90 anos; com histórico de síndrome coronariana aguda ou intervenção coronária primária nos últimos 6 meses; e que apresentavam hipotensão, edema pulmonar ou choque cardiogênico, foram excluídos do estudo. Além disso, também foram excluídos pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágio 4-5; aqueles com foco ativo de infecção, doença neurológica grave ou suficiente para afetar os resultados bioquímicos e hematológicos, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), malignidade ou comprometimento da função hepática/insuficiência hepática.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training Research Hospital. Este estudo foi realizado de acordo com os requisitos da Declaração de Helsinque.

Eletrcardiograma

O ECG de 12 derivações foi realizado com velocidade do papel de 25 mm/s com o paciente em repouso em posição supina. A frequência cardíaca de repouso foi então medida a partir dos dados do ECG. Todos os dados do ECG foram digitalizados e transferidos para um computador pessoal e utilizados para ampliação de 400% com o software Adobe Photoshop (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA, EUA). As medidas do ECG dos intervalos QTc, Tp-e e ângulo QRS-T frontal foram realizadas por 2 cardiologistas que desconheciam os dados da RMC dos pacientes. Os sujeitos com onda U no ECG foram excluídos do estudo. O valor médio de 3 exames foi calculado para cada derivação. O intervalo QT foi medido do início do complexo QRS ao final da onda T. Em pacientes com BRE, foi utilizada¹⁷ a fórmula $[QT = QT_{BRE} - (0,86 \times QRS_{BRE} - 71)]$ recomendada por Wang et al., e o intervalo QT foi corrigido pela frequência cardíaca usando a fórmula de Bazett $[QT_c = QT / (\text{intervalo } R - R)]$. O intervalo Tp-e foi definido como o intervalo do pico da onda T até o final

Artigo Original

da mesma. As medidas do intervalo Tp-e foram realizadas a partir das derivações precordiais. A relação Tp-e/QT e a relação Tp-e/QTc foram calculadas a partir dessas medidas. O ângulo QRS-T frontal foi calculado como o valor absoluto da diferença entre os eixos do complexo QRS e das ondas T no plano frontal. Se tal diferença fosse maior que 180° , o ângulo QRS-T era ajustado para o ângulo mínimo de 360° menos o valor absoluto da diferença entre os eixos do complexo QRS e das ondas T no plano frontal.¹⁸ As diferenças intra e inter-pesquisadores para os intervalos QTc, Tp-e e ângulo QRS-T foram menores que 5%.

Aquisição de imagem

As imagens foram adquiridas em scanners de 1,5 T (MAGNETON Aera, Siemens, Erlangen, Alemanha) com cobertura total do miocárdio. Sequências balanceadas de precessão livre no estado estacionário foram utilizadas para obter imagens em apneia em três planos de eixo longo, seguidas por uma série contígua de cortes no eixo curto do anel atrioventricular até o ápice.¹⁹ Imagens de realce tardio foram adquiridas 10 min após a administração de 0,1 mmol/kg de agente de contraste de gadolínio intravenoso (Gadopentetato dimeglumina/gadobutrol, Bayer, Berlim, Alemanha) com uma sequência gradiente-eco preparada para inversão-recuperação.²⁰ Os tempos de inversão foram otimizados para 'anular' o miocárdio normal com imagens adquiridas em duas direções de codificação de fase ortogonal para excluir a presença de artefatos.

Análise de imagem

As imagens foram transferidas para uma estação de trabalho (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemanha) para análise. Para a análise funcional, foi utilizado o programa de software disponível comercialmente Argus (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha).

Análise de dados da RMC

As bordas endocárdicas e epicárdicas foram traçadas manualmente utilizando os dois sistemas de software, e a análise funcional foi realizada.

Na análise com o software Argus (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha) para cada estudo, foram determinadas as fases diastólica e sistólica finais. Para a detecção de cada fase, foram utilizados os diâmetros maior e mais estreito da cavidade ventricular no meio do ventrículo. As bordas endocárdica e epicárdica foram traçadas manualmente em imagens no eixo curto em ambas as fases. As bordas do endocárdio foram traçadas utilizando-se a diferença de intensidade entre a câmara quando cheia de sangue e a intensidade moderada do miocárdio. Os músculos papilares foram incluídos na análise volumétrica do VE. Enquanto a borda epicárdica estava sendo detectada, o septo interventricular era incluído no volume do VE. O corte mais basal circundada por pelo menos 50% do miocárdio preenchido com sangue foi definida como o segmento basal do ventrículo esquerdo. Isso foi incluído no volume da câmara do VE. O ápice foi definido como o último corte com lúmen visível ao longo de todo o ciclo cardíaco. O volume sistólico final (VFS), volume diastólico final (VDF) e

a FE foram determinados de acordo com a regra de Simpson. O tempo decorrido entre a entrada dos dados e a obtenção dos resultados foi calculado para cada paciente.

Imagens de RMC foram reanalisadas e documentadas utilizando o modelo cardíaco de 17 segmentos recomendado pela *American Heart Association* para melhorar a padronização dos resultados. O ventrículo esquerdo foi avaliado a partir das imagens do eixo curto dos segmentos basal, médio e apical. As cavidades basal e média foram divididas em 6 segmentos iguais: anterior, anterosseptal, infero-septal, inferior, infero-lateral e anterolateral. O segmento apical foi dividido em 4 segmentos: anterior, septal, inferior e lateral. O ponto mais apical foi denominado ápice e constituiu o 17º segmento. As imagens com contraste foram analisadas visualmente por dois observadores experientes que desconheciam outros dados da RM, dados ecocardiográficos e clínicos. O realce tardio pelo gadolínio foi classificado através de avaliação visual, e cada segmento foi classificado em uma escala de 2 pontos (escore de fibrose segmentar; 0 = ausência de realce tardio do gadolínio, 1 = presença de realce tardio pelo gadolínio), utilizando o método de Kaandorp et al. devido à frequência de realce linear e irregular em pacientes com cardiomiopatia dilatada não-isquêmica.

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). No caso das variáveis com distribuição normal, a análise foi feita através de métodos visuais (histogramas, curvas de probabilidade) e analíticos (Kolmogorov-Smirnov). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP), as variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas como mediana (intervalo interquartil) e as variáveis categóricas como porcentagem (%). Variáveis contínuas como intervalo QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRS-T foram avaliadas utilizando-se o teste *t* de Student não pareado e o teste U de Mann-Whitney entre os dois grupos. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram usados para comparar variáveis categóricas. A correlação entre o intervalo QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRS-T e as demais variáveis contínuas foram identificadas pelos testes de Pearson ou Spearman. A análise de regressão logística foi realizada para determinar os preditores independentes da presença de RTG na RMC em pacientes com ICfEr. Primeiramente foi realizada a análise de regressão logística univariada, e os parâmetros que foram significativos nesta análise ($p < 0,05$) foram incluídos na análise de regressão logística multivariada. A análise da curva característica de operação do receptor (ROC) foi realizada para determinar os valores de corte. A predição significativa foi aceita quando a área sob a curva ROC foi maior que 0,5; um valor de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados

A média de idade dos 97 pacientes com ICfEr foi de $54,8 \pm 13,8$ anos. Nossa população do estudo incluiu 75 (77,3%) pacientes do sexo masculino e 22 (22,7%) do sexo feminino. Dividimos nossos pacientes em dois grupos de acordo com

a presença de RTG na RMC. O RTG foi detectado em 52 (53,6%) pacientes. Os dados demográficos basais e os resultados laboratoriais para ambos os grupos são apresentados na Tabela 1.

A comparação dos parâmetros calculados a partir do ECG e das variáveis detectadas pela RMC são mostradas na Tabela 2. O reflexo da repolarização no ECG, como os intervalos QT, QTc, intervalo Tp-e, relação Tp-e/QTc e ângulo QRS-T foram significativamente maiores no grupo com RTG. No grupo RTG, foi detectada uma média de $6,48 \pm 3,54$ segmentos que apresentaram realce.

A análise de correlação do intervalo QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRS-T com outras variáveis foi mostrada na Tabela 3. Houve correlações fracas entre o intervalo QTc e FEVE, DDFVE e DSFVE e também houve correlações fracas entre o ângulo QRS-T e FEVE, DDVE, DSVE, índice VDFVE e índice VSFVE. Embora não haja correlação entre o Tp-e e parâmetros da RMC, que mostram as estruturas e funções cardíacas, o melhor coeficiente de correlação entre o número de segmentos RTG foi obtido com o intervalo Tp-e. Houve uma correlação média com o intervalo Tp-e ($r = 0,564$, $p < 0,001$) e correlações

fracas com o intervalo QTc ($r = 0,262$, $p = 0,009$) e o ângulo QRS-T ($r = 0,369$, $p < 0,001$). Outro achado de nosso estudo foi a existência de vários graus de correlações entre os próprios intervalo QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRS-T.

A análise de regressão univariada foi realizada para determinar as variáveis preditoras do RTG por RMC em pacientes com ICFeR (Tabela 4). Foram considerados significativos idade, sexo masculino, hiperlipidemia, doença arterial coronariana, intervalo QTc, intervalo Tp-e, ângulo QRS-T e nível de creatinina plasmática. Com essas variáveis quatro modelos diferentes foram gerados, sendo realizada a análise de regressão multivariada. No primeiro modelo, foram incluídas todas as três variáveis, intervalo QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRS-T, e outras variáveis significativas (Tabela 4). Em outros três modelos, esses parâmetros foram avaliados separadamente (Tabela 5). No primeiro modelo, o sexo masculino ($p = 0,032$), doença arterial coronariana ($p = 0,009$), nível de creatinina plasmática ($p = 0,037$) e intervalo Tp-e [$p = 0,001$, OR (IC 95%) = 1,085 (1,032-1,140)] permaneceram significativos e foram preditores independentes da presença de RTG. Neste modelo, o intervalo

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais basais dos grupos de estudo

Variável	ICFeR sem RTG (n=45)	ICFeR com RTG (n=52)	Valor de p
Idade, anos	50,2±15,6	58,7±10,7	0,002
Sexo masculino, n (%)	26 (57,8%)	49 (94,2%)	<0,001
Índice de massa corporal, kg/m ²	27,7±4,2	26,6±3,7	0,171
Diabetes mellitus, n (%)	11 (24,4%)	17 (32,7%)	0,371
Hipertensão, n (%)	40 (88,9%)	46 (88,5%)	0,947
Doença arterial coronariana, n (%)	20 (44,4%)	45 (86,5%)	<0,001
Hiperlipidemia, n (%)	20 (44,4%)	36 (69,2%)	0,014
Frequência cardíaca, bpm	78,2±18,9	76,8±16,1	0,691
Fibrilação atrial, n (%)	5 (11,1%)	3 (5,8%)	0,466
BRE, n (%)	8 (17,8)	8 (15,4)	0,751
NYHA classe I, n (%)	10 (22,2%)	9 (17,3%)	0,543
NYHA classe II, n (%)	32 (71,1%)	36 (69,2%)	0,840
NYHA classe III, n (%)	3 (6,7%)	7 (13,5%)	0,331
Creatinina, mg/dL	0,80 (0,70-0,90)	1,10 (0,80-1,40)	<0,001
Taxa de filtração glomerular, ml/dk	91,3±25,1	71,9±26,3	0,001
Betabloqueadores, n (%)	42 (93,3%)	50 (96,2%)	0,661
IECA ou BRA, n (%)	40 (88,9%)	42 (80,8%)	0,270
Estatinas, n (%)	16 (35,6%)	36 (69,2%)	0,001
Diuréticos, n (%)	25 (55,6%)	31 (59,6%)	0,686
Espironolactona, n (%)	31 (68,9%)	29 (55,8%)	0,185
Digoxina, n (%)	5 (11,1%)	2 (3,8%)	0,244
Diltiazem, n (%)	3 (6,7%)	2 (3,8%)	0,661
Verapamil, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1,0

Os dados são apresentados como porcentagem, média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, RTG: realce tardio do gadolínio, BRE: bloqueio do ramo esquerdo, NYHA: New York Heart Association, IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

Tabela 2 – Comparação dos grupos de estudo em relação a alguns parâmetros calculados a partir da RMC e ECG

Variável	ICFEr sem RTG (n=45)	ICFEr com RTG (n=52)	Valor de p
Duração de QRS, ms	103,6±26,2	101,4±20,9	0,650
Intervalo QT, ms	391,6±53,3	418,9±50,3	0,011
Intervalo QTc, Bazett	438,2±42,3	467,3±42,9	0,001
Intervalo Tp-e, ms	91,4±12,3	108,3±14,6	<0,001
Relação Tp-e/QT	0,235±0,034	0,261±0,042	0,001
Relação Tp-e/QTc	0,208±0,025	0,233±0,038	<0,001
Ângulo QRS-T, graus	61 (28-112)	136 (82-159)	<0,001
FEVE, %	30,9±10,7	28,8±8,3	0,275
DDFVE, mm	57,3±8,8	57,7±7,7	0,826
DSVE, mm	45,9±10,5	45,6±8,7	0,891
Índice VDFVE, mL/m ²	110,1±40,8	113,9±36,7	0,641
Índice VSFVE, mL/m ²	73,8±40,1	77,1±31,1	0,661
Número de segmentos VE		6,48±3,54	

Os dados são apresentados como porcentagem, média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; RTG: realce tardio do gadolínio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 3 – Análise de correlação do intervalo QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRS-T com outras variáveis

Variável	Intervalo QTc		Intervalo Tp-e		Ângulo QRS-T	
	r	p	r	p	r	p
Idade	0,204	0,045	0,309	0,002	0,396	<0,001
Índice de massa corporal	-0,001	0,990	-0,019	0,860	-0,014	0,896
Classe NYHA	0,022	0,831	0,051	0,657	0,020	0,846
Creatinina	0,149	0,165	0,272	0,010	0,389	<0,001
Taxa de filtração glomerular	-0,184	0,087	-0,294	0,005	-0,412	<0,001
FEVE	-0,328	0,001	0,028	0,788	0,341	0,001
DDVE	0,256	0,013	0,089	0,398	0,442	<0,001
DSVE	0,269	0,009	0,080	0,446	0,401	<0,001
Índice VDFVE	0,149	0,157	0,060	0,568	0,280	0,007
Índice VSFVE	0,171	0,103	-0,015	0,890	0,333	0,001
Número de segmentos do VE com RTG	0,262	0,009	0,564	<0,001	0,369	<0,001
Intervalo QTc			0,338	0,001	0,505	<0,001
Intervalo Tp-e	0,338	0,001			0,368	<0,001
Ângulo QRS-T	0,505	<0,001	0,368	<0,001		

NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

QTc (p = 0,185) e o ângulo QRS-T (p = 0,944) perderam sua significância. No modelo que avaliou apenas o intervalo QTc, este intervalo (p=0,007) também foi um preditor independente, assim como sexo masculino, doença arterial coronariana e nível de creatinina plasmática. No modelo que avaliou apenas o intervalo Tp-e, ele permaneceu significativo

(p < 0,001) como no primeiro modelo. No modelo que avaliou apenas o ângulo QRS-T, o sexo masculino e a doença arterial coronariana foram preditores independentes, mas o ângulo QRS-T não alcançou significância (p=0,058).

Foram geradas curvas ROC para QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRS-T para a presença de RTG por RMC em

Tabela 4 – Análise de regressão univariada e multivariada para determinar a predição de RTG em pacientes com IC

Variável	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Idade	1,051 (1,016-1,086)	0,004	0,960 (0,901-1,023)	0,209
Sexo masculino	11,936 (3,230-44,114)	<0,001	6,348 (1,172-34,392)	0,032
Índice de massa corporal	0,927 (0,831-1,034)	0,173		
Diabetes mellitus	1,501 (0,615-3,668)	0,373		
Hipertensão	0,958 (0,272-3,379)	0,947		
Hiperlipidemia	2,812 (1,224-6,464)	0,015	0,484 (0,105-2,226)	0,352
Doença arterial coronariana	8,036 (2,986-21,624)	<0,001	12,355 (1,851-82,445)	0,009
BRE	0,841 (0,288-2,459)	0,752		
Fibrilação atrial	0,490 (1,110-2,176)	0,348		
Duração do QRS	0,996 (0,979-1,013)	0,646		
Intervalo QTc	1,016 (1,006-1,027)	0,002	1,011 (0,995-1,028)	0,185
Intervalo Tp-e	1,099 (1,055-1,144)	<0,001	1,085 (1,032-1,140)	0,001
Ângulo QRS-T	1,017 (1,008-1,026)	<0,001	0,999 (0,984-1,015)	0,944
FEVE	0,976 (0,935-1,019)	0,273		
Índice VDFVE	1,003 (0,992-1,013)	0,637		
Índice VSFVE	1,003 (0,991-1,013)	0,657		
Creatinina	18,678 (3,460-100,82)	0,001	12,501 (1,170-133,63)	0,037

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

Tabela 5 – Análise de regressão multivariada para determinar o preditor independente de RTG em pacientes com IC

Variável	Análise multivariada					
	Intervalo QTc		Intervalo Tp-e		Ângulo QRS-T	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Idade	0,974 (0,921-1,030)	0,359	0,964 (0,905-1,027)	0,252	0,980 (0,927-1,036)	0,469
Sexo masculino	6,393 (1,468-27,84)	0,013	7,405 (1,383-39,64)	0,019	7,369 (1,617-33,58)	0,010
Hiperlipidemia	0,643 (0,169-2,452)	0,518	0,513 (0,118-2,226)	0,626	0,727 (0,202-2,621)	0,398
Doença arterial coronariana	11,676 (2,43-56,09)	0,002	10,989 (1,89-63,69)	0,008	7,227 (1,605-32,55)	0,010
Creatinina	9,551 (1,548-58,92)	0,015	10,892 (1,26-94,01)	0,030	5,299 (0,947-29,66)	0,058
QTc, Tp-e, ângulo QRS-T	1,018 (1,005-1,032)	0,007	1,097 (1,045-1,152)	<0,001	1,010 (1,000-1,021)	0,058

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

pacientes com ICFeR (Figura 1). Embora haja necessidade de confirmação com estudos prospectivos, de acordo com as curvas ROC obtidas o melhor valor de corte do intervalo QTc foi de 460,5 ms, o valor de corte do intervalo Tp-e foi de 101,5 ms e o valor de corte do ângulo QRS-T foi 110 graus na identificação de pacientes com ICFeR com RTG. Quando os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o ponto de corte de Tp-e, que apresentou o melhor valor de AUC, havia 54 pacientes (55,7%) no grupo Tp-e $\leq$ 101,5 e 43 pacientes (44,3%) no grupo Tp-e > 101,5. No grupo Tp-e > 101,5, os pacientes apresentaram razão RTG significativamente maiores do que o outro

grupo (Figura 2). De maneira similar a esses achados, os valores das medianas dos números do segmento RTG foram significativamente maiores [5,0 (3,0-9,0) vs. 0,0 (0,0-2,25), $p < 0,001$] no grupo Tp-e > 101,5.

Discussão

Em nosso estudo, constatamos que o intervalo QTc, intervalo Tp-e e o ângulo QRS-T eram significativamente maiores em pacientes com ICFeR e RTG na RMC em comparação com pacientes com ICFeR sem RTG. Ainda na análise de correlação, verificou-se que os melhores coeficientes de correlação

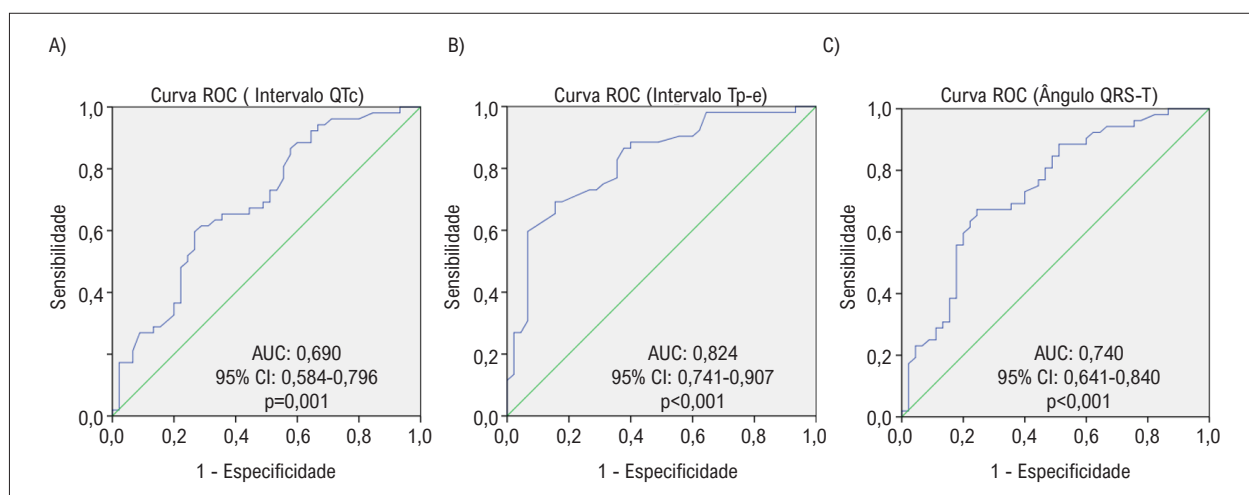


Figura 1 – Curva característica de operação do receptor mostrando a capacidade de diferenciação do intervalo QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRS-T para a presença de RTG por RMC na ICFeR.

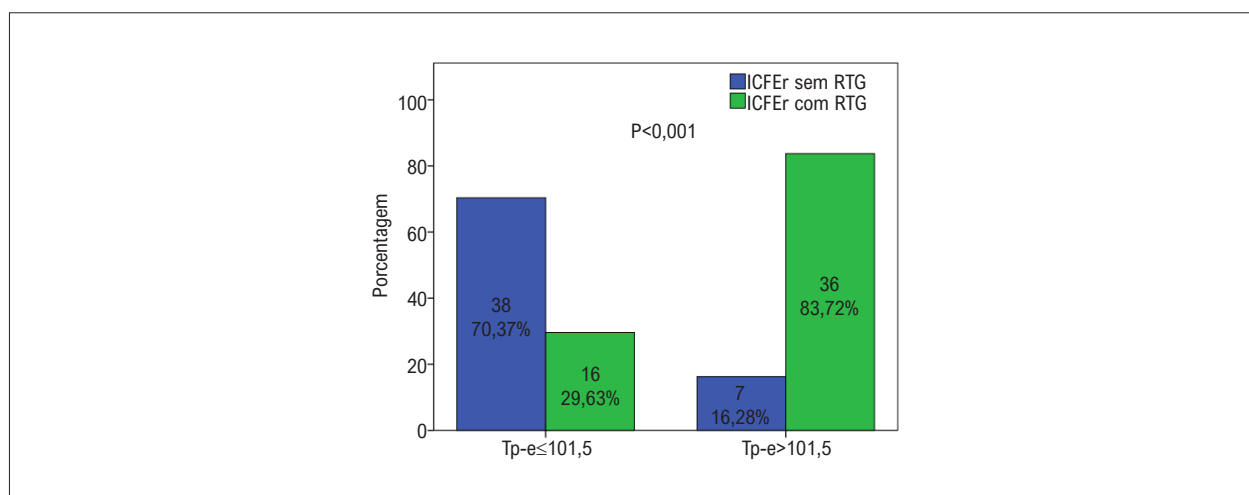


Figura 2 – Comparação das taxas de RTG nos grupos intervalo Tp-e baixo e alto. ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; RTG: realce tardio pelo gadolínio

foram encontrados entre as medidas da RMC, que mostram a estrutura e função cardíacas, e o ângulo QRS-T, número de segmentos do ventrículo esquerdo com RTG e o intervalo Tp-e. Na análise de regressão multivariada, realizada por diferentes modelos, o intervalo Tp-e foi considerado o melhor parâmetro entre os três para prever a presença de RTG em pacientes com ICFeR. Além disso, o intervalo Tp-e apresentou o maior valor de AUC na análise de curvas ROC realizada para a presença de RTG.

Os pacientes com IC foram divididos em três grupos de acordo com a FE na última diretriz da *European Society of Cardiology* (ESC) publicada em 2016. O grupo com FE inferior a 40% foi classificado como ICFeR, o grupo com FE de 50% ou mais foi classificado como IC com FE preservada (ICFEP) e o grupo com FE de 40–49% foi classificado como IC com FE intermediária (ICFEi).¹ As maiores taxas de mortalidade foram observadas no grupo ICFeR.²¹ Uma das razões importantes de

mortalidade são as arritmias malignas. A fibrose miocárdica, que é o substrato dessas arritmias, pode ser detectada com RTG por RMC.⁸ Na literatura existem vários estudos que mostram a relação entre a presença de RTG e eventos cardiovasculares adversos em pacientes com IC.^{9-11,22}

Liu et al. mostraram a relação entre a quantidade de RTG detectado por RMC e eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) em 84 pacientes com IC no estágio C ou D, isquêmicos ou não [$p = 0,022$, FC (IC 95%) = 1,045 (1,001-1,084)].¹¹ Shi et al.,²² declararam, em sua meta-análise que continha cinco estudos e 545 pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMD), que a presença de RTG foi o preditor de alta mortalidade cardiovascular [$p = 0,03$, OR (IC 95%) = 2,67 (1,12-6,35)], MSC abortada [$p = 0,007$, OR (IC 95%) = 5,26 (1,57-17,55)] e hospitalização devido a IC [$p < 0,001$, OR (IC 95%) = 3,91 (1,99-7,69)].²² Na meta-análise de Duan et al.,⁹ que avaliaram 13 estudos e incluíram 1.675 pacientes com CMD, foram

investigados os efeitos da presença de RTG sobre os ECAM. Nestes 13 estudos, as taxas de presença de RTG situaram-se entre 18% e 71%. Os resultados da análise mostraram que o RTG estava associado a todas as causas de mortalidade [$p < 0,001$, OR (IC 95%) = 3,43 (2,26-5,22)], morte cardíaca [$p < 0,001$, OR (IC 95%) = 3,65 (1,80-7,40)], hospitalização por IC [$p = 0,001$, OR (IC 95%) = 2,87 (1,53-5,39)] e eventos arrítmicos maiores [$p < 0,001$, OR (IC 95%) = 4,24 (2,95-6,08)] e MSC [$p < 0,001$, OR (IC 95%) = 3,33 (1,80-6,17)].⁹

Embora a RMC forneça informações importantes aos médicos, ela tem algumas limitações. A RMC não está amplamente disponível, as interpretações da RMC precisam de especialização, os custos são altos e a sua segurança para pacientes com implantes metálicos ainda é debatida, podendo ser menos confiável em pacientes taquiarrítmicos e claustrofóbicos; o uso de gadolínio como agente de contraste em pacientes com insuficiência renal grave é outra limitação importante. Portanto, pode ser de grande conveniência prever a fibrose miocárdica com parâmetros de repolarização calculados a partir do ECG, os quais são facilmente disponíveis e interpretáveis. O presente estudo foi realizado com esse objetivo e investigamos se o intervalo QTc, o intervalo Tp-e e o ângulo QRS-T frontal estão relacionados com a presença de RTG e qual desses parâmetros pode ser o melhor preditor.

Os intervalos QT e QTc são parâmetros e bem conhecidos e amplamente utilizados da repolarização miocárdica estão relacionados à arritmia ventricular e mortalidade cardiovascular.²³ Em alguns estudos é demonstrado que a duração entre o pico e o ponto final da onda T (intervalo Tp-e) é um novo marcador para avaliar a repolarização ventricular, e por não ser afetado pela variabilidade da frequência cardíaca, o intervalo Tp-e pode ser mais confiável para avaliar a repolarização ventricular. Além disso, as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc demonstraram ser um índice sensível de repolarização e arritmogênese ventricular, pois fornecem uma estimativa da dispersão da repolarização em relação à duração total da repolarização.^{24,25} Outro novo marcador é o ângulo QRS-T espacial. Ele é definido como a diferença angular entre a direção da despolarização ventricular (onda QRS) e a direção da repolarização ventricular (onda T).¹⁸ Porém, o cálculo do ângulo QRS espacial é muito complicado e requer programação de computador avançada.²⁶ Por outro lado, o ângulo QRS frontal pode ser medido facilmente a partir de laudos automáticos de aparelhos de ECG e tem uma boa correlação com o ângulo QRS espacial na estratificação de risco.²⁷ Por este motivo utilizamos o ângulo QRS-T frontal em nosso estudo.

Estudos anteriores revelaram que em pacientes com IC, os parâmetros de repolarização estavam associados a mortalidade por todas as causas, morte cardíaca, hospitalização por IC, MSC e choques adequados em pacientes com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI).²⁸⁻³¹

Que seja de nosso conhecimento, nenhum estudo investigou a relação do RTG com RMC e os parâmetros de repolarização, e, portanto, buscamos atender esse déficit. Em nosso estudo, semelhante aos da literatura, o índice de RTG foi de 53,6% em pacientes com ICFer. Todos os parâmetros de repolarização foram significativamente maiores em pacientes com RTG. Na análise univariada, todos os três parâmetros previram a presença de RTG separadamente. Na análise multivariada, primeiro foi gerado um modelo que incluiu todos os três parâmetros de repolarização e

as outras variáveis significativas. Neste modelo, apenas o intervalo Tp-e, dentre os parâmetros de repolarização, permaneceu significativo e foi considerado um preditor independente da presença de RTG [$p = 0,001$, OR (IC 95%) = 1,085 (1,032-1,140)]. A partir de um ponto de vista diferente, ao inserirmos os parâmetros separadamente nos modelos, o intervalo QTc e o intervalo Tp-e permaneceram significativos, mas o nível de significância do intervalo Tp-e foi melhor do que o do intervalo QTc ($p < 0,001$ vs. $p = 0,007$). Por outro lado, o intervalo Tp-e apresentou correlação média ($r = 0,564$, $p < 0,001$) com o número de segmentos do VE com RTG, enquanto os outros dois parâmetros apresentaram correlações fracas. Como resultado, em nosso estudo, o intervalo Tp-e mostrou-se mais relacionado com o RTG em pacientes com ICFer quando comparado aos outros dois parâmetros de repolarização. A estimativa do risco de ECAM em pacientes com ICFer pode ser possível com este parâmetro, o qual pode ser facilmente medido a partir do ECG padrão de 12 derivações.

Nosso estudo apresentou algumas limitações. Em primeiro lugar, o desenho do estudo foi retrospectivo, de centro único, e com uma população de estudo pequena. Nenhum voluntário saudável foi incluído no estudo. Não houve dados de seguimento clínico. Pacientes com IC foram incluídos no estudo independentemente da etiologia. A avaliação dos pacientes separadamente de acordo com a etiologia isquêmica ou não-isquêmica poderia fornecer mais informações. Os dados da RMC são limitados em nosso estudo. O RTG é fornecido apenas como presença ou ausência e o número de segmentos que mostram envolvimento. A disponibilidade de dados adicionais mostrando a transmuralidade da cicatriz, porcentagem de cicatriz do VE e *strain* regional poderiam enriquecer o estudo. Finalmente, neste estudo, os valores do ponto de corte dos parâmetros de repolarização foram desenvolvidos utilizando curvas ROC. Portanto, nossos resultados devem ser interpretados com cautela até que sejam confirmados em estudos subsequentes.

Conclusão

Em nosso estudo, encontramos um intervalo QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRS-T frontal mais elevados em pacientes com ICFer e RTG por RMC quando comparados a pacientes com ICFer sem RTG. O intervalo Tp-e foi o melhor preditor independente da presença de RTG. Essa informação, com o prolongamento do intervalo Tp-e, permite prever a presença de fibrose miocárdica, que é um substrato arritmogênico, em pacientes com ICFer. Como resultado, acreditamos que com um ECG padrão de 12 derivações, facilmente disponível e interpretado, pode ser possível prever o risco de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com ICFer; também acreditamos que a redução nas taxas de ECAM pode ser obtida com terapia médica intensiva, seguimento rigoroso e terapia com CDI. Sabemos que mais estudos prospectivos, randomizados e com uma população maior são necessários para apoiar nossas opiniões.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Demir AR, Celik O, Ustündağ S; Obtenção de dados: Demir AR, Ustündağ S, Avcı Y, Demirci G; Análise e interpretação dos dados: Demir AR, Uyğur B, Somuncu MU; Análise estatística: Demir AR; Redação do

manuscrito: Demir AR, Yilmaz E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kahraman S, Erturk 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. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. (2016). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8),891-975.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6),776-803.
3. Goldstein S, Hjalmarson A. The mortality effect of metoprolol CR/XL in patients with heart failure: results of the MERIT-HF Trial. *Clin Cardiol*. 1999;22,V30-5.
4. Narang R, Cleland JGF, Erhardt L, Ball SC, Coats, AJS, Cowley AJ, et al. Mode of death in chronic heart failure: a request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J*. 1996;17(9),1390-403.
5. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Therap*. 2010;128(1),191-227.
6. Piek A, De Boer RA, Silljé HHW. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(2),199-211.
7. Weeks KL, McMullen JR. The athlete's heart vs. the failing heart: can signaling explain the two distinct outcomes?. *Physiology*. 2011;26(2),97-105.
8. Nanjo S, Yoshikawa K, Harada M, Inoue Y, Namiki A, Nakano H, et al. Correlation between left ventricular diastolic function and ejection fraction in dilated cardiomyopathy using magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement. *Circulation*. 2009;73(10),1939-44.
9. Duan, X, Li J, Zhang Q, Zeng Z, Luo Y, Jiang J, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy patients: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2015;70(9),999-1008.
10. Becker MA, Cornel JH, Van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans, T. The prognostic value of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a review and meta-analysis. *JACC: Cardiovasc Imag*. 2019;11(9),1274-84.
11. Liu T, Ma X, Liu W, Ling S, Zhao L, Xu L, et al. Late gadolinium enhancement amount as an independent risk factor for the incidence of adverse cardiovascular events in patients with stage C or D heart failure. *Front Physiol*. 2016;7,484.
12. Taşolar H, Ballı M, Çetin M, Otlı YÖ, Altun B, Bayramoğlu A. Effects of the Coronary Collateral Circulation on the Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Ann Noninvas Electrocard* 2015;20(1),53-61.
13. Kors JA, van Eck HJR, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocard*. 2008;41(6),575-80.
14. Aro AL, Huikuri HV, Tikkanen JT, Junttila MJ, Rissanen HA, Reunanen A, et al. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. *Europace*. 2011;14(6),872-6.
15. Chua KC, Teodorescu C, Reinier K, Uy-Evanado A, Aro AL, Nair SG, et al. Wide QRS-T Angle on the 12-Lead ECG as a Predictor of Sudden Death Beyond the LV Ejection Fraction. *J Cardiovasc Electrophys*. 2016;27(7),833-9.
16. Borleffs CJW, Scherptong RW, Man SC, van Welsenes GH, Bax JJ, van Erven L, et al. Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circulation: Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(5),548-54.
17. Wang B, Zhang LI, Cong P, Chu H, Liu Y, Liu J, et al. A new formula for estimating the true QT interval in left bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophys*. 2017;28(6),684-9.
18. Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, Tereshchenko LG. QRS-T angle: a review. *Ann Noninvas Electr*. 2014;19(6),534-42.
19. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1),35.
20. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1),215-23.
21. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). *Eur Heart J*. 2014;16(10),1049-55.
22. Shi HW, Pu P, Deng W, Zhou H, Bian ZY, Shen DF, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy patients. A meta-analysis. *Saudi Med J*. 2016;34(7),719.
23. Algra A, Tijssen JC, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*. 1991;83(6),1888-94.
24. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, et al. Does Tpeak–Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization?. *Heart Rhythm*. 2007;4(8),1114-6.
25. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *Journal of electrocardiology*. 2008;41(6),567-574.
26. Okin PM. Electrocardiography in women: taking the initiative. *Circulation*. 2006;113(4):464-6.
27. Zhang ZM, Prineas RJ, Case D, Soliman EZ, Rautaharju PM, ARIC Research Group. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol*. 2007;100(5),844-9.
28. Zhu TY, Teng SE, Chen YY, Liu SR, Meng SR, Peng J. Correlation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio with malignant ventricular arrhythmia in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Nan fang yi ke da xue xue bao = J South Med Univ*. 2016;36(3),401-4.
29. Sen Ö, Yilmaz S, Sen F, Balci KG, Akboga MK, Yayla C, et al. T-peak to T-end Interval Predicts Appropriate Shocks in Patients with Heart Failure Undergoing Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation for Primary Prophylaxis. *Ann Noninvasa Electrol*. 2016.

30. Gotsman I, Shauer A, Elizur Y, Zwas DR, Lotan C, Keren A. Temporal changes in electrocardiographic frontal QRS-T angle and survival in patients with heart failure. *PloS One*. 2018;13(3):e0194520.
31. Li SN, Zhang XL, Cai GL, Lin RW, Jiang H, Chen JZ, et al. Prognostic sMed J. Significance of frontal QRS-T angle in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chin*. 2016;129(16): 1904.



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

Cicatriz Miocárdica e Repolarização Ventricular no Eletrocardiograma: Insights a Partir da Ressonância Magnética Cardíaca

Myocardial Scar and Ventricular Repolarization on the electrocardiogram: Insights from Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Luciano C. Amado¹

University of Minnesota Physicians,¹ Minneapolis, Minnesota – EUA

Minieditorial referente ao artigo: *Relação entre o Realce Tardio pelo Gadolínio e os Parâmetros de Repolarização Ventricular em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida*

A fibrose miocárdica é uma condição comum final da maioria das vias inflamatórias, e é frequentemente vista em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida (ICFEr).^{1,2} A presença de cicatriz miocárdica, detectada por ressonância magnética (RM) com contraste, tem se mostrado um preditor de prognóstico e morte súbita cardíaca em pacientes com ICFEr.³⁻⁶ A RM cardíaca (RMC) tem se destacado como um método não invasivo padrão-ouro para avaliação de cicatriz e predição de risco de arritmias ventriculares.^{3,5,7,8} Contudo, a RMC pode demandar tempo, ter custo elevado, e não ser facilmente disponível.

O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações é um instrumento diagnóstico simples e de baixo custo amplamente empregado na prática clínica para o diagnóstico de arritmias cardíacas. A forma de onda do ECG é a expressão dos potenciais de ação transmembrana e é composta por dois processos distintos: despolarização e repolarização.⁹ A repolarização ventricular é um fenômeno elétrico complexo que, na prática clínica é medida do início do complexo QRS ao final da onda T.¹⁰ Mudanças na estrutura e no sistema elétrico cardíacos podem causar anormalidades no potencial de ação, afetando o período refratário, favorecendo assim, o início das arritmias ventriculares.¹⁰

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Erturk et al.,¹¹ realizaram um estudo observacional, retrospectivo, avaliando a relação entre a cicatriz miocárdica detectada por RM com contraste e vários parâmetros eletrocardiográficos de repolarização ventricular em pacientes com ICFEr. Os autores observaram medidas prolongadas do intervalo QTc, intervalo Tp-e e ângulo QRX-T frontal em pacientes com ICFEr que apresentaram cicatriz miocárdica na RM com contraste, em comparação a pacientes que não a apresentaram.

Palavras-chave

Fibrose Endomiocárdica; Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Prognóstico; Morte Súbita Cardíaca; Eletrocardiografia/métodos; Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos.

Correspondência: Luciano C. Amado •

University of Minnesota System - 6405 France Ave. S., Suite W200

Minneapolis Minnesota 55435 – EUA

E-mail: lamado10@umphysicians.umn.edu, lucianoamado@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210712>

Com base na análise de múltiplas variáveis, o intervalo Tp-e foi o melhor parâmetro para predizer a presença de cicatriz miocárdica. Os autores concluíram que é possível predizer essa condição utilizando parâmetros eletrocardiográficos na ICFEr.¹¹

Há poucos estudos sobre a relação entre a presença de cicatriz miocárdica e alterações no ECG. Modelos experimentais mostraram que a indução da formação de cicatriz subendocárdica prolonga o tempo de repolarização das células M,^{9,12} o que determina o intervalo QT. Estudos prévios mostraram uma forte associação entre presença de cicatriz subendocárdica e repolarização ventricular anormal em pacientes com doença arterial coronariana.¹³ Estudos com RM cardíaca de indivíduos da comunidade também demonstraram que a presença de cicatriz subclínica detectada por RM com contraste estava associada com maior mortalidade.¹⁴ Portanto, a repolarização ventricular anormal, detectada por ECG, pode ser útil na predição de cicatriz miocárdica subclínica e na identificação de pacientes em alto risco.

Apesar deste estudo apresentar resultados animadores que agregam importantes informações a publicações anteriores,^{11,13,15} o estudo apresenta limitações, incluindo o tamanho amostral pequeno, seleção de pacientes em um único centro, e delineamento retrospectivo e observacional. Serão necessários estudos grandes prospectivos para validar os parâmetros de repolarização ventricular propostos. Os autores estabeleceram uma base sólida de informações que promoverá o avanço da área de ECG em estudos futuros.

O estudo de Erturk et al.,¹¹ também destaca a íntima relação entre fibrose miocárdica e distúrbios na condução elétrica. Existe um forte interesse em se compreender a composição da cicatriz e a instabilidade elétrica relacionada.^{3,5,7} Sabe-se que áreas de tecido cicatrizado exibem regiões de baixa condução que favorecem circuitos de reentrada e predisõem à taquicardia ventricular. No entanto, o mecanismo subjacente que conduz à fibrilação ventricular é menos claro. A instabilidade elétrica é raramente uma consequência de uma única anormalidade, e sim um processo dinâmico que envolve uma série de fatores que, em conjunto, conduzem a um evento fatal. Consequentemente, novos métodos incorporando diferentes modalidades são necessários para caracterizar a instabilidade elétrica ventricular. O presente estudo encoraja o desenvolvimento de estudos maiores que avaliem prospectivamente o uso de ECG para o rastreamento de cicatriz miocárdica e consequente avaliação de risco de arritmia ventricular.

Referências

- Macedo R, Schmidt A, Rochitte CE, Lima JAC, Bluemke DA. MRI to assess arrhythmia and cardiomyopathies [Internet]. Vol. 24, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2006;24(6):1197-206. doi.org/10.1002/jmri.20739
- Mello RP de, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2012 May;98(5):421-30.
- Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):891-903.
- Boyé P, Abdel-Aty H, Zacharzowsky U, Bohl S, Schwenke C, van der Geest RJ, et al. Prediction of life-threatening arrhythmic events in patients with chronic myocardial infarction by contrast-enhanced CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Aug;4(8):871-9.
- Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007 Apr 17;115(15):2006-14.
- Desjardins B, Crawford T, Good E, Oral H, Chugh A, Pelosi F, et al. Infarct architecture and characteristics on delayed enhanced magnetic resonance imaging and electroanatomic mapping in patients with postinfarction ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2009 May;6(5):644-51.
- Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Wu KC, Watkins S, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2005 May;2(5):S81.
- de Haan S, Meijers TA, Knaapen P, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Scar size and characteristics assessed by CMR predict ventricular arrhythmias in ischaemic cardiomyopathy: comparison of previously validated models. *Heart*. 2011 Dec;97(23):1951-6.
- Yan G-X, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug;42(3):401-9.
- Monitillo F, Leone M, Rizzo C, Passantino A, Iacoviello M. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol*. 2016 Jan 26;8(1):57-73.
- Demir AR, Celik O, Ustündağ S, Uygun B, Somuncu MU, Yilmaz E, et al. Relação entre o Realce Tardio pelo Gadolínio e os Parâmetros de Repolarização Ventricular em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(4):678-687.
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1998 Nov 3;98(18):1928-36.
- Scott PA, Rosengarten JA, Shahed A, Yue AM, Murday DC, Roberts PR, et al. The relationship between left ventricular scar and ventricular repolarization in patients with coronary artery disease: insights from late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Europace*. 2013 Jun;15(6):899-906.
- Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Glenn Reynolds H, Tsang S, et al. Impact of Unrecognized Myocardial Scar Detected by Cardiac Magnetic Resonance Imaging on Event-Free Survival in Patients Presenting With Signs or Symptoms of Coronary Artery Disease [Internet]. Vol. 113, *Circulation*. 2006.113(23): 2733-43. doi.org/10.1161/circulationaha.105.570648
- Mewton N, Strauss DG, Rizzi P, Verrier RL, Liu CY, Tereshchenko LG, et al. Screening for cardiac magnetic resonance scar features by 12-lead ECG, in patients with preserved ejection fraction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(1):49-59. Doi:10.1111/anec.12264



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

Podemos Acreditar no Ecocardiograma de Rotina para Avaliar o Ventrículo Direito e a Insuficiência Pulmonar? Um Estudo Comparativo com Ressonância Magnética Cardíaca

Can we Trust in Routine Echocardiography to Assess the Right Ventricle and Pulmonary Insufficiency? A Comparative Study with Cardiac Magnetic Resonance

Manuela Baima Cabral,¹ Marcelo Felipe Kozak,¹ Jorge Yussef Afune¹

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal – Cardiopediatria,¹ Brasília, DF – Brasil

Resumo

Fundamento: A ressonância magnética cardíaca (RMC) é o método de escolha para avaliar as dimensões e a função do ventrículo direito (VD), e a insuficiência pulmonar (IP).

Objetivos: Avaliar a acurácia da ecocardiografia bidimensional (ECO 2D) em estimar a função e as dimensões do VD e o grau de IP, e comparar os resultados obtidos pela ECO 2D com os da RMC.

Métodos: Comparamos os relatórios de ECO e RMC de pacientes cuja indicação para RMC havia sido para avaliar VD e IP. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Incluímos 51 pacientes com cardiopatia congênita com idade mediana de 9,3 anos (7-13,3 anos). Observou-se uma baixa concordância entre ECO 2D e RMC quanto à classificação da dimensão (Kappa 0,19; IC 95% 0,05 a 0,33, p 0,004) e da função do VD (Kappa 0,16; IC 95% -0,01 a +0,34; p 0,034). O tamanho do VD foi subestimado pela ECO 2D em 43% dos casos, e a função do VD foi superestimada pela ECO 2D em 29% dos casos. O grau de concordância entre os métodos quanto à classificação da IP não foi significativo (Kappa 0,014; IC 95% -0,03 a +0,06; p 0,27). Houve uma tendência de a ECO 2D superestimar o grau da IP.

Conclusões: A ECO 2D mostrou baixa concordância com a RMC quanto às dimensões e função do VD, e grau de IP. Em geral, a ECO subestimou as dimensões do VD e superestimou a função do VD e o grau de IP quando comparada à RMC.

Palavras-chave: Diagnóstico por Imagem; Imagem por Ressonância Magnética/métodos; Ecocardiografia/métodos; Função Ventricular Direita; Pneumopatias; Insuficiência Pulmonar; Cardiopatias Congênitas.

Abstract

Background: Cardiac magnetic resonance (CMR) is the method of choice for assessing right ventricular (RV) dimensions and function, and pulmonary insufficiency (PI).

Objectives: To assess the accuracy of two-dimensional echocardiography (2D ECHO) in estimating RV function and dimensions, and the degree of PI, and compare the 2D ECHO and CMR findings.

Methods: We compared ECHO and CMR reports of patients whose indication for CMR had been to assess RV and PI. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: We included 51 congenital heart disease patients, with a median age of 9.3 years (7-13.3 years). There was poor agreement between 2D ECHO and CMR for classification of the RV dimension (Kappa 0.19; 95% CI 0.05 to 0.33, p 0.004) and function (Kappa 0.16; 95% CI -0.01 to +0.34; p 0.034). The RV was undersized by 2D ECHO in 43% of the cases, and RV function was overestimated by ECHO in 29% of the cases. The degree of agreement between the methods in the classification of PI was not significant (Kappa 0.014; 95% CI -0.03 to +0.06, p 0.27). 2D ECHO tended to overestimate the degree of PI.

Conclusions: The 2D ECHO showed a low agreement with CMR regarding the RV dimensions and function, and degree of PI. In general, ECHO underestimated the dimensions of the RV and overestimated the function of the RV and the degree of PI as compared with CMR.

Keywords: Diagnostic, Imaging; Magnetic Resonance, Imaging; Echocardiography/methods; Ventricular Function, Right; Lung Diseases; Pulmonary Valve, Insufficiency; Heart Defects, Congenital.

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

Correspondência: Marcelo Felipe Kozak •

Estrada Parque Contorno do Bosque, S/N. CEP 70658-700, DF, Brasília – Brasil

E-mail: marcelo.f.kozak@icloud.com

Artigo recebido em 25/04/2020, revisado em 08/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200377>

Introdução

O exame de ressonância magnética cardíaca (RMC) é considerado o método de escolha para avaliar as dimensões e a função do ventrículo direito (VD), bem como para quantificar insuficiência pulmonar (IP). Pacientes com cardiopatia congênita (CC) com envolvimento da via de saída do ventrículo direito (VD) ou da valva pulmonar estão sujeitos a desenvolverem dilatação e disfunção do VD e IP em algum estágio de suas vidas, resultante da história natural ou de procedimentos cirúrgicos ou hemodinâmicos. Nesses pacientes, a indicação da RMC é parte de uma abordagem “multi-imagem” (multi-imaging) recomendada atualmente.^{1,2} No entanto, a RMC é menos disponível que o ecocardiograma bidimensional (ECO 2D), principalmente em crianças, em quem sedação é comum. Assim, é fundamental otimizar as indicações da RMC e os encaminhamentos ao exame.

O ECO 2D, por sua vez, é um método amplamente disponível e, relativamente, de baixo custo, mas limitado quanto à avaliação do VD e do grau de IP.³⁻¹⁰ Apesar de tais limitações, na prática diária, a indicação da RMC é feita com base na avaliação de características clínicas e ecocardiográficas.

No presente estudo, nosso objetivo foi avaliar, retrospectivamente, a acurácia do ecocardiograma transtorácico bidimensional em estimar a função e as dimensões do VD e o grau de IP, e comparar seus resultados com os da RMC.

Métodos

Este estudo foi conduzido em um centro de referência em tratamento de CC. A partir de um banco de dados de RMC, pediátrica/cardiopatias congênitas, selecionamos pacientes cuja indicação para o exame tinha sido avaliar o VD e a IP. Foram incluídos pacientes submetidos à RMC entre abril de 2015 e agosto de 2018. Comparamos laudos de ECO 2D e RMC mais próximos, quanto à data do exame, excluindo os pacientes que tivessem sido submetidos a algum tipo de tratamento invasivo entre os dois exames.¹¹ O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Ecocardiograma bidimensional

Os exames foram realizados por cinco ecocardiografistas diferentes, treinados em cardiologia pediátrica e CC, com no mínimo de cinco anos de experiência, utilizando aparelho de ultrassom cardiovascular HD11 ou iE33 (Philips Medical Systems, Bothell, EUA). Todas as informações foram coletadas de laudos de ecocardiogramas, sem revisão das imagens ou análise dos métodos utilizados para conclusão do laudo. Em nosso serviço, o laudo é emitido apenas pelo médico que realiza o exame, sem a necessidade de sua revisão por outros médicos.

A análise subjetiva ou o escore-Z das medidas do VD obtidas no modo bidimensional (janela quatro câmaras) ou modo M (janela paraesternal) de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia são geralmente usadas para avaliar as dimensões do VD.^{12,13} Em nosso serviço, os principais métodos para avaliar a função do VD

são: análise qualitativa (visual), TAPSE (excursão sistólica do plano do anel tricúspide do laudo), fração de variação da área do VD (FAC, *fractional area change*), e pico de velocidade da onda S' por Doppler tecidual pulsado (DTP). Tanto o TAPSE como o DTP são também apresentados em escore-Z.^{14,15} O conjunto desses parâmetros determina a impressão final do examinador. Para a avaliação da IP, os seguintes parâmetros são geralmente utilizados: diâmetro do jato regurgitante/diâmetro da via de saída do VD, local no tronco da artéria pulmonar onde o refluxo é detectado, meio-tempo de pressão da curva de fluxo e integral da velocidade-tempo (IVT). Após essa análise, o examinador utiliza a estratificação em quatro níveis para classificação da função do VD (normal, ou disfunção leve, moderada ou grave), tamanho do VD (normal, ou dilatação leve, moderada ou grave), e grau de IP (ausente, ou insuficiência leve, moderada ou grave). A função do ventrículo esquerdo foi analisada pela fração de ejeção (FE) obtida pelo método de Teichholz e/ou Simpson.

Ressonância magnética cardíaca

Os exames de RMC foram realizados em um aparelho 1.5 Tesla (SIGNA®, General Electric). Os volumes ventriculares foram determinados após a aquisição de imagens bidimensionais pela técnica de precessão livre em estado de equilíbrio (SSFP *steady state free precession*) no eixo curto do coração ou corte axial do tórax, desde o anel atrioventricular até o ápice do coração. Os volumes ventriculares e a FE foram determinados após o traçado manual em modo *offline* utilizando o sistema de análise MASS R MR Analytical Software System, versão 5.1 (Leiden University Medical Center and MEDIS Medical Imaging system). As imagens foram obtidas a partir dos pacientes em respiração livre, com número de excitações (NEX) de três, ou em apneia (NEX de 1), dependendo da situação clínica do paciente e qualidade das imagens. Foram avaliados o volume diastólico final do VD indexado (VDFVDi), a FE do VD, o volume sistólico final do VD indexado (VSFVDi) e a FE do VE.

Os volumes ventriculares indexados foram transformados em escore-Z, com base nos valores normais publicados pela Sociedade de Ressonância Magnética Cardiovascular (Tabela 1),¹⁶ utilizando-se a seguinte fórmula: escore-Z = [medida do paciente – média esperada]/desvio padrão (DP)]. Para os pacientes com idade inferior a oito anos, os cálculos foram realizados com base no estudo de Valsangiacomo-Buechel (Tabela 2),¹⁷ utilizando a fórmula: $Z = \log_{10}(\text{medida/esperada})/DP$ ($DP = 0,05$). Um escore-Z entre -2 e +2 foi considerado normal; um escore-Z entre +2,01 e +3 uma dilatação leve; um escore-Z entre +3,01 e +4 dilatação moderada, e um escore-Z > +4 considerado como dilatação grave.

A classificação da FE foi realizada da seguinte maneira:

- Ventrículo direito: FE > 45% = normal; FE de 36 a 45% = disfunção leve; FE de 25 a 35% = disfunção moderada; FE < 25% = disfunção acentuada.

- Ventrículo esquerdo: FE > 50% = normal; FE de 40 a 50% = disfunção leve; FE de 30 a 39% = disfunção moderada; FE < 30% = disfunção acentuada.

Tabela 1 – Valores normais para volumes ventriculares indexados em adultos e crianças maiores de oito anos de idade

	Adultos (> 18 anos)		Crianças (8-17 anos)	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
VDFVDi (mL/m ²)	81 ± 12	76 ± 10	80 ± 11	75 ± 11
VSFVDi (mL/m ²)	91 ± 15	80 ± 16	84 ± 10	76 ± 10

VDFVDi: volume diastólico final do ventrículo direito indexado; VSFVDi: volume sistólico final do ventrículo direito indexado.

Tabela 2 – Valores normais de volume ventricular para crianças menores de oito anos de idade

	Crianças (< 8 anos)	
	Meninos	Meninas
VDFVE (mL)	77,5xSC ^{1,38}	67,8xSC ^{1,38}
VDFVD (mL)	83,8xSC ^{1,47}	72,7xSC ^{1,47}

VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VDFVD: volume diastólico final do ventrículo direito.

A IP foi avaliada por imagens de contraste de fases, adquiridas perpendicularmente ao tronco e aos ramos pulmonares, em respiração livre (NEX de 2 ou 3), ajustando-se o número de visualizações por segmento de acordo com a frequência cardíaca do paciente, permitindo a reconstrução de 30 fases por intervalo RR. O volume e a fração de regurgitação pulmonar foram analisados pelo programa FLOW R MR Flow Quantification software, versão 3.1 (MEDIS Medical Imaging system and Leiden University Medical Center). Como existem dois métodos possíveis para classificar o grau de IP por RMC (volume regurgitante e fração de regurgitação), divergências entre as classificações foram resolvidas pela análise do examinador. Os seguintes valores foram considerados para classificação:

- IP leve: volume regurgitante = 0,3-1,0 L/min/m² ou fração de regurgitação = 5-20%.
- IP moderada: volume regurgitante = 1,01-2,50 L/min/m² ou fração de regurgitação = 21-40%.
- IP acentuada: volume regurgitante > 2,5 L/min/m² ou fração de regurgitação > 40%.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (25-75), dependendo da distribuição dos dados. A distribuição dos dados pode ser considerada normal quando aproximadamente 95% dos dados encontram-se dentro de 1,96 desvios padrões da média (bilateralmente). As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e porcentagens. A análise de concordância foi realizada usando o coeficiente Kappa, com auxílio do programa StatsDirect, versão 2.7.2, 2008 (Cheshire, UK). A significância estatística foi considerada como $p < 0,05$ (teste bilateral).

Resultados

Do total de 178 crianças e adultos com CC submetidos à RMC durante o período do estudo, 51 (29%) foram incluídos na análise. As características principais da população estudada estão descritas na Tabela 3.

Achados ecocardiográficos

As dimensões do VD foram classificadas como anormais em 96% dos casos, com dilatação leve em 16% dos casos, dilatação moderada em 43%, e dilatação acentuada em 37%. Caso os ecocardiografistas tivessem considerado apenas o escore-Z do diâmetro diastólico final do VD o (DDFVD), haveria uma piora na classificação em 42 pacientes (82%), nenhuma alteração em cinco pacientes (10%), e uma classificação melhor ou mais apropriada em quatro pacientes (8%) em comparação à RMC. A disfunção ventricular direita foi encontrada em 20% dos casos, sendo leve em 10%, moderada em 8% e acentuada em 2%. Dos 51 pacientes, 29 (57%) possuíam dados disponíveis de TAPSE, FAC, e DTP em seus lados e, desses 29 pacientes, 18 (62%) apresentavam valores abaixo do intervalo normal. Apesar desse resultado, nove desses 18 pacientes foram classificados como tendo função sistólica do VD normal. A concordância entre esses índices ecocardiográficos da função sistólica do VD e da FE do VD na RMC foi de 38%. Se o ecocardiografista tivesse considerado apenas esses índices anormais, sem considerar o exame visual (método *eyeball*), haveria erros de classificação em mais nove casos e uma classificação correta em mais cinco casos. As medidas ecocardiográficas são apresentadas na Tabela 4. A IP foi leve em 2%, moderada em 2% e grave em 94%; em um caso, a IP não foi classificada. Em nenhum dos casos foi observada dilatação sistólica ou disfunção do VE (Tabela 5).

Tabela 3 – Características da população estudada (n = 51) e seus diagnósticos

Características	
Sexo masculino	30 (58%)
Peso (Kg) (DP)	33.0 ± 16.7
Área de superfície corporal (m ²) (IIQ)	1.0 (0.8-1.4)
Idade na ocasião do tratamento cirúrgico (anos) (IIQ)	1.3 (0.8-2.4)
Idade no dia da RMC (anos) (IIQ)	9.2 (6.9-13.3)
Idade no dia do ecocardiograma (anos) (IIQ)	9.0 (6.8-13.0)
Tempo entre tratamento cirúrgico e RMC (anos) (IIQ)	7.2 (5.4-11.1)
Intervalo entre RMC e ecocardiograma (dias) (IIQ)	124 (70-188)
Diagnósticos principais	
Tetralogia de Fallot	35 (68%)
Estenose da valva pulmonar	6 (12%)
Tronco arterial comum	3 (6%)
Atresia pulmonar com comunicação interventricular	2 (4%)
Tetralogia de Fallot com agenesia da valva pulmonar	2 (4%)
Insuficiência pulmonar congênita	1 (2%)
Defeito do septo atrioventricular com estenose pulmonar	1 (2%)
Atresia pulmonar com septo interventricular intacto	1 (2%)

IIQ: intervalo interquartil; RMC: ressonância magnética cardíaca.

Tabela 4 – Medidas ecocardiográficas dos pacientes estudados

Parâmetros	Valores
Diâmetro diastólico final do VD (mm)	30,5 ± 7,48
Escore-Z do diâmetro diastólico final do VD	2 (1,48-2,53)
TAPSE (mm) (n = 15)	17,9 ± 3,59
Escore-Z da TAPSE	-2,3 (-3,28 a -0,94)
FAC (%) (n = 7)	41 ± 12,3
Pico S' VD cm/s (n = 23)	9,1 ± 1,89
Escore-Z do pico S' VD cm/s	-2,4 (-3,22 a -1,69)
Diâmetro do VD / diâmetro do VE (mm)	0,8 (0,71-0,99)

VD: ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide (tricuspid annular plane systolic excursion), FAC: fração de variação da área do VD (fractional area change); S' VD: pico de velocidade da onda S.

Achados da RMC

O exame foi realizado sob anestesia em 16 pacientes (31%). O VDFVDi variou entre 84,7 e 275,6 mL/m², o que correspondeu a um escore-Z médio de $+5.6 \pm 2$. Três pacientes (6%) apresentaram escore-Z do VDFVDi dentro dos limites normais ($91,4 \pm 7,9$ mL/m²), três (6%) apresentaram dilatação leve ($110,6 \pm 4,8$ mL/m²), seis (12%) apresentaram dilatação moderada ($120 \pm 10,9$ mL/m²) e 39 (76%) dilatação grave ($151,8 \pm 31,5$ mL/m²). O VDFVEi variou entre 66,4 e 155,2 mL/m² (Tabela 6). Observou-se dilatação do ventrículo esquerdo em 25% dos pacientes e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em 31% (Tabela 5). Dos 16 pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo, o exame foi realizado sob anestesia em 12 (75%).

Análise de concordância entre ECO 2D e RMC

Dimensão do ventrículo direito

Observou-se uma concordância significativa entre os métodos quanto à classificação das dimensões do ventrículo direito (Kappa 0,19; IC95% 0,05 a 0,33, p 0,004), apesar do baixo grau de concordância. A diferença na classificação foi de um grau em 74% dos casos discordantes, com subestimação das dimensões do VD pelo ECO em 22 casos (43%), e superestimação em cinco casos (10%) (Figura 1). Dos 39 casos de dilatação grave, a ecocardiografia realizou um diagnóstico correto

Tabela 5 – Comparação entre achados do ecocardiograma bidimensional (2D ECO) e da ressonância magnética cardíaca (RMC)

			Normal	Dilatação leve	Dilatação moderada	Dilatação grave
DIMENSÃO	VD	ECO	2 (4%)	8 (16%)	22 (44%)	19 (38%)
		RMC	3 (6%)	3 (6%)	6 (12%)	39 (76%)
	VE	ECO	51 (100%)	0	0	0
		RMC	38 (76%)	5 (10%)	3 (6%)	5 (10%)
			Normal	Disfunção leve	Disfunção moderada	Disfunção grave
FUNÇÃO	VD	ECO	41 (80%)	5 (10%)	4 (8%)	1 (2%)
		RMC	30 (59%)	15 (29%)	4 (8%)	2 (4%)
	VE	ECO	51 (100%)	0	0	0
		RMC	35 (69%)	14 (27%)	1 (2%)	1 (2%)
			Ausente	Leve	Moderada	Grave
INSUFICIÊNCIA PULMONAR		ECO	0	1 (2%)	1 (2%)	48 (96%)
		CMR	1 (2%)	8 (16%)	32 (64%)	9 (18%)

VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 6 – Principais achados da ressonância magnética cardíaca nos pacientes estudados (n=51)

Parâmetros analisados	Valores
Volume diastólico final do VD indexado (mL/m ²)	142,1 ± 33,4
volume sistólico final do VD indexado (mL/m ²)	76,1 ± 27,4
Fração de ejeção do VD (%)	46,9 ± 10,2
Insuficiência pulmonar (L/min/m ²)	1,5 (1,01-1,99)
Insuficiência pulmonar (%)	31,1 ± 10,7
Volume diastólico final do VE indexado (mL/m ²)	87,4 ± 18,5
Volume sistólico final do VE indexado (mL/m ²)	42,4 ± 12,8
Fração de ejeção do VE (%)	53,6 ± 8,4%
Volume do VD / Volume do VE	1,6 (1,43-1,86)

Volume do VD / Volume do VE

em 17 (44%). A sensibilidade do ECO em detectar casos moderados e graves de dilatações moderadas ou acentuadas do VD foi de 87%, e a especificidade de 67%.

Função sistólica do VD

Observou-se uma fraca concordância entre os métodos para a classificação da função do VD (Kappa 0,16; IC95% -0,01 a +0,34; p 0,034). A diferença na classificação foi de um grau em 86% dos casos discordantes, com superestimação da função do VD pela ecocardiografia em 15 casos (29%), e subestimação em seis casos (12%) (Figura 2). Os dois casos de disfunção grave do VD não foram detectados pelo ECO, sendo um foi classificado como normal e o outro como disfunção moderada.

Insuficiência pulmonar

O grau de concordância entre os métodos quanto à classificação de IP não foi estatisticamente significativo (Kappa

0,014; IC95% -0,03 a +0,06, p 0,27). Houve discordância em 80% dos casos, com uma tendência de superestimação do grau de IP pelo ECO. Houve discordância superior a um grau em 20% dos casos (Figura 3).

Função sistólica e dimensão do VE

O ECO não identificou nenhum dos 16 casos (31%) de disfunção do VE e nenhum dos 13 casos (25%) de dilatação do VE, o que não permitiu a avaliação da concordância entre os métodos. Dos 16 casos de disfunção do VE, 10 (62%) também apresentaram disfunção do VD e somente um apresentou VD com dimensões normais.

Discussão

A IP residual e remodelação do VD ao longo do tempo são elementos importantes na evolução tardia de pacientes que se submeteram à correção cirúrgica da via de saída do

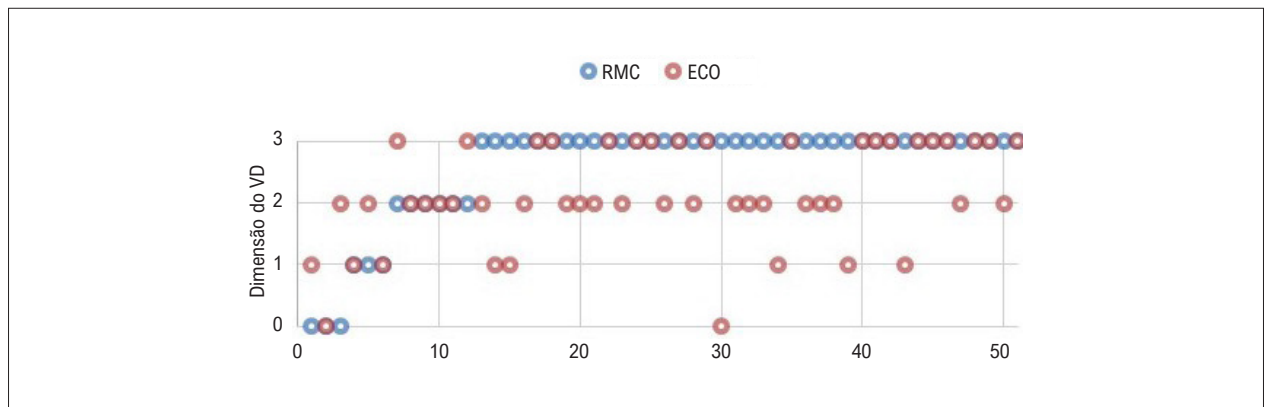


Figura 1 – Gráfico comparando a classificação da dimensão do VD por RMC e ECO para cada paciente.

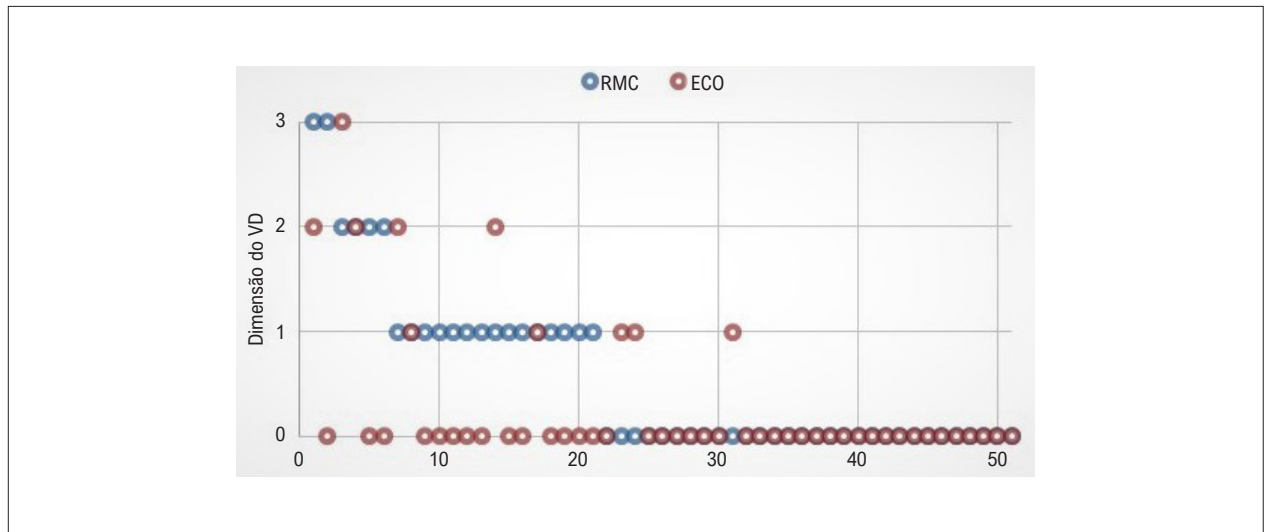


Figura 2 – Gráfico comparando a classificação da função sistólica do VD por RMC e ECO para cada paciente.

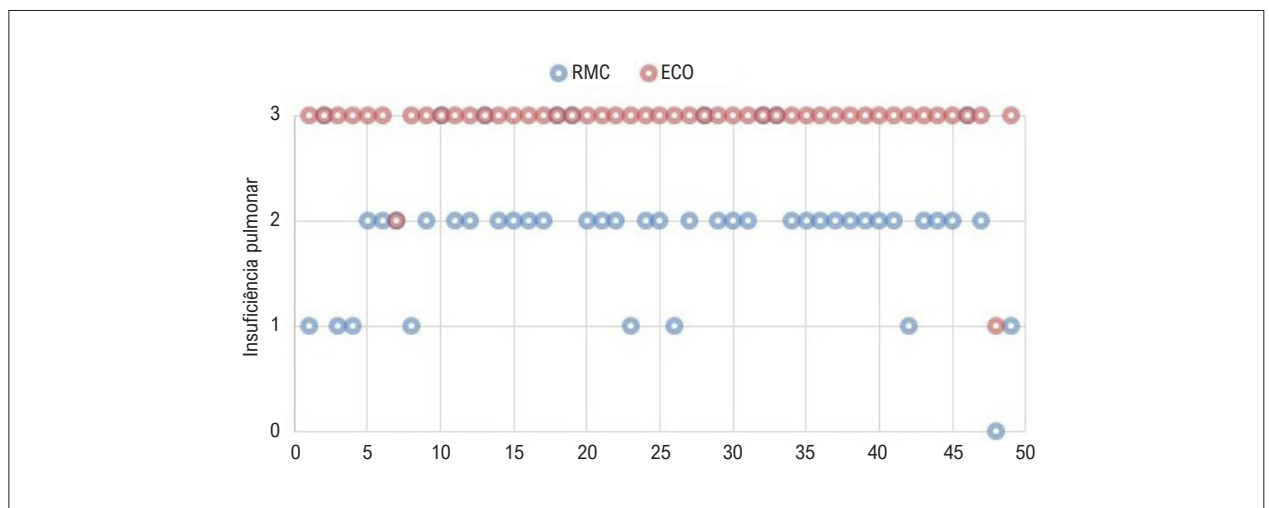


Figura 3 – Gráfico comparando a classificação da insuficiência pulmonar pela RMC e ECO para cada paciente.

VD na infância. A tomada de decisão quanto ao tempo de se realizar uma nova intervenção cirúrgica nesses casos é desafiadora. Os critérios clínicos, eletrocardiográficos, além de achados de exames de imagens, tais como ECO e RMC, são utilizados para ajudar nessa decisão, buscando determinar o melhor momento para o tratamento cirúrgico.

O ECO 2D é o método de imagem mais utilizado para monitorar a evolução desses pacientes e orientar, na maioria das vezes, a tomada de decisão. Dadas as dificuldades em se realizar a avaliação do VD por ECO 2D com parâmetros objetivos, a avaliação qualitativa (visual, ou *eyeball*) das dimensões e da função do VD é ainda muito utilizada. No entanto, a acurácia dessa avaliação é questionável e ainda fomenta mais estudos. Nosso estudo objetivou avaliar a acurácia do ECO 2D, realizado na rotina ambulatorial, em quantificar as dimensões e a função do VD e o grau de IP. Escolhemos pacientes com CC com risco de desenvolverem dilatação e disfunção do VD, bem como IP.

Observamos certa concordância, embora fraca, entre ECO e RMC, para a classificação das dimensões do VD. Esse resultado é similar ao encontrado por Lai et al.,⁴ quando aplicaram as recomendações para avaliação do VD utilizando ECO 2D em pacientes com parâmetros normais, em pacientes com defeitos do septo atrial e em pacientes que se submeteram ao tratamento cirúrgico da tetralogia de Fallot. Em seu artigo, os autores sugerem que a imprecisão relacionada ao ECO 2D é inerente à aplicação das medidas lineares ou das áreas em uma câmara de geometria complexa. Puchalski et al.,¹⁸ em um estudo com um delineamento similar ao nosso, obtiveram resultados similares e enfatizaram que a elevada variabilidade entre observadores é uma fonte potencial de discordância entre ECO e RMC. Sugere-se que a adição de medidas objetivas às medidas subjetivas aumentaria a concordância entre os métodos.^{7,19} Nesse sentido, Greutmann et al.²⁰ observaram, em uma população adulta, que a medida linear com melhor correlação com o volume diastólico do VD foi a área do VD em um corte apical de quatro câmaras. A partir dessa medida, Alghandi et al.²¹ conseguiram discriminar pacientes com VDFVDi > 170 mL/m². Estudos mais recentes têm investigado o uso da ecocardiografia tridimensional (3D ECO) para avaliar o VD e, mesmo assim, geralmente observa-se subestimação das medidas das dimensões do VD,^{7,22-24} é explicada por sua incompleta visualização, especialmente em casos de dilatação acentuada do VD, quando o ápice cardíaco está deslocado e tem difícil acesso no exame ecocardiográfico. Em nosso estudo, apesar de termos analisado uma população jovem, 86% dos pacientes apresentaram dilatação moderada ou grave do VD. Tal fato pode explicar a falta de acurácia, se considerarmos que quanto maior o VD, maiores são as dificuldades em avaliá-lo. Contudo, em nosso estudo, o ECO 2D foi capaz de detectar 96% dos casos de dilatação moderada e/ou grave, o que justificaria o rastreamento de pacientes que necessitaria ser submetido a um exame de RMC. Em relação à função sistólica do VD, nossos resultados estão de acordo com aqueles apresentados por Puchalski,¹⁸ que demonstrou um baixo grau de concordância entre ECO 2D e RMC. No entanto, o grau de discordância entre as classes de estratificação foi de apenas um grau em 86% dos casos, e essa diferença ocorreu principalmente na zona entre disfunção leve e função normal. Vários métodos

ecocardiográficos têm sido usados para avaliar a função do VD, incluindo TAPSE, FAC, DTP, entre outros. Apesar de alguns serem reproduzíveis, nenhum mostrou uma forte correlação com a FE do VE na população pediátrica, especialmente em pacientes com DCC.^{3,7-10,25-27} Métodos que utilizam medidas unidimensionais, tais como TAPSE, ou medidas bidimensionais tais como a fração de variação da área do VD, não levam em consideração a complexa geometria do VD. Esses dois métodos não consideram, por exemplo, a via de saída do VD, comumente comprometida em pacientes submetidos à cirurgia de correção da tetralogia de Fallot.²¹ Ainda, outros fatores influenciam essas medidas, tais como pericardiectomia, pré-carga, ângulo do feixe de ultrassom, qualidade da janela acústica, função do VE, entre outros. No estudo de Mercer-Rosa et al.¹⁶ TAPSE não se correlacionou com a FE do VD por RMC ou com o pico de VO₂. Os mesmos autores, em 2012, observaram uma fraca correlação entre Doppler tecidual da parede livre do VD e a FE do VD por RMC, e a ausência de correlação entre o índice de Tei e a FE do VD por RMC em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para tetralogia de Fallot.⁵ Em um estudo de Leong et al.²⁸ com uma população adulta com insuficiência cardíaca, a avaliação da função do VD pelo ECO com *speckle tracking* apresentou a correlação mais forte ($r = 0.77$) com a FE do VD na RMC, em comparação a outras técnicas como TAPSE, FAC e DTP. No entanto, deve-se considerar que essa população geralmente não se apresenta com dilatação grave do VD. A ECO 3D talvez seja o método que melhor se correlacione com a RMC,²⁹ embora esteja longe de se tornar tão disponível como a ECO 2D, principalmente na população jovem.³⁰ Na prática, muitos serviços optam pela avaliação qualitativa (*eyeball*) da função do VD, combinada com alguns outros índices mencionados anteriormente para corroborar a impressão final. Assim, a avaliação da função do VD por ECO 2D torna-se um método dependente do examinador e sujeito a diferentes interpretações.

Em relação ao grau de IP, não encontramos concordância entre ECO e RMC. Em 38 pacientes (75% da amostra), a IP foi classificada como acentuada pelo ECO, mas como moderada ou leve pela RMC. Em outras palavras, ECO superestimou o grau de IP na maioria dos casos, resultado similar ao observado por Mercer-Rosa et al.⁵ Em seu estudo,⁵ muitos pacientes com IP leve pela RMC foram classificados como IP moderada ou acentuada pela ECO, utilizando a razão IVTdiastólica/IVT sistólica no tronco pulmonar. Renella et al.,³¹ observaram que o ECO apresentou elevada sensibilidade em identificar casos de IP grave em diferentes métodos utilizados, e recomendaram a avaliação de curvas Doppler nos ramos pulmonares, em vez do tronco pulmonar, a fim de aumentar a especificidade do método. Na prática, a literatura tem mostrado que o ECO é capaz de discriminar casos de IP leve dos casos moderados a grave, o que é corroborado por nossos resultados.

A disfunção do VE tem sido descrita em pacientes submetidos a reparo de doenças do VD e associada a eventos adversos maiores.³²⁻³⁷ Assim, a avaliação do VE não pode ser negligenciada. Em nossa amostra, a ECO 2D mostrou função normal do VE em todos os pacientes, enquanto a RMC identificou disfunção em 31% dos casos, o que mostra limitações do 2D ECO em avaliar a função ventricular esquerda nessa situação. Dos pacientes com disfunção

ventricular esquerda. Os pacientes com disfunção do VE, 62% também apresentaram algum grau de disfunção do VD, o que pode estar relacionado com interdependência ventricular.^{38,39} A nosso ver, a avaliação da função do VE em casos de dilatação ou disfunção do VD é mais difícil para o ECO devido ao movimento paradoxal do septo interventricular e deslocamento do VE por um VD dilatado ou disfuncional, o que torna sua visibilidade mais difícil.

Limitações do estudo

Esse foi um estudo retrospectivo, unicêntrico, com um número limitado de pacientes. A possibilidade de viés de inclusão deve ser considerada, uma vez que a decisão de submeter o paciente à RMC é geralmente feita após análise dos achados ecocardiográficos. A análise dos resultados do ECO foi feita com base nos laudos somente, sem revisão das imagens. Considerando que os exames de ECO foram realizados por cinco ecocardiografistas diferentes, existe a possibilidade de discordâncias entre observadores e intraobservador. Ainda, o intervalo de tempo entre o ECO e a RMC foi relativamente grande. Apesar de nenhum procedimento cirúrgico ou percutâneo tenha sido realizado entre o ECO e a RMC, o ideal seria que os exames tivessem sido realizados dentro de 24 horas entre eles. O uso do escore-Z das medidas ventriculares obtidas por RMC não é uma abordagem comum na literatura, e o intervalo de classificação, bem como o impacto clínico dessas medidas, precisam ser mais bem avaliados em estudos futuros.

Conclusões

Em nossa prática e, considerando as limitações do estudo, o 2D ECO mostrou uma baixa concordância com a RMC quanto às dimensões e função sistólica do VD, bem como ao grau da IP. Em geral, o ECO subestimou as dimensões do VD e superestimou a função do VD e o grau de IP. Acreditamos

que a incorporação de parâmetros ecocardiográficos mais objetivos seja necessária para uma melhor concordância com a RMC. No entanto, o impacto real dessa análise em relação à tomada de decisão clínica ainda é incerto.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cabral MB, Kozak MF, Afiune JY. Obtenção de dados: Cabral MB, Kozak MF. Análise e interpretação dos dados: Cabral MB, Kozak MF, Afiune JY. Análise estatística: Kozak MF. Redação do manuscrito: Kozak MF, Afiune JY. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kozak MF, Afiune JY.

Potenciais conflitos 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 estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal sob o número de protocolo 4.207.712. 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. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):9.
2. Sachdeva R, Valente AM, Armstrong AK, Cook SC, Han BK, Lopez L. ACC/AHA/ASE/HRS/ISACHD/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2020 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging During the Follow-Up Care of Patients With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee and Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):657-703.
3. Di Lorenzo MP, Bhatt SM, Mercer-Rosa L. How best to assess right ventricular function by Echocardiography. *Cardiol Young*. 2015;25(8):1473-81.
4. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by Echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(7):691-8.
5. Mercer-Rosa L, Yang W, Kutty S, Rychik J, Fogel M, Goldmuntz E. Quantifying Pulmonary Regurgitation and Right Ventricular Function in Surgically Repaired Tetralogy of Fallot. A Comparative Analysis of Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5): 637-43.
6. Mercer-Rosa L, Parnell A, Forfia PR, Yang W, Goldmuntz E, Kawut SM. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion in the Assessment of Right Ventricular Function in Children and Adolescents after Repair of Tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1322-9.
7. Portnoy SG, Rudski LG. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: a 2014 perspective. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(4):21.
8. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B et al. Systolic right ventricular function in pediatric and adolescent patients with tetralogy of Fallot: Echocardiography versus magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):45-52.
9. Koestenberger M, Nagel B, Avian A, Ravekes W, Sorantin E, Cvirn G et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and Magnetic Resonance Imaging data. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(3):250-8.

10. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fandl A et al. Tricuspid annular peak systolic velocity (S') in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart diseases, and in those with repaired tetralogy of Fallot: EOCardiography and MRI data. *J Am Soc EOCardiogr*. 2012;25(10):1041-9.
11. Wald RM, Valente AM, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, Assenza GE, Schreier J et al. Cardiac magnetic resonance markers of progressive RV dilation and dysfunction after tetralogy of Fallot repair. *Heart*. 2015;101(21):1724-30.
12. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK et al. Recommendations for Quantification Methods during the Performance of a Pediatric EOCardiogram. *J Am Soc EOCardiogr*. 2010;23(5):465-95.
13. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an EOCardiographic study. *J Am Soc EOCardiogr* 2008;21(8):922-34. doi: 10.1016/j.ECO.2008.02.006.
14. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A et al. Right Ventricular Function in Infants, Children and Adolescents: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 640 Healthy Patients and Calculation of z Score Values. *J Am Soc EOCardiogr*. 2009 Jun;22(6):715-9.
15. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Cvirn G et al. Reference values of tricuspid annular peak systolic velocity in healthy pediatric patients, calculation of z score, and comparison to tricuspid annular plane systolic excursion. *Am J Cardiol*. 2012;109(1):116-21.
16. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:17-29.
17. Valsangiacomo-Buechel ER, Kaiser T, Jackson C, Schmitz A, Kellenberger CJ. Normal right and left ventricular volumes and myocardial mass in children measured by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;11(1):19.
18. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, Minich LA, Mart C, Tani LY. Assessment of right ventricular size and function: ECO versus magnetic resonance imaging. *Congenit Heart Dis*. 2007;2(1):27-31.
19. Ling LF, Obuchowski NA, Rodriguez L, Popovic Z, Kwon D, Marwick TH. Accuracy and interobserver concordance of EOCardiographic assessment of right ventricular size and systolic function: a quality control exercise. *J Am Soc EOCardiogr*. 2012;25(7):709-13.
20. Greutmann M, Tobler D, Biaggi P, Mah ML, Crean A, Oechslin EN et al. EOCardiography for assessment of right ventricular volumes revisited: A cardiac magnetic resonance comparison study in adults with repaired tetralogy of Fallot. *J Am Soc EOCardiogr*. 2010;23(9):905-11.
21. Alghamdi MH, Grosse-Wortmann L, Ahmad N, Mertens L, Friedberg MK. Can Simple EOCardiographic Measures Reduce the Number of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Studies to Diagnose Right Ventricular Enlargement in Congenital Heart Disease? *J Am Soc EOCardiogr*. 2012;25(5):518-23.
22. Dragulescu A, Grosse-Wortmann L, Fackoury C, Mertens L. EOCardiographic assessment of right ventricular volumes: A comparison of different techniques in children after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2012;13(7):596-604.
23. Crean AM, Maredia N, Ballard G, Menezes R, Wharton G, Forster J. 3D ECO systematically underestimates right ventricular volumes compared to cardiovascular magnetic resonance in adult congenital heart disease patients with moderate or severe RV dilatation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13(1):78.
24. Knight DS, Grasso AE, Quail MA, Muthurangu V, Taylor AM, Toumpanakis C et al. Accuracy and reproducibility of right ventricular quantification in patients with pressure and volume overload using single-beat three-dimensional EOCardiography. *J Am Soc EOCardiogr*. 2015;28(3):363-74.
25. Bonnemains L, Stos B, Vaugrenard T, Marie PY, Odille F, Boudjemline Y. EOCardiographic right ventricle longitudinal contraction indices cannot predict ejection fraction in post-operative Fallot children. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2012;13(3):235-42.
26. Koca B, Öztunç F, GülerEroglu Ayse, Gökalp S, Dursun M, Yilmaz R. Evaluation of right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot using the myocardial performance index and isovolumic acceleration: a comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Cardiol Young*. 2014;24(3):422-9.
27. Kutty S, Zhou J, Gauvreau K, Trincado C, Powell AJ, Geva T. Regional dysfunction of the right ventricular outflow tract reduces the accuracy of Doppler tissue imaging assessment of global right ventricular systolic function in patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Am Soc EOCardiogr*. 2011;24(6):637-43.
28. Leong DP, Grover S, Molaei P, Chakrabarty A, Shirazi M, Cheng YH et al. Nonvolumetric EOCardiographic indices of right ventricular systolic function: validation with cardiovascular magnetic resonance and relationship with functional capacity. *EOCardiography*. 2012;29(4):455-63. Doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01594.x
29. Hamilton-Craig CR, Stedman K, Maxwell R, Anderson B, Stanton T, Chan J, Yamada A, Scalia GM, Burstow DJ. Accuracy of quantitative EOCardiographic measures of right ventricular function as compared to cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;12:38-44.
30. Renella P, Marx GR, Zhou J, Gauvreau K, Geva T. Feasibility and reproducibility of three-dimensional EOCardiographic assessment of right ventricular size and function in pediatric patients. *J Am Soc EOCardiogr*. 2014;27(8):903-10.
31. Renella P, Aboulhosn J, Lohan DG, Jonnala P, Finn JP, Satou GM et al. Two-dimensional and Doppler EOCardiography reliably predict severe pulmonary regurgitation as quantified by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc EOCardiogr*. 2010;23(8):880-6.
32. Ait Ali L, Trocchio G, Crepaz R, Stuefer J, Stagnaro N, Siciliano V, Molinaro S, Sicari R, Festa P. Left ventricular dysfunction in repaired tetralogy of Fallot: incidence and impact on atrial arrhythmias at long term-follow up. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(9):1441-9.
33. Li Y, Xie M, Wang X, Lu Q, Zhang L, Ren P. Impaired right and left ventricular function in asymptomatic children with repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking EOCardiography study. *EOCardiography*. 2015;32(1):135-43.
34. Roche SL, Grosse-Wortmann L, Friedberg MK, Redington AN, Stephens D, Kantor PF. Exercise EOCardiography demonstrates biventricular systolic dysfunction and reveals decreased left ventricular contractile reserve in children after tetralogy of Fallot repair. *J Am Soc EOCardiogr*. 2015;28(3):294-301.
35. Geva T, Mulder B, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, Wald RM, Hickey K et al. Preoperative predictors of death and sustained ventricular tachycardia after pulmonary valve replacement in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Circulation*. 2018;138(19):2106-15.
36. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1068-74.
37. Tretter JT, Redington AN. The Forgotten Ventricle? The Left Ventricle in Right-Sided Congenital Heart Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3):e007410.
38. Penny DJ, Redington AN. Function of the Left and Right Ventricles and the Interactions Between Them. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8 Suppl 1):S112-8.
39. Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation*. 2014 Mar 4;129(9):1033-44.



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

O Desafio da Ecocardiografia na Avaliação Acurada do Ventrículo Direito e Insuficiência Pulmonar

The Challenge of Echocardiography in the Accurate Assessment of the Right Ventricle and Pulmonary Insufficiency

Claudia R. Pinheiro de Castro Grau^{1,2,3} 

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

Grupo Fleury,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital São Luiz Itaim, Rede Dor,³ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Podemos Acreditar no Ecocardiograma de Rotina para Avaliar o Ventrículo Direito e a Insuficiência Pulmonar? Um Estudo Comparativo com Ressonância Magnética Cardíaca

O reconhecimento atual da importância do papel do ventrículo direito (VD) na evolução e prognóstico de várias condições cardiovasculares é indiscutível e a avaliação adequada da sua dimensão e função tem impacto direto no manejo clínico.

A insuficiência pulmonar (IP) é comum após a correção da tetralogia de Fallot (POTF) e após a abordagem de cardiopatias congênitas com obstrução pulmonar, sendo um importante determinante na evolução devido às suas consequências, causando dilatação e disfunção do VD, intolerância ao exercício, maior risco de arritmias e morte súbita.¹

Os métodos de multimodalidade de imagem são os pilares para a avaliação destes pacientes, sendo incontestável a relevância da ressonância nuclear magnética (RNM) na quantificação da IP e avaliação do VD, enfatizando suas limitações relacionadas à acessibilidade, custo e necessidade de sedação, principalmente nas crianças.² A contribuição da ecocardiografia na prática clínica é inegável, apesar das dificuldades para quantificação da IP e a avaliação do VD, considerados grandes desafios que tem incentivado um número crescente de estudos.^{3,4}

Estudos para validação da quantificação da IP pelo ecocardiograma (2D) demonstram tendência a superestimar o valor quando comparado à RNM.⁵ A maior eficácia para quantificação pelo 2D é determinada pela análise conjunta de diversos índices estabelecidos na literatura.⁶ Mercer-Rosa et al.,⁵ evidenciaram correlação moderada entre a relação da integral tempo-velocidade do fluxo pulmonar na diástole e sístole e a fração regurgitante pela RNM, estabelecendo um valor de corte para estratificar o grau importante sugerindo a incorporação deste índice aos demais parâmetros para maior eficácia.

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas; Função Ventricular Direita; Insuficiência da Valva Pulmonar; Ressonância Nuclear Magnética; Tetralogia de Fallot/cirurgia.

Correspondência: Claudia R. Pinheiro de Castro Grau •

Avenida Jandira, 550, apt. 152. CEP 04080-003, Indianópolis, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: claudiacastrograu@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210744>

Em relação à avaliação da dimensão do VD, a literatura mostra fraca concordância entre as medidas lineares avaliadas pelo 2D e a RNM, com tendência do 2D a subestimar.⁷ Entretanto, dada a geometria complexa do VD que impede a visualização em um único plano, é notório que a medida linear isolada compromete a avaliação. A inclusão da planimetria da área diastólica final, associada as medidas bidimensionais nos planos apical de quatro câmaras e paraesternal eixo curto para avaliação da via de saída contribuem com a precisão. Nos estudos realizados por ambos os autores, Shiran et al.,⁸ e Alghamdi et al.,³ em adultos com hipertensão pulmonar e crianças portadoras de cardiopatia congênita foi possível estimar os volumes por meio da medida da área diastólica indexada no 2D com boa correlação.

A ecocardiografia tridimensional (3D) tem contribuído para avaliação volumétrica e funcional, possibilita a análise de todos os segmentos com ausência de contraindicação, mas requer equipamento específico não disponível em todos os serviços. Há significativa correlação entre o 3D e a RNM e certa tendência do 3D a subestimar os volumes quando há dilatação acentuada.⁹ Os valores de referência em crianças e adultos estão disponíveis na literatura.^{10,11}

A avaliação da função sistólica do VD é baseada sempre na abordagem integrada da análise qualitativa com parâmetros quantitativos que refletem a função global, variação fracional da área (FAC) e longitudinal, medida da excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE) e velocidade sistólica pelo Doppler tecidual.¹¹ A interpretação do valor do TAPSE como medida isolada nas cardiopatias congênitas deve ser cautelosa, pois reflete apenas o encurtamento longitudinal e sofre a influência da pericardiotomia,¹² enquanto o valor do FAC, índice de avaliação global apresenta boa correlação com a fração de ejeção, apesar das dificuldades inerentes ao delineamento da cavidade ventricular.⁸

A avaliação do *strain* longitudinal de pico sistólico tem possibilitado maior acurácia na análise funcional do VD, com a peculiaridade de possibilitar a detecção precoce da disfunção e preceder a redução da fração de ejeção.¹³ No POTF a incorporação do *strain* aos demais parâmetros convencionais de avaliação funcional tem contribuído com a acurácia, sendo um avanço no desafio da ecocardiografia para avaliação do VD.¹⁻¹⁴

No artigo¹⁵ os autores evidenciaram baixa concordância entre o 2D e a RNM na avaliação da dimensão e função do

VD, além do grau de IP e notaram que o 2D subestimou a dimensão e superestimou a função e grau de IP. Importante salientar que no estudo a medida da área e da via de saída no plano eixo curto não foram abordadas, o que pode ter colaborado para o valor subestimado pelo 2D. Entretanto, um achado importante foi a triagem da maioria dos casos com dilatação moderada a importante, apontando a relevância na prática clínica do 2D no seguimento e na indicação precisa da RNM. No que diz respeito ao valor superestimado da

função pelo 2D, poderíamos especular que a não inclusão do *strain* bidimensional que possibilita a detecção precoce da disfunção, previamente a redução da fração de ejeção possa ter corroborado o resultado.

Neste contexto vale ressaltar que a atitude clínica para a tomada de decisão depende da abordagem integrada entre os dados clínicos e os diferentes métodos de imagem, que são complementares, buscando desse modo a melhor perspectiva para o paciente.

Referências

1. Larios G, Yim D, Dragulescu A, Mertens L, Grosse-Wortmann L, Friedberg MK. Right ventricular function in patients with pulmonary regurgitation with versus without tetralogy of Fallot. *Am Heart J*. 2019;213:8-17. doi:10.1016/j.ahj.2019.03.012
2. Valente AM, Cook S, Festa P, Ko HH, Krishnamurthy R, Taylor AM, et al. Multimodality imaging guidelines for patients with repaired tetralogy of fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(2):111-41.
3. Alghamdi MH, Grosse-Wortmann L, Ahmad N, Mertens L, Friedberg MK. Can simple echocardiographic measures reduce the number of cardiac magnetic resonance imaging studies to diagnose right ventricular enlargement in congenital heart disease? *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(5):518-23.
4. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1463-82.
5. Mercer-Rosa L, Yang W, Kutty S, Rychik J, Fogel M, Goldmuntz E. Quantifying pulmonary regurgitation and right ventricular function in surgically repaired tetralogy of Fallot: a comparative analysis of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):637-43.
6. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.
7. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(7):691-8.
8. Shiran H, Zamanian RT, McConnell MV, Liang DH, Dash R, Heidary S, et al. Relationship between echocardiographic and magnetic resonance derived measures of right ventricular size and function in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(4):405-12.
9. Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J, et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):116-26.
10. Laser KT, Karabiyik A, Körperich H, Horst JP, Barth P, Kececioğlu D, et al. Validation and Reference Values for Three-Dimensional Echocardiographic Right Ventricular Volumetry in Children: A Multicenter Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(9):1050-63.
11. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
12. Mercer-Rosa L, Parnell A, Forfia PR, Yang W, Goldmuntz E, Kawut SM. Tricuspid annular plane systolic excursion in the assessment of right ventricular function in children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1322-9.
13. Scherptong RW, Mollema SA, Blom NA, Kroft LJ, de Roos A, Vliegen HW, et al. Right ventricular peak systolic longitudinal strain is a sensitive marker for right ventricular deterioration in adult patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25(7):669-76.
14. DiLorenzo MP, Elci OU, Wang Y, Banerjee A, Sato T, Ky B, et al. Longitudinal Changes in Right Ventricular Function in Tetralogy of Fallot in the Initial Years after Surgical Repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(7):816-21.
15. Cabral MB, Kozak MF, Afiune JY. Can we Trust in Routine Echocardiography to Assess the Right Ventricle and Pulmonary Insufficiency? A Comparative Study with Cardiac Magnetic Resonance. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):690-698.



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

Desempenho Individual e Combinado de Indicadores de Obesidade Geral e Central para Estimar Risco Coronariano em Participantes do ELSA-Brasil

Individual and Combined Performance of Indicators of Overall and Central Obesity to Estimate Coronary Risk in ELSA-Brasil Participants

Rogério Tosta de Almeida,^{1,2} Sheila Maria Alvim Matos,² Estela M. L. Aquino²

Universidade Estadual de Feira de Santana - Departamento de Saúde,¹ Feira de Santana, BA – Brasil

Universidade Federal da Bahia - Instituto de Saúde Coletiva,² Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Indicadores antropométricos são utilizados na prática clínica e em estudos epidemiológicos para rastreamento de fatores de risco à saúde.

Objetivo: Avaliar o poder discriminatório individual do Índice de Adiposidade Corporal (IAC), do Índice de Massa Corporal (IMC), da Circunferência da Cintura (CC) e da Razão Cintura-Quadril (RCQ) para identificar risco coronariano e investigar se a combinação de indicadores antropométricos de obesidade geral e central melhora a capacidade preditiva em adultos.

Métodos: Avaliou-se 15 092 participantes (54,4% mulheres) com idades entre 35-74 anos na linha de base do ELSA-Brasil. Indivíduos em risco coronariano foram identificados pelo Escore de Risco de Framingham, e divididos em risco muito alto (RMA20%) e risco alto (RA10%). Medidas de acurácia diagnóstica e áreas sob curvas ROC (AUC) foram analisadas. Associações foram testadas por regressão de Poisson com variância robusta, conforme sexo e idade. Foi adotada significância estatística de 5%.

Resultados: A RCQ apresentou melhor poder discriminatório para RMA20% em todos os grupos, com maior capacidade preditiva nas mulheres (AUC: 0,802; IC_{95%}: 0,748-0,856 vs 0,657; IC_{95%}: 0,630-0,683 nas faixas etárias 35-59 anos e AUC: 0,668; IC_{95%}: 0,621-0,715 vs 0,611; IC_{95%}: 0,587-0,635 nas faixas etárias 60-74 anos). As combinações IAC+RCQ e IMC+RCQ apresentaram melhor poder preditivo em homens e mulheres, respectivamente. Combinações entre indicadores de obesidade geral e central estiveram mais fortemente associadas com RMA20% e RA10% em todos os estratos.

Conclusões: Indicadores combinados tiveram melhor capacidade preditiva do que um indicador isoladamente, sendo IAC+RCQ e IMC+RCQ melhores estimadores de risco coronariano em homens e mulheres, respectivamente. RCQ teve melhor desempenho individual.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Antropometria; Obesidade; Fatores de Risco; Epidemiologia; Adiposidade; Índice de Massa Corporal; Circunferência da Cintura.

Abstract

Background: Anthropometric indicators have been used in clinical practice and epidemiological studies for screening of health risk factors.

Objectives: To evaluate the individual discriminatory power of body adiposity index (BAI), body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist-hip-ratio (WHR) to identify individuals at risk for coronary heart disease and to evaluate whether combinations of anthropometric indicators of overall obesity with indicators of central obesity improve predictive ability in adults.

Methods: A total of 15,092 participants (54.4% women) aged 35-74 years were assessed at baseline of the ELSA-Brasil study. Individuals at risk for coronary heart disease were identified using the Framingham risk score and divided into very-high risk (VHR 20%) and high risk (HR10%). Measures of diagnostic accuracy and area under the ROC curves (AUC) were analyzed. Associations were tested using Poisson regression analysis with robust variance, according to age and sex. Statistical significance was set at 5%.

Correspondência: Rogério Tosta Almeida •

Universidade Estadual de Feira de Santana – Saúde - Av. Transnordestina, S/N. CEP 44036-900, Campus Universitário, Módulo 6, Feira de Santana, BA – Brasil
E-mail: rogeriosta@yahoo.com.br

Artigo recebido em 22/04/2020, revisado em 08/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200360>

Results: WHR showed the highest discriminatory power for VHR20% in all groups, with higher predictive ability in women (AUC: 0.802; 95%CI: 0.748-0.856 vs 0.657; 95%CI: 0.630-0.683 in the age range of 35-59 years, and AUC: 0.668; 95%CI: 0.621-0.715 vs 0.611; 95%CI: 0.587-0.635 in the age range of 60-74 years). BAI + WHR and BMI + WHR had the highest predictive power in men and women, respectively. Combinations of indicators of overall obesity with indicators of central obesity were more strongly associated with VHR20% and HR10% in all subgroups.

Conclusion: Combined indicators had greater predictive ability than indicators taken individually. BAI + WHR and BMI + WHR were the best estimators of coronary risk in men and women, respectively, and WHR had the best individual performance.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Anthropometry; Obesity; Risk Factors; Epidemiology; Adiposity; Body Mass Index; Waist Circumference.

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

Introdução

A utilização de indicadores antropométricos de obesidade tem sido reconhecida como uma boa estratégia de rastreamento de fatores de risco à saúde, sendo muito empregada na prática clínica e em estudos epidemiológicos.¹⁻³

O Índice de Massa Corporal (IMC), proposto por Lambert Adolphe Jaques Quetelet em 1832,⁴ é uma das estratégias mais divulgadas para medir indiretamente obesidade em populações. Apesar de ser bastante usado em estudos sobre doenças cardiovasculares,^{3,5} o IMC parece não ser capaz de descrever a ampla variação que ocorre na composição corporal de indivíduos.³

Nos últimos anos, novos indicadores têm sido propostos como medidas indiretas mais precisas de obesidade. Em 2011, Bergman et al.,⁶ sugeriram que o Índice de Adiposidade Corporal (IAC) era melhor indicador de gordura corporal do que o IMC. No entanto, a acurácia do IAC para medir adiposidade tem variado conforme a população estudada⁷⁻⁹ e os resultados do seu desempenho como estratégia de rastreamento de fatores de risco cardiometabólicos ainda são controversos.¹⁰⁻¹⁶ Os indicadores de distribuição da gordura corporal, como a Circunferência da Cintura (CC), a Razão Cintura-Quadril (RCQ), a Razão Cintura-Estatura (RCEst) e o Índice de Conicidade (índice C) têm demonstrado bons desempenhos como preditores de risco à saúde.^{1,2,17} Estudo recente com participantes do ELSA-Brasil demonstrou associação positiva entre CC e RCQ com espessura da camada íntima-média da parede da carótida.¹⁷ Ademais, o uso desses indicadores tem sido consolidado em estudos epidemiológicos, e não requer cálculos matemáticos complexos, como o índice C, por exemplo, o que justifica a opção em testá-los.

É controverso se os indicadores antropométricos de obesidade geral e os de obesidade central têm maior capacidade preditiva e utilidade para identificar fatores de risco cardiometabólicos em grandes populações.¹⁸⁻²² Além disso, enquanto alguns estudos indicam que o uso combinado de indicadores pode melhorar sua capacidade preditiva de desfechos adversos à saúde,^{18,23-25} outros concluem o contrário.^{19,26} Na população adulta brasileira, são escassos estudos sobre o desempenho combinado de indicadores de obesidade geral e central para rastrear desfechos adversos à saúde.

Assim, os objetivos deste estudo foram: 1) avaliar o poder discriminatório individual do IAC, do IMC, da CC e da RCQ para avaliar risco coronariano e, 2) investigar se a combinação

de indicadores antropométricos de obesidade geral (IMC e IAC) com indicadores de obesidade central (CC e RCQ) melhora a capacidade preditiva de risco coronariano em uma grande amostra de adultos brasileiros.

Métodos

Fonte de dados e população do estudo

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) avaliou, na linha de base (2008-2010), 15 105 servidores de instituições de ensino e pesquisa de seis cidades brasileiras (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória), com idades entre 35-74 anos. Destes, nove participantes não tinham informações completas das variáveis analisadas e quatro foram excluídos por relatarem uso de prótese de silicone no quadril. Assim, o presente estudo avaliou 15 092 participantes. Os detalhes metodológicos sobre o ELSA-Brasil foram publicados por Aquino et al.²⁷

Dados demográficos, antropométricos e clínicos

Os dados demográficos, antropométricos e clínicos foram coletados por meio de entrevistas ou medidas, realizadas por uma equipe devidamente treinada e supervisionada por profissionais qualificados. Idade, sexo, tabagismo e história prévia de diabetes foram coletados por meio de questionários padronizados. As medidas antropométricas foram obtidas após jejum noturno de 8h-12h, com os participantes sem sapatos e de pé, vestidos com uniforme padronizado, fornecido pelo ELSA-Brasil. Um protocolo padrão, desenvolvido pelo estudo, com base nas recomendações da *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK),²⁸ orientou as aferições.

O peso foi aferido com uma balança calibrada (Toledo 2096PP), aproximando-se para 0,1 kg mais próximo. A estatura foi medida com um estadiômetro (Seca-SE-216), e a CC e a circunferência do quadril (CQ) por uma trena antropométrica inelástica de 200cm (CESCORF), considerando o 0,1 cm mais próximo. A CC foi tomada no ponto médio entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca, e a CQ na protusão máxima dos músculos glúteos (quadril). As medidas foram tomadas em triplicata e a média considerada para análise.

As amostras de sangue para dosagem de glicemia e de colesterol total e frações foram coletadas em tubos secos, após 12 horas de jejum noturno, nos próprios centros de investigação. A glicemia foi medida com método da hexoquinase (enzimático) e o colesterol com o método do

colesterol oxidase (enzimático colorimétrico), ambos com equipamento calibrado e padronizado (Siemens ADVIA 1200). Para a garantia da qualidade e a padronização dos resultados, todas as amostras foram enviadas para processamento e análise em um laboratório central do ELSA-Brasil.

Foram feitas três medidas da pressão arterial com intervalo de um minuto após cinco minutos de repouso, utilizando-se aparelho automático de pressão arterial (OMRON - modelo HEM-705 CP), com os participantes sentados em ambiente silencioso com temperatura controlada (20°C - 24°C), em jejum e de bexiga vazia, seguindo protocolo padronizado desenvolvido pelo estudo. A média das duas últimas aferições foi considerada para análise.

Indicadores antropométricos

Os indicadores antropométricos de obesidade geral testados foram: o IMC (Kg/m²) obtido dividindo-se o peso (Kg) pela estatura (m) ao quadrado e o IAC, calculado pela seguinte equação: $IAC = [(circunferência\ do\ quadril\ em\ cm / estatura\ em\ metros)^2 - 18]^6$. A obesidade central foi aferida por meio da medida de CC (cm) e da RCQ, calculada pela divisão da CC (cm) pela CQ (cm).

Risco cardiovascular

O risco cardiovascular foi estimado pelo Escore de Risco de Framingham (ERF), e incluiu idade, Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL)-colesterol, tabagismo e diabetes para seu cálculo.²⁹

A presença de diabetes foi definida como: história prévia de diagnóstico médico da doença, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, ou teste de tolerância oral à glicose 2h pós sobrecarga ≥ 200 mg/dL, ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$.

Foram considerados fumantes aqueles que relataram o fumo atual de cigarros na entrevista.

O risco cardiovascular aumentado foi classificado em: risco muito aumentado (RMA), se o indivíduo apresentasse um risco maior que 20% de desenvolvimento de Doença Arterial Coronariana (DAC) em 10 anos (RMA20%); ou risco aumentado (RA) se o indivíduo apresentasse um risco entre 10 e 20% de desenvolvimento de DAC em 10 anos (RA10%).

Análise estatística

As medidas de tendência central e dispersão foram utilizadas para análises iniciais da distribuição dos participantes. A normalidade dos dados foi avaliada descritivamente, por análise gráfica (histograma e P-Plot) e teste de Shapiro Wilk. Analisou-se a homogeneidade da variância pelo teste F. Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão e testadas com o teste *t student* não pareado. Aquelas com distribuição não normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil e avaliadas com o teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram testadas com *chi-quadrado de Pearson* e expressas em frequências absolutas e relativas.

Na sequência, foram determinados os pontos de corte dos indicadores (IMC, IAC, RCQ e CC) para discriminar 20% a

mais de risco coronariano em 10 anos (RMA20%), por meio das curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), conforme sexo e faixa etária. Utilizou-se o maior valor do índice de Youden (sensibilidade + especificidade - 1) como critério para escolha do melhor ponto. As áreas sob as curvas ROC (AUCs), com os respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC95%), foram usadas para avaliar a capacidade preditiva individual e combinada dos indicadores. As AUCs foram comparadas pelo teste não paramétrico de Delong et al.,³⁰ sendo checadas as diferenças dos indicadores individuais e combinados entre os sexos e entre as faixas etárias. Ainda, foram comparadas as AUC da melhor combinação de indicadores com as AUC do melhor indicador individual em cada grupo.

A capacidade discriminatória foi testada individualmente e por combinações entre um indicador de obesidade geral com outro de obesidade central. Primeiramente, quatro combinações foram analisadas (IAC+CC, IMC+CC, IAC+RCQ e IMC+RCQ), pontuadas e agrupadas da seguinte forma: 0 = sem valores aumentados de ambos indicadores; 1 = valor aumentado apenas do indicador de obesidade geral; 2 = valor aumentado apenas do indicador de obesidade central; e 3 = valor aumentado de ambos. Por exemplo, na combinação IAC+CC, os grupos foram: "0 = IAC₀+CC₀"; "1 = IAC₁+CC₀"; "2 = IAC₀+CC₁"; e "3 = IAC₁+CC₁".

Em seguida, para avaliar a associação ajustada entre os indicadores de obesidade geral, de obesidade central e a combinação de ambos, novo reagrupamento em quatro categorias foi realizado, de nenhum indicador aumentado a pelo menos um indicador central e um geral juntos (isto é, 00, 01, 10, 11). Para isso, variáveis *dummies* foram criadas, sendo: 0 = participantes sem valores aumentados de nenhum dos indicadores analisados; 1 = aqueles que apresentaram, pelo menos, um indicador geral aumentado e nenhum central aumentado; 2 = participantes que apresentaram, pelo menos, um indicador central aumentado e nenhum geral; e 3 = as outras possíveis combinações entre, pelo menos, um indicador central e pelo menos um indicador geral aumentados.

As associações foram testadas por modelos de regressão de Poisson com variância robusta, observando-se as Razões de Prevalências (RP) e os IC95% entre as combinações dos indicadores e o RMA20%. Em função da frequência do RMA20% ser muito baixa nas mulheres mais jovens (0,8%), bem como, a quantidade de participantes em risco ser pequena em algumas combinações, realizou-se análise adicional para confirmação ou não das associações individuais e combinadas dos indicadores antropométricos com risco coronariano, sendo o desfecho o RCA10%.

O ajuste dos modelos foi verificada pela análise dos resíduos de Pearson.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software "STATA", versão 12.0.

Resultados

Foram investigados 6881 homens (28,5% com idade entre 60-74 anos) e 8211 mulheres (26,7% com idade entre 60-74 anos) da linha de base do ELSA-Brasil. As médias de colesterol total, PAS e PAD e as medianas de idade e HDL-colesterol

Artigo Original

foram mais altas nos participantes com idade entre 60-74 anos comparados com os mais jovens em ambos os sexos, com exceção da PAD e do colesterol total nos homens.

As prevalências de RMA20% nos homens foram de 6,3% e 40,6% e nas mulheres de 0,8% e 6,1%, nas faixas etárias 35-59 e 60-74 anos, respectivamente. Os homens apresentaram maiores frequências de obesidade central (CC_1 e RCQ_1) do que as mulheres, em ambas as faixas etárias, sendo mais frequentes na faixa etária de 60-74 anos em ambos os sexos. As diferenças entre os percentuais de participantes com obesidade geral variaram conforme o indicador observado (tabela 1).

Os valores dos melhores pontos de corte para cada indicador estimar RMA20% e estabelecer os agrupamentos estão listados na Tabela 2, onde “0” significa “normal” e “1” “aumentado”.

A RCQ foi, individualmente, o indicador antropométrico que melhor discriminou RMA20% em todos os grupos. A AUC da combinação IAC+RCQ foi maior nos homens e da combinação IMC+RCQ foi maior nas mulheres, de ambas as faixas etárias. O desempenho de todos indicadores individuais ou combinados foi melhor nas mulheres do que nos homens, com exceção do IAC_1 , que não apresentou diferença estatística. De forma similar, na comparação entre participantes de faixas etárias diferentes, somente o IAC_1 em ambos os sexos e o IMC₁ nos homens não apresentaram diferença estatística.

As análises combinadas apresentaram valores de sensibilidade maiores do que cada indicador individualmente, com exceção das combinações IAC+CC e IMC+CC nos homens mais idosos, que mostraram sensibilidade um pouco

menor que a RCQ. Os valores de sensibilidade de todas as combinações ficaram acima de 70%, atingindo valores acima de 90% nas mulheres na faixa etária de 35 -59 anos (Tabela 3).

A capacidade preditiva de dois indicadores juntos foi melhor do que quando avaliado um indicador isoladamente. Por exemplo, as AUCs do IMC₁ e da RCQ₁ nas mulheres da faixa etária 60-74 anos foram, respectivamente, 0,632 e 0,668, mas, a AUC da combinação IMC+RCQ foi de 0,710, tendo um aumento de, pelo menos, 0,042 ($0,042/0,668 = 6,3\%$). Os ganhos com as melhores combinações variaram entre 2,1% e 6,3% (Figura 1).

As combinações entre um indicador de obesidade geral e um de obesidade central ($IAC_1 + CC_1$, $IAC_1 + RCQ_1$, $IMC_1 + CC_1$ e $IMC_1 + RCQ_1$) estiveram associadas positivamente com RMA20% em homens e mulheres de ambas as faixas etárias, independente da presença de apenas um indicador, quer seja ele, indicador geral ou central. As razões de prevalências dessas combinações também foram maiores do que as demais em todos os grupos (Tabela 4).

Embora a prevalência de mulheres com RMA20% tenha sido baixa na idade entre 35-59 anos (menos de 1%), o número de mulheres tomadas como referências (sem risco) foi muito pequeno, o que explica os enormes intervalos de confiança apresentados. Além disso, em alguns estratos, a quantidade de participantes em risco foi pequena, como por exemplo, na combinação $IMC_1 + CC_0$ nos homens e mulheres mais idosos, dificultando a avaliação nestes grupos. Desta forma, avaliamos ainda as associações das combinações de indicadores antropométricos com RA10%, que confirmaram os resultados que pessoas com medidas aumentadas de um indicador de obesidade geral (IAC ou IMC) e outro de

Tabela 1 – Características dos participantes, conforme sexo e faixa etária – ELSA-Brasil (2008-2010)

Variável	Homens		Mulheres	
	35-59 anos (n= 5.354)	60-74 anos (n= 1.527)	35-59 anos (n= 6.478)	60-74 anos (n= 1.733)
Idade, mediana (IIQ)	48 (44-54)*	65 (62-69)*†	49 (44-54)	64 (61-68)†
Colesterol Total, média (DP)	214,1 (44,6)	207,1 (42,4)*†	214,5 (39,8)	224,2 (45,4)†
HDL-Colesterol, mediana (IIQ)	48 (42-56)*	50 (43-59)*†	59 (51-70)	62 (52-73)†
Pressão Arterial Sistólica, média (DP)	124,0 (15,7)*	131,1 (19,2)*†	115,1 (15,3)	127,4 (19,1)†
Pressão Arterial Diastólica, média (DP)	79,2 (10,8)*	77,9 (10,9)*†	73,8 (10,2)	74,8 (10,2)†
RCA10%, n (%)	1.711 (32,0)*	1.285 (84,2)*†	542 (8,4)	613 (35,4%)*†
RMA20%, n (%)	340 (6,3)*	620 (40,6)*†	52 (0,8)	106 (6,1)†
Diabetes, n (%)	1.301 (19,3)*	569 (37,3)*†	882 (13,6)	484 (27,9)†
Fumantes, n (%)	813 (15,2)*	171 (11,2)*†	855 (13,2)	138 (7,9)†
IAC ₁ , n (%)	1.521 (28,4)*	524 (34,3)†	2.468 (38,1)	585 (33,8)†
IMC ₁ , n (%)	2.425 (45,3)*	542 (35,5)†	2.269 (35,0)	583 (33,6)
CC ₁ , n (%)	2.491 (46,5)*	871 (57,0)*†	2.346 (36,2)	682 (39,3)†
RCQ ₁ , n (%)	1.761 (32,9)*	892 (58,4)*†	1.351 (20,9)	598 (34,5)†

HDL: lipoproteína de alta densidade; RCA10%: Risco Coronariano Aumentado; RMA20%: Risco Coronariano Muito Aumentado; IAC: Índice de Adiposidade Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; RCQ: Razão Cintura-Quadril; DP: Desvio Padrão; IIQ: Intervalo Interquartil; n (%): número de observações (frequência)

*p < 0,05 comparado com mulheres da mesma faixa etária; †p < 0,05 comparado com os mais jovens do mesmo sexo

Tabela 2 – Pontos de corte de indicadores antropométricos e classificações correspondentes – ELSA-Brasil (2008-2010)

Indicador	Ponto de corte	Categoria	Classe*
IAC	28 (homens)	IAC < 28 (homens) ou IAC < 34 (mulheres 35-59 anos) ou IAC < 36 (mulheres 60-74 anos)	IAC ₀
	34 (mulheres 35-59 anos) 36 (mulheres 60-74 anos)	IAC ≥ 28 (homens) ou IAC ≥ 34 (mulheres 35-59 anos) ou IAC ≥ 36 (mulheres 60-74 anos)	IAC ₁
IMC	27 (homens 35-59 anos) 28 (homens 60-74 anos)	IMC < 27 (homens 35-59 anos) ou IMC < 28 (homens 60-74 anos) ou IMC < 34 (mulheres 35-59 anos) ou IMC < 36 (mulheres 59-74 anos)	IMC ₀
	28 (mulheres 35-59 anos) 29 (mulheres 60-74 anos)	IMC ≥ 27 (homens 35-59 anos) ou IMC ≥ 28 (homens 60-74 anos) ou IMC ≥ 34 (mulheres 35-59 anos) ou IMC ≥ 36 (mulheres 60-74 anos)	IMC ₁
CC	95 (homens)	CC < 95 (homens) ou CC < 90 (mulheres 35-59 anos) ou CC < 93 (mulheres 60-74 anos)	CC ₀
	90 (mulheres 35-59 anos) 93 (mulheres 60-74 anos)	CC ≥ 95 (homens) ou CC ≥ 90 (mulheres 35-59 anos) ou CC ≥ 93 (mulheres 60-74 anos)	CC ₁
RCQ	0,97 (homens)	CC < 0,97 (homens) ou CC < 0,90 (mulheres 35-59 anos) ou CC < 0,91 (mulheres 60-74 anos)	RCQ ₀
	0,90 (mulheres 35-59 anos) 0,91 (mulheres 60-74 anos)	CC ≥ 0,97 (homens) ou CC ≥ 0,90 (mulheres 35-59 anos) ou CC ≥ 0,91 (mulheres 60-74 anos)	RCQ ₁

IAC: Índice de Adiposidade Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; RCQ: Relação Cintura-Quadril. * "0 = normal" e "1 = aumentado".

Tabela 3 – Medidas de acurácia diagnóstica de indicadores antropométricos de obesidade individuais e combinados para estimar 20% de risco coronariano em 10 anos, conforme sexo e faixa etária – ELSA-Brasil (2008-2010)

Homens 35-59 anos (n=5.354)				Homens 60-74 anos (n=1.527)			
Indicadores	SEN (%)	ESP (%)	AUC (IC 95%)	SEN (%)	ESP (%)	AUC (IC 95%)	p
Individuais							
IAC ₁	43,2	72,6	0,578 (0,551 – 0,605)	39,8	69,5	0,547 (0,522 – 0,571)	0,080
IMC ₁	62,9	55,9	0,594 (0,568 – 0,621)	43,2	69,8	0,565 (0,541 – 0,590)	0,116
CC ₁	64,9	54,7	0,598 (0,572 – 0,624)	64,2	47,9	0,560 (0,535 – 0,585)	0,041
RCQ ₁	62,2	69,1	0,657 (0,630 – 0,683)^{abc}	71,6	50,6	0,611 (0,587 – 0,635)^{abc}	0,013
Combinações							
IAC + CC	70,9	49,3	0,618 (0,589 – 0,647)	70,3	41,7	0,574 (0,549 – 0,601)	0,029
IAC + RCQ	75,3	55,7	0,680 (0,652 – 0,707)^{1,3#}	80,3	40,0	0,624 (0,597 – 0,650)^{1,3}	0,004
IMC + CC	71,2	48,3	0,610 (0,583 – 0,638)	64,6	46,6	0,578 (0,550 – 0,605)	0,010
IMC + RCQ	77,9	48,4	0,672 (0,645 – 0,700) ^{2,4}	76,0	44,4	0,623 (0,596 – 0,650) ^{2,4}	0,013
Mulheres 35-59 anos (n=6.478)				Mulheres 60-74 anos (n=1.733)			
Indicadores	SEN (%)	ESP (%)	AUC (IC 95%)	SEN (%)	ESP (%)	AUC (IC 95%)	p
Individuais							
IAC ₁	63,5	62,1	0,628 (0,562 – 0,694)	50,9	67,4	0,592 (0,542 – 0,641)	0,389
IMC ₁	78,9	65,3	0,721 (0,665 – 0,777) ^{e*}	58,5	68,0	0,632 (0,584 – 0,681) [*]	0,020
CC ₁	92,3	64,2	0,783 (0,746 – 0,820) ^{df*}	68,9	62,6	0,657 (0,611 – 0,703) ^{df*}	<0,001
RCQ ₁	80,8	79,6	0,802 (0,748 – 0,856)^{ab*}	66,0	67,6	0,668 (0,621 – 0,715)^{a*}	<0,001
Combinações							
IAC + CC	94,2	51,6	0,777 (0,734 – 0,820) [*]	75,5	52,6	0,667 (0,618 – 0,717) [*]	0,001
IAC + RCQ	98,1	53,2	0,846 (0,810 – 0,882) ^{1,3*}	85,8	48,1	0,709 (0,663 – 0,754) [*]	<0,001
IMC + CC	92,3	59,0	0,786 (0,743 – 0,829) [*]	70,8	57,9	0,668 (0,618 – 0,717) [*]	<0,001
IMC + RCQ	96,2	59,4	0,850 (0,811 – 0,889)^{2,4#}	82,1	52,1	0,710 (0,663 – 0,757)^{4#}	<0,001

IAC: Índice de Adiposidade Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; RCQ: Relação Cintura-Quadril; SEN: Sensibilidade; ESP: Especificidade; AUC: Área sob as curvas ROC; IC_{95%}: Intervalo de Confiança 95%; p: valor de p na comparação entre faixas etárias do mesmo sexo. **Negrito:** Maiores valores de AUC em cada agrupamento.

p<0,05 entre indicadores individuais por sexo – ^a RCQ > IAC; ^b RCQ > IMC; ^c RCQ > CC; ^d CC > IAC; ^e IMC > IAC; ^f CC > IMC; entre combinações por sexo – ¹ IAC+RCQ > IAC+CC; ² IMC+RCQ > IAC+CC; ³ IAC+RCQ > IMC+CC; ⁴ IMC+RCQ > IMC+CC; * com homens da mesma faixa etária; # melhor combinação com melhor individual.

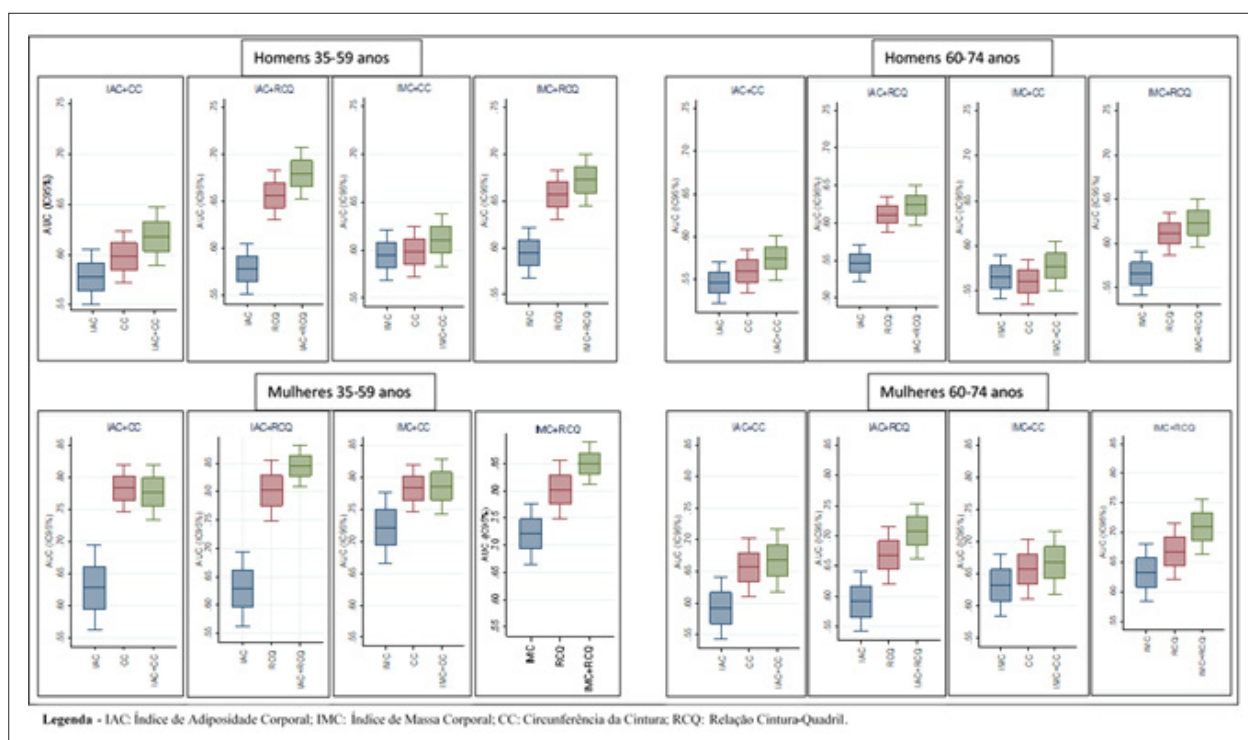


Figura 1 – Representação gráfica das áreas sob as curvas ROC de indicadores antropométricos individuais e combinados para identificar risco coronariano muito aumentado, conforme sexo e faixa etária. ELSA-Brasil 2008-2010.

obesidade central (CC ou RCQ) têm maior probabilidade de desenvolvimento de DAC em 10 anos (Tabela 5).

A presença de obesidade central (CC_1 e/ou RCQ_1), na ausência de obesidade geral (IMC_1 e/ou IAC_1) esteve mais fortemente associada com risco coronariano aumentado e muito aumentado do que a combinação contrária. A magnitude do efeito da presença de obesidade geral e central juntas foi maior em todos os estratos, com exceção na associação com RMA20% nos homens mais jovens (Tabela 6).

Discussão

O IAC_1 demonstrou capacidade preditiva apenas razoável em todos os grupos investigados, com AUC variando entre 0,547 ($IC_{95\%}$: 0,522-0,571) nos homens na faixa etária 60-74 anos, e 0,628 ($IC_{95\%}$: 0,562-0,694) nas mulheres mais jovens. Esse resultado foi semelhante ao IMC_1 , que, apesar dos valores de AUCs ligeiramente maiores que as AUCs do IAC_1 , apenas no grupo das mulheres mais jovens, essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). O indicador antropométrico com melhor desempenho individual em todos os grupos foi a RCQ.

As curvas ROC são frequentemente utilizadas para avaliar o desempenho de um teste diagnóstico, e, provavelmente, constituem a análise estatística mais usada para medir a capacidade preditiva de indicadores antropométricos. Todavia, muitos estudos não realizam a comparação estatística entre os indicadores ou grupos analisados, restringindo-se à observação da maior AUC, dificultando assim, melhor avaliação do seu

desempenho. Contudo, Xiao et al.,¹² comparando as AUCs, assinalaram que a capacidade discriminatória de diabetes mellitus tipo II (DM2), do IAC e do IMC não foram diferentes estatisticamente entre mulheres e homens chineses, e que os indicadores de obesidade central – CC, RCEst e RCQ – foram melhores preditores de DM2 nas mulheres que nos homens.¹² Similarmente, os resultados da presente análise demonstraram que IMC e IAC tiveram desempenhos parecidos em ambos os sexos e CC e RCQ estimaram melhor risco coronariano em mulheres.

Leal Neto et al.,¹⁴ não encontraram diferenças estatísticas entre as AUCs do IAC e do IMC ($p = 0,885$) para discriminar hipertensão em idosos brasileiros de ambos os sexos, apesar das AUCs ligeiramente maiores do IAC que do IMC. Resultado similar, na comparação entre IAC e IMC, foi encontrado em mulheres colombianas para identificar níveis elevados de pressão arterial e glicemia e síndrome metabólica,¹⁰ e para incidência de hipertensão em trabalhadores participantes do *Olivetti Heart Study*.³¹ Entretanto, o IMC foi melhor do que o IAC para indicar síndrome metabólica em mulheres coreanas.³²

Por outro lado, Alvim et al.,¹³ evidenciaram o IAC como melhor preditor de DM2 em índias e índios brasileiros do que a CC e o IMC. No entanto, em amostra da população geral, residente em uma capital brasileira, os desempenhos do IAC, do IMC e da CC foram similares entre os homens e a CC foi melhor preditor de DM2 do que IAC e IMC nas mulheres.

Em estudo longitudinal com 2981 iranianos, IAC e IMC tiveram desempenhos similares como preditores de DM2 em

Tabela 4 – Razões de prevalências ajustadas de combinações de indicadores antropométricos de obesidade para estimar risco coronariano muito aumentado, conforme sexo e faixa etária no ELSA-Brasil (2008-2010)

Combinações de indicadores	Homens				Mulheres			
	35-59 anos (n=5354)		60-74 anos (n=1527)		35-59 anos (n=6478)		60-74 anos (n=1733)	
	n (risco)	RP (IC _{95%})	n (risco)	RP (IC _{95%})	n (risco)	RP (IC _{95%})	n (risco)	RP (IC _{95%})
IAC ₀ + CC ₀	2.573 (99)	1,0	562 (184)	1,0	3.321 (3)	1,0	881 (26)	1,0
IAC ₁ + CC ₀	290 (20)	1,79 (1,13 – 2,85)	94 (38)	1,23 (0,94 – 1,62)	811 (1)	1,36 (0,14 – 13,11)	170 (7)	1,40 (0,62 – 3,16)
IAC ₀ + CC ₁	1.260 (94)	1,94 (1,47 – 2,55)	441 (189)	1,31 (1,12 – 1,54)	689 (16)	25,70 (7,51 – 87,99)	267 (26)	3,30 (1,95 – 5,58)
IAC ₁ + CC ₁	1.231 (126)	2,66 (2,06 – 3,43)	430 (209)	1,48 (1,27 – 1,73)	1.657 (32)	21,38 (6,55 – 69,72)	415 (47)	3,84 (2,41 – 6,11)
IAC ₀ + RCQ ₀	2.876 (84)	1,0	485 (122)	1,0	3.420 (1)	1,0	798 (15)	1,0
IAC ₁ + RCQ ₀	717 (44)	2,10 (1,47 – 3,00)	150 (54)	1,43 (1,10 – 1,86)	1.707 (9)	18,03 (2,29 – 142,22)	337 (21)	3,32 (1,73 – 6,35)
IAC ₀ + RCQ ₁	957 (109)	3,90 (2,96 – 5,13)	518 (251)	1,93 (1,61 – 2,30)	590 (18)	104,33 (13,95 – 780,18)	350 (37)	5,62 (3,13 – 10,11)
IAC ₁ + RCQ ₁	804 (102)	4,34 (3,29 – 5,74)	374 (193)	2,05 (1,71 – 2,46)	761 (24)	107,85 (14,62 – 796,13)	248 (33)	7,08 (3,91 – 12,82)
IMC ₀ + CC ₀	2.521 (98)	1,0	642 (219)	1,0	3.795 (4)	1,0	973 (31)	1,0
IMC ₁ + CC ₀	342 (21)	1,58 (1,00 – 2,50)	14 (3)	0,63 (0,23 – 1,72)	337 (0)	----	78 (2)	0,80 (0,20 – 3,30)
IMC ₀ + CC ₁	408 (28)	1,76 (1,17 – 2,65)	343 (133)	1,14 (0,96 – 1,35)	414 (7)	16,04 (4,71 – 54,61)	177 (13)	2,31 (1,23 – 4,32)
IMC ₁ + CC ₁	2.083 (192)	2,37 (1,87 – 3,00)	528 (265)	1,47 (1,28 – 1,69)	1.932 (41)	20,14 (7,22 – 56,19)	505 (60)	3,73 (2,45 – 5,68)
IMC ₀ + RCQ ₀	2.500 (75)	1,0	552 (149)	1,0	3.820 (2)	1,0	866 (19)	1,0
IMC ₁ + RCQ ₀	1.093 (53)	1,62 (1,15 – 2,28)	83 (27)	1,21 (0,86 – 1,69)	1.307 (8)	11,69 (2,48 – 54,99)	269 (17)	2,88 (1,52 – 5,46)
IMC ₀ + RCQ ₁	429 (51)	3,96 (2,82 – 5,57)	433 (203)	1,74 (1,46 – 2,06)	389 (9)	44,19 (9,58 – 203,82)	284 (25)	4,01 (2,24 – 7,18)
IMC ₁ + RCQ ₁	1.332 (160)	4,00 (3,07 – 5,22)	459 (241)	1,95 (1,65 – 2,19)	962 (33)	65,52 (15,75 – 272,60)	314 (45)	6,53 (3,88 – 10,99)

IAC: Índice de Adiposidade Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; RCQ: Relação Cintura-Quadril; RP: Razão de Prevalência; IC_{95%}: Intervalo de Confiança 95%; n: total de participantes no estrato; risco: quantidade de participantes com risco coronariano muito aumentado no estrato.

Tabela 5 – Razões de prevalências ajustadas de combinações de indicadores antropométricos de obesidade para estimar risco coronariano aumentado, conforme sexo e faixa etária. ELSA-Brasil (2008-2010)

Combinações de indicadores	Homens				Mulheres			
	35-59 anos (n=5.354)		60-74 anos (n=1.527)		35-59 anos (n=6.478)		60-74 anos (n=1.733)	
	n (risco)	RP (IC _{95%})	n (risco)	RP (IC _{95%})	n (risco)	RP (IC _{95%})	n (risco)	RP (IC _{95%})
IAC ₀ + CC ₀	2.573 (559)	1,0	562 (430)	1,0	3.321 (137)	1,0	881 (213)	1,0
IAC ₁ + CC ₀	290 (94)	1,49 (1,24 – 1,79)	94 (77)	1,07 (0,96 – 1,19)	811 (35)	1,05 (0,73 – 1,50)	170 (49)	1,19 (0,92 – 1,55)
IAC ₀ + CC ₁	1.260 (485)	1,77 (1,60 – 1,96)	441 (386)	1,14 (1,08 – 1,21)	689 (106)	3,73 (2,93 – 4,74)	267 (132)	2,04 (1,73 – 2,42)
IAC ₁ + CC ₁	1.231 (572)	2,14 (1,94 – 2,35)	430 (209)	1,19 (1,13 – 1,26)	1.657 (264)	3,86 (3,17 – 4,71)	415 (219)	2,18 (1,88 – 2,53)
IAC ₀ + RCQ ₀	2.876 (607)	1,0	485 (345)	1,0	3.420 (125)	1,0	798 (161)	1,0
IAC ₁ + RCQ ₀	717(239)	1,58 (1,39 – 1,79)	150 (127)	1,19 (1,09 – 1,30)	1.707 (117)	1,88 (1,47 – 2,40)	337 (122)	1,79 (1,47 – 2,19)
IAC ₀ + RCQ ₁	957 (437)	2,16 (1,96 – 2,39)	518 (471)	1,28 (1,20 – 1,36)	590 (118)	5,47 (4,32 – 6,93)	350 (184)	2,61 (2,20 – 3,09)
IAC ₁ + RCQ ₁	804 (427)	2,52 (2,29 – 2,77)	374 (342)	1,29 (1,20 – 1,37)	761 (182)	6,54 (5,28 – 8,10)	248 (146)	2,92 (2,45 – 3,47)
IMC ₀ + CC ₀	2.521 (562)	1,0	642 (498)	1,0	3.795 (146)	1,0	973 (233)	1,0
IMC ₁ + CC ₀	342 (91)	1,19 (0,99 – 1,44)	14 (9)	0,83 (0,56 – 1,23)	337 (26)	2,00 (1,34 – 3,00)	78 (29)	1,55 (1,14 – 2,12)
IMC ₀ + CC ₁	408 (154)	1,69 (1,47 – 1,96)	343 (299)	1,12 (1,06 – 1,19)	414 (57)	3,58 (2,68 – 4,78)	177 (85)	2,01 (1,66 – 2,42)
IMC ₁ + CC ₁	2.083 (903)	1,94 (1,78 – 2,12)	528 (479)	1,17 (1,11 – 1,23)	1.932 (313)	4,21 (3,49 – 5,09)	505 (266)	2,20 (1,91 – 2,53)
IMC ₀ + RCQ ₀	2.500 (512)	1,0	552 (401)	1,0	3.820 (131)	1,0	866 (172)	1,0
IMC ₁ + RCQ ₀	1.093 (334)	1,49 (1,33 – 1,68)	83 (71)	1,18 (1,06 – 1,30)	1.307 (111)	2,48 (1,94 – 3,16)	269 (111)	2,08 (1,71 – 2,53)
IMC ₀ + RCQ ₁	429 (204)	2,32 (2,05 – 2,63)	433 (396)	1,26 (1,19 – 1,34)	389 (72)	5,40 (4,13 – 7,06)	284 (146)	2,59 (2,17 – 3,08)
IMC ₁ + RCQ ₁	1.332 (660)	2,42 (2,20 – 2,66)	459 (417)	1,25 (1,18 – 1,33)	962 (228)	6,91 (5,64 – 8,47)	314 (184)	2,95 (2,51 – 3,47)

IAC: Índice de Adiposidade Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; RCQ: Relação Cintura-Quadril; RP: Razão de Prevalência; IC_{95%}: Intervalo de Confiança 95%; n: total de participantes no estrato; risco: quantidade de participantes com risco coronariano aumentado no estrato.

Tabela 6 – Razões de prevalências de indicadores antropométricos de obesidade geral e central para estimar risco coronariano muito aumentado e aumentado em 10 anos, conforme sexo e faixa etária. ELSA-Brasil (2008-2010)

Risco coronariano muito aumentado (RMA20%)									
		Homens			Mulheres				
		35-59 anos (n=5354)		60-74 anos (n=1527)		35-59 anos (n=6478)		60-74 anos (n=1733)	
Combinações de indicadores	n (risco)	RP (IC _{95%})	n (risco)	RP (IC _{95%})	n (risco)	RP (IC _{95%})	n (risco)	RP (IC _{95%})	
Sem risco	2.201 (63)	1,0	421 (111)	1,0	3.079 (1)	1,0	721 (13)	1,0	
Apenas Geral	438 (23)	1,83 (1,15 – 2,92)	81 (28)	1,31 (0,93 – 1,84)	850 (1)	3,62 (0,23 – 57,79)	168 (7)	2,31 (0,97 – 5,70)	
Apenas Central	585 (55)	3,28 (2,31 – 4,66)	440 (199)	1,72 (1,42 – 2,07)	509 (8)	48,39 (6,06 – 386,16)	303 (25)	4,58 (2,37 – 8,83)	
Central + Geral	2.130 (198)	3,25 (2,46 – 4,28)	585 (282)	1,83 (1,53 – 2,19)	2.039 (42)	63,42 (8,73 – 460,51)	541 (61)	6,25 (3,47 – 11,26)	
Risco coronariano aumentado (RCA10%)									
Sem risco	2.201 (425)	1,0	421 (300)	1,0	3.079 (103)	1,0	721 (135)	1,0	
Apenas Geral	438 (118)	1,40 (1,17 – 1,66)	81 (63)	1,09 (0,96 – 1,24)	851 (30)	1,05 (0,71 – 1,57)	168 (48)	1,53 (1,15 – 2,03)	
Apenas Central	585 (242)	2,14 (1,88 – 2,47)	440 (393)	1,25 (1,17 – 1,34)	509 (80)	4,70 (3,56 – 6,20)	303 (144)	2,54 (2,09 – 3,08)	
Central + Geral	2.130 (925)	2,25 (2,04 – 2,48)	585 (529)	1,27 (1,19 – 1,36)	2.039 (329)	4,82 (3,89 – 5,98)	541 (286)	2,82 (2,38 – 3,35)	

RP: Razão de Prevalência; IC_{95%}: Intervalo de Confiança 95%; n: total de participantes no estrato; risco: quantidade de participantes com risco coronariano futuro no estrato.

Artigo Original

homens, sendo que o IAC não foi bom preditor em mulheres ($AUC=0,527$; $IC_{95\%}: 0,484-0,569$). O poder preditivo da RCQ foi razoável em ambos os sexos, sendo pior do que a CC e a RCEst nos homens e semelhante aos demais indicadores nas mulheres.³³

O risco coronariano analisado de forma global ainda é um desfecho pouco investigado, dificultando a comparação dos resultados desse estudo com outros achados. Todavia, Felix-Redondo et al.,²² estudando 28 743 espanhóis, encontraram associação positiva do IMC, CC e RCQ com eventos coronarianos futuros, calculado pelo escore REGICOR, adaptado do ERF e validado para população espanhola. Almeida et al.,¹⁵ identificaram associação positiva do IAC com ERF em 14 673 participantes do ELSA-Brasil.

Wang et al.,³⁴ analisaram o desempenho individual de oito indicadores antropométricos para estimar risco coronariano – avaliado pelo ERF –, em 11 247 chineses, e identificaram razoável poder preditivo. As AUCs variaram entre 0,59 e 0,70 nas mulheres e entre 0,52 e 0,60 nos homens, resultados parecidos aos do presente estudo. Entretanto, os indicadores que apresentaram maiores AUC foram o *Body Shape Index* nos homens e a RCEst e o *Body Roundness Index* nas mulheres, indicadores não avaliados na presente análise.

Indicadores de distribuição da gordura corporal são apontados por alguns estudos^{2,12,19} como melhores preditores de risco à saúde do que indicadores de obesidade geral, pois são capazes de fornecer melhor estimativa da gordura abdominal, que, por sua vez, está correlacionada à quantidade de tecido adiposo visceral, e consequentemente, com a produção de maior quantidade de adipocinas pro-inflamatórias. Entretanto, o desempenho destes indicadores em estudos populacionais variou dependendo de características como idade, etnia e sexo, bem como, dos pontos de corte utilizados e do desfecho analisado.^{19,23,34} Situação similar ocorreu em estudos com os indicadores de obesidade geral,^{10,14-16} ou seja, componentes genéticos, ambientais e comportamentais de grupos étnicos distintos podem justificar as diferenças de desempenho encontradas, reforçando a necessidade de parâmetros mais apropriados e condizentes para triagem de risco à saúde de cada grupo populacional.

Outra questão a ser destacada é que não há consenso de que a combinação de indicadores antropométricos melhore o diagnóstico de desfechos adversos à saúde, e estudos que adotaram esta metodologia de análise são restritos.^{19,23-26} Especialistas continuam buscando melhores indicadores ou estratégias metodológicas que permitam rastreamentos mais precisos de agravos à saúde em diferentes populações. As combinações de, pelo menos, um indicador de obesidade geral e outro de obesidade central estiveram mais fortemente associadas a um maior risco de desenvolvimento de DAC, mesmo após ajuste pela presença de apenas um indicador geral ou central. Todas as combinações apresentaram maiores valores de sensibilidade e das AUC do que cada indicador isoladamente, sendo as combinações IAC+RCQ e IMC+RCQ, aquelas que apresentaram maiores AUC em homens e mulheres, respectivamente. Esses resultados sinalizam que essa metodologia de análise parece ser uma boa alternativa para melhorar o rastreamento de risco coronariano.

Mesmo considerando a possibilidade de certo grau de colinearidade entre os indicadores gerais e centrais, o que poderia indicar perda de magnitude do efeito, observou-se em todas as associações testadas que tanto RA10%, quanto RMA20% foram mais prevalentes entre os sujeitos que apresentaram valores elevados de um indicador geral com outro central (IAC_1+CC_1 , IAC_1+RCQ_1 , IMC_1+CC_1 e IMC_1+RCQ_1) do que a presença de apenas um indicador aumentado.

Os resultados de estudo conduzido por Lam et al.,²³ corroboram em parte esses achados, ou seja, dois indicadores juntos aumentam a detecção de sujeitos verdadeiros-positivos com fatores de risco cardiometabólicos. No entanto, a combinação do IMC com a RCEst, tal como sugerido por estes autores, foi aquela com melhor desempenho em funcionários de um hospital em Singapura. Da mesma forma, Tao et al.,²⁵ evidenciaram que dois indicadores juntos aumentaram a capacidade preditiva em até 19,45% do que apenas um indicador isoladamente. O IMC juntamente com a CC foi a combinação com maiores AUC para detectar hipertensão e síndrome metabólica em chineses de ambos os sexos, DM2 em homens e dislipidemia em mulheres. Da mesma forma, a união IMC+CC esteve mais fortemente relacionada com fatores de risco cardiovasculares em uma amostra de indivíduos de etnia branca do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), do que ambos indicadores isoladamente.²⁴ Cabe ressaltar que esses dois últimos estudos não analisaram o IAC.

A principal força deste estudo consiste em ser o primeiro a testar combinações do IAC com outros indicadores de obesidade central para estimar risco coronariano, incluindo a análise de homens e mulheres de diferentes faixas etárias em separado. Os resultados apontaram que o uso combinado de um indicador de obesidade geral com outro de obesidade central propicia melhor identificação de pessoas ou populações adultas com maior risco de desenvolver risco coronariano em 10 anos. Além disso, o estudo apresenta comparações com testes estatísticos das AUCs individuais e combinadas dos indicadores entre os sexos e faixas etárias.

Entretanto, potenciais limitações devem ser discutidas. O desenho transversal não permite inferir sobre a relação causal entre medidas antropométricas de obesidade e risco coronariano futuro. Contudo, a causalidade reversa parece improvável e as evidências de que a obesidade é um importante fator do risco cardiovascular são consistentes.^{5,20-22} O acompanhamento dos participantes do ELSA-Brasil permitirá avaliar melhor se a combinação de indicadores de obesidade prediz melhor o risco coronariano do que o uso isolado de algum indicador. Outra limitação diz respeito à validade externa, pois, a amostra do ELSA-Brasil não é representativa da população brasileira, pois não inclui os segmentos extremos, como os mais ricos e mais pobres, por exemplo. No entanto, é uma amostra grande, multicêntrica e heterogênea o suficiente para trazer novos conhecimentos sobre a relação entre indicadores de obesidade geral e central com risco coronariano em populações miscigenadas. Portanto, novas investigações com outras populações, assim como pesquisas longitudinais e avaliação de outras combinações de indicadores são necessárias.

Conclusão

A RCQ teve melhor desempenho individual em ambos os sexos e faixas etárias. As combinações, de pelo menos, um indicador de obesidade geral com outro de obesidade central, foram mais fortemente associadas a maior risco de desenvolvimento de DAC. As combinações IAC+RCQ e IMC+RCQ foram as que resultaram nas maiores AUCs para homens e mulheres, respectivamente. Assim, o uso combinado de um indicador de obesidade geral, IAC ou IMC, dependendo do sexo, com a RCQ é recomendado como estratégia para rastreamentos epidemiológicos de risco coronariano em adultos. Porém, em contextos de precariedade ou de indisponibilidade de uma balança para aferir o peso corporal, pode-se utilizar uma fita métrica para medir a CQ, a CC e a estatura, calcular o IAC e a RCQ e realizar a avaliação de risco, já que o desempenho desta combinação foi parecido com a combinação IMC+RCQ em mulheres.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida RT, Matos SMA, Aquino EML; Análise estatística: Almeida RT; Obtenção de financiamento: Aquino EML.

Referências

1. Almeida RT, Almeida MMG, Araújo TM. Obesidade Abdominal e risco Cardiovascular: Desempenho de Indicadores Antropométricos em mulheres. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(5):375–80.
2. Pitanga FJG, Lessa I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador - Bahia. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(1):26–31.
3. Rezende F, Rosado L, Franceschini S, Rosado G, Ribeiro R, Marins JCB. Revisão crítica dos métodos disponíveis para avaliar a composição corporal em grandes estudos populacionais e clínicos. *Arch Latinoam Nutr*. 2007;57(4):327–34.
4. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796-1874) the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;23(1):47–51.
5. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(4).
6. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011;19(5):1083–9.
7. Lam BCC, Lim SC, Wong MTK, Shum E, Ho CY, Bosco JIE, et al. A method comparison study to validate a novel parameter of obesity, the body adiposity index, in Chinese subjects. *Obesity*. 2013;21(12):E634–9.
8. Kuhn PC, Vieira Filho JPB, Franco L, Dal Fabbro A, Franco LJ, Moises RS. Evaluation of body adiposity index (BAI) to estimate percent body fat in an indigenous population. *Clin Nutr*. 2014;33(2):287–90.
9. López AA, Cespedes ML, Vicente T, Tomas M, Bannasar-Veny M, Tauler P, et al. Body adiposity index utilization in a Spanish Mediterranean population: comparison with the body mass index. *PLoS One*. 2012;7(4):e35281.
10. Mora-García GJ, Gómez-Camargo D, Mazonett E, Alario Á, Fortich Á, Gómez-Alegría C, et al. Anthropometric parameters' cut-off points and predictive value for metabolic syndrome in women from Cartagena, Colombia. *Salud Publica Mex*. 2014;56(2):146–53.
11. Bannasar-Veny M, Lopez-Gonzalez AA, Tauler P, Cespedes ML, Vicente-Herrero T, Yañez A, et al. Body Adiposity Index and Cardiovascular Health Risk Factors in Caucasians: A Comparison with the Body Mass Index and Others. *PLoS One*. 2013;8(5):e63999.
12. Xiao X, Liu YY, Sun C, Gang X, Cheng J, Tian S, et al. Evaluation of different obesity indices as predictors of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *J Diabetes*. 2015;7(3):386–92.
13. Alvim RO, Mourao-Junior CA, Oliveira CM, Krieger JE, Mill JG, Pereira AC. Body mass index, waist circumference, body adiposity index, and risk for type 2 diabetes in two populations in Brazil: General and Amerindian. *PLoS One*. 2014;9(6):e100223.
14. Leal Neto JS, Coqueiro RS, Freitas RS, Fernandes MH, Oliveira DS, Barbosa AR. Anthropometric indicators of obesity as screening tools for high blood pressure in the elderly. *Int J Nurs Pract*. 2013;19(4):360–7.
15. Almeida RT, Pereira AC, Fonseca MJM, Matos SMA, Aquino EML. Association between body adiposity index and coronary risk in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Nutr*. 2020;39(5):1423–31.
16. Mussi RFF, Petroski EL. Indicadores de obesidade: capacidade preditiva para síndrome metabólica em adultos quilombolas. *Cien Saude Colet*. 2019;24(7):2471–80.
17. Eickemberg M, Amorim LDAF, Almeida MCC, Aquino EML, Fonseca MJM, Santos IS, et al. Indicadores de Adiposidade Abdominal e Espessura Médio-Intimal de Carótidas: Resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(3):220–7.
18. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: Role of "normal weight central obesity". *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):553–60.
19. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(7):646–53.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde e Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Rogério Tosta Almeida pelo Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do ISC/UFBA, Fiocruz, Hospital Universitário –USP, UFMG, UFES e Hospital as Clínicas de Porto Alegre sob o número de protocolo 027/06, 343/06, 669/06, 186/06, 041/06, 194/06. 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.

20. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085–95.
21. Van-Dijk SB, Takken T, Prinsen EC, Wittink H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Neth Hear J*. 2012;20(5):208–18.
22. Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM, Dégano IR, De León AC, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: The DARIOS study. *BMC Public Health*. 2013;13(1).
23. Lam BCC, Koh GCH, Chen C, Wong MTK, Fallows SJ. Comparison of Body Mass Index (BMI), Body Adiposity Index (BAI), Waist Circumference (WC), Waist-To-Hip Ratio (WHR) and Waist-To-Height Ratio (WHtR) as predictors of cardiovascular disease risk factors in an adult population in Singapore. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122985.
24. Zhu S, Heshka S, Wang Z, Shen W, Allison DB, Ross R, et al. Combination of BMI and Waist Circumference for Identifying Cardiovascular Risk Factors in Whites. *Obes Res*. 2004;12(4):633–45.
25. Tao Y, Yu J, Tao Y, Pang H, Yu Y, Yu Y, et al. Comparison of the Combined Obesity Indices to Predict Cardiovascular Diseases Risk Factors and Metabolic Syndrome in Northeast China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(8):801.
26. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083–96.
27. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315–24.
28. International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). International Standards for Anthropometric Assessment. Adelaide: National Library of Australia; 2001.
29. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–47.
30. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–45.
31. D'Elia L, Manfredi M, Sabino P, Strazzullo P, Galletti F. The Olivetti Heart Study: Predictive value of a new adiposity index on risk of hypertension, blood pressure, and subclinical organ damage. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(7):630–6.
32. Sung Y-A, Oh J-Y, Lee H. Comparison of the body adiposity index to body mass index in Korean women. *Yonsei Med J*. 2014;55(4):1028–35.
33. Talaie M, Sadeghi M, Marshall T, Thomas GN, Iranipour R, Nazarat N, et al. Anthropometric indices predicting incident type 2 diabetes in an Iranian population: the Isfahan Cohort Study. *Diabetes Metab*. 2013;39(5):424–31.
34. Wang F, Chen Y, Chang Y, Sun G, Sun Y. New anthropometric indices or old ones: which perform better in estimating cardiovascular risks in Chinese adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):14.



Estratégia Chave para Prever Doenças Cardiovasculares: Uma Combinação de Índices Antropométricos

A Key Strategy to Predict Cardiovascular Diseases: A Combination of Anthropometric Indices

José Bruno Nunes Ferreira Silva¹ 

Curso de Medicina - Universidade Federal do Tocantins,¹ Palmas, TO - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Desempenho Individual e Combinado de Indicadores de Obesidade Geral e Central para Estimar Risco Coronariano em Participantes do ELSA-Brasil

A pandemia de obesidade é um dos problemas de saúde mais urgentes do século XXI. Prevalente mesmo em países desenvolvidos e em desenvolvimento, essa doença tem sido relacionada a eventos cardiovasculares, dislipidemia, diabetes tipo 2, distúrbios do sono e câncer. Recentemente, foi considerada um fator de risco para gravidade na doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19).^{1,2}

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde, em parceria com o Ministério da Saúde, constatou que a obesidade tem aumentado gradativamente nos últimos 17 anos em mulheres (14,5% a 30,2%) e homens (9,6% a 22,8%) adultos. Sua prevalência mais do que dobrou entre 2003 e 2019.³ Um esforço colaborativo entre o governo, funcionários de saúde pública e equipe médica é necessário para lidar com o problema complexo e multifatorial da obesidade.

Na prática clínica diária, a obesidade é avaliada por meio da medida do peso corporal e da gordura excessiva. Além do índice de massa corporal (IMC), índices antropométricos independentes, incluindo a circunferência da cintura (CC), relação cintura-quadril (RCQ) e índice de adiposidade corporal (IAC), são meios acessíveis para avaliar a obesidade abdominal. Apesar da disponibilidade e segurança na obtenção desses parâmetros, os índices adequados para prever o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) em diferentes idades, sexos e etnias permanecem desconhecidos.⁴

Vários estudos brasileiros obtiveram resultados conflitantes ao avaliar as medidas antropométricas e o risco de desenvolvimento de DCV em adultos. Barroso et al. descobriram que a obesidade central, mas não o IMC, foi um preditor de DCV em mulheres adultas.⁵ A CC foi considerada a ferramenta alternativa de triagem mais adequada para identificar mulheres quilombolas com risco mais significativo de DCV.⁶ Outro estudo relatou que o

IMC, a CC e a RCQ foram preditores viáveis de DCV em homens, enquanto o IMC foi o preditor mais confiável para mulheres.⁷ Hachbardt et al.⁸ recentemente demonstraram que o IMC estava associado à CC, relacionado ao risco de DCV, mas não à RCQ.⁸ Ao resolver os resultados conflitantes desses estudos, o indicador antropométrico padrão-ouro de adiposidade para predizer DCV pode ser estabelecido. Esses estudos foram realizados em diferentes períodos de tempo e seus tamanhos de amostra não eram representativos de toda a população do país.

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) relatou a associação entre indicadores antropométricos de obesidade e DCV em uma grande amostra de mulheres e homens.⁹ O parâmetro da circunferência do pescoço e o IAC foram propostos como preditores de um risco de 10 anos para o desenvolvimento de doença coronariana.^{10,11}

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, a equipe do ELSA-Brasil propôs um novo método de previsão de DCV baseado na combinação dos parâmetros antropométricos. O primeiro mérito do estudo foi que Almeida et al.¹² foram o primeiro grupo a investigar a capacidade preditiva de parâmetros antropométricos individuais ou combinados para risco coronariano em 15.092 brasileiros.¹² Além da análise individual dos parâmetros de obesidade, os autores criaram quatro combinações (IAC mais CC, IMC mais CC, IAC mais RCQ e IMC mais RCQ) para testar suas hipóteses. O segundo ponto positivo do estudo foi associar um parâmetro de obesidade geral a um indicador de obesidade central. Para caracterizar um risco aumentado para eventos cardiovasculares, os indivíduos foram classificados nos seguintes grupos: VHR20% - para aqueles com 20% ou mais de risco de doença arterial coronariana em 10 anos; e HR10%, para indivíduos com 10-20% de risco de doença arterial coronariana em 10 anos.

Abaixo estão as principais conclusões do estudo: Para parâmetros individuais, a RCQ foi o parâmetro mais confiável para VHR20% em ambos os sexos. Ao analisar as combinações, RCQ mais IAC foi o preditor mais confiável para homens, enquanto RCQ mais IMC foi o preditor mais confiável para mulheres com VHR 20%. Além disso, indivíduos com HR10% tiveram um risco maior de doença coronariana em 10 anos quando um IAC ou IMC aumentado foi combinado com uma CC ou RCQ mais elevada.¹² Em resumo, as combinações de pelo menos um parâmetro de obesidade geral e um parâmetro de obesidade central foram os principais preditores de desenvolvimento de risco coronariano em 10 anos.

Palavras-chave

Antropometria; Doenças Cardiovasculares; Obesidade; Pandemias; Fatores de Risco.

Correspondência: José Bruno Nunes Ferreira Silva •

Universidade Federal do Tocantins – Campus Universitário de Palmas – Avenida NS 15, ALCNO 14, Bala I, 109 Norte, Plano Diretor Norte. CEP 77001-090, Palmas, TO - Brasil
E-mail: nunes.brj@mail.uft.edu.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210716>

Esses dados destacaram a importância de incluir medidas agrupadas para analisar perfis de DCV. As informações obtidas neste estudo são essenciais para a revisão e atualização das diretrizes clínicas e das políticas públicas de saúde. A população brasileira é heterogênea em termos de condições sociais, econômicas e de saúde.¹² Assim, análises futuras devem incluir um tamanho de amostra representativo para

melhor compreender esta doença e seu manejo. Além disso, a pesquisa de Almeida et al.¹² pode abrir caminhos para novos estudos que identifiquem os marcadores ideais em outros grupos, como a população jovem brasileira, comparando a associação de parâmetros antropométricos combinados no desenvolvimento do risco de DCV.

É hora de agir para proteger nossos corações.

Referências

1. KY SK, Bhat PKR, Sorake CJ. Double Trouble: A Pandemic of Obesity and COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):608. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00190-4.
2. Jardim PCBV. Overweight, the Cardiovascular Risk of the Century. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(2):185-7. doi: 10.5935/abc.20190171.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Atenção Primária à Saúde e Informações Antropométricas. Rio de Janeiro: IBGE. 2020.
4. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist Circumference as a Vital Sign in Clinical Practice: A Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177-89. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.
5. Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves ACS, Barroso SG, Rocha GS. Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(5):416-24. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170073>.
6. Ferreira HS, Soares ML, Krakauer NY, Santos EA, Krakauer JC, Uchôa TC, et al. What is the Best Anthropometric Predictor for Identifying Higher Risk for Cardiovascular Diseases in Afro-Descendant Brazilian Women? A Cross-Sectional Population-Based Study. *Am J Hum Biol*. 2021:e23652. doi: 10.1002/ajhb.23652.
7. Martins MV, Ribeiro AQ, Martinho KO, Franco FS, Souza JD, Morais KBD, et al. Anthropometric Indicators of Obesity as Predictors of Cardiovascular Risk in the Elderly. *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2583-9. doi: 10.3305/nh.2015.31.6.8372.
8. Hachbardt NB, Hattori TY, Nascimento VF, Silva JH, Terças-Trettel ACP, Oliveira VKV, et al. Cardiovascular Risk in Women Deprived of Freedom from a Public Prison in Mato Grosso, Brazil. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(2):139-50. doi: 10.1007/s40292-020-00365-2.
9. Eickemberg M, Amorim LDAF, Almeida MDCC, Aquino EML, Fonseca MJMD, Santos IS, et al. Indicators of Abdominal Adiposity and Carotid Intima-Media Thickness: Results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(3):220-7. doi: 10.5935/abc.20180273.
10. Silva AAGO, Araujo LF, Diniz MFHS, Lotufo PA, Bensenor IM, Barreto SM, et al. Neck Circumference and 10-Year Cardiovascular Risk at the Baseline of the ELSA-Brazil Study: Difference by Sex. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):840-8. doi: 10.36660/abc.20190289.
11. Almeida RT, Pereira ADC, Fonseca MJMD, Matos SMA, Aquino EML. Association Between Body Adiposity Index and Coronary Risk in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Clin Nutr*. 2020;39(5):1423-31. doi: 10.1016/j.clnu.2019.06.001.
12. Almeida RT, Matos SMA, Aquino EML. Individual and Combined Performance of Indicators of Overall and Central Obesity to Estimate Coronary Risk in ELSA-Brazil Participants. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):701-712.



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

Novo Efeito Cardioprotetor da L-Carnitina em Camundongos Obesos Diabéticos: Regulação da Expressão de Quemerina e CMKLRI no Coração e Tecidos Adiposos

Novel Cardioprotective Effect of L-Carnitine on Obese Diabetic Mice: Regulation of Chemerin and CMKLRI Expression in Heart and Adipose Tissues

Rezvan Amiri,¹ Mohammad Reza Tabandeh,¹ Seyed Ahmad Hosseini²

Department of Basic Sciences, Division of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz,¹ Ahvaz – Irã

Department of Nutrition Science, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences,² Ahvaz – Irã

Resumo

Fundamentos: A L-carnitina (LC) tem muitos efeitos benéficos em animais diabéticos e humanos, mas seu efeito regulatório sobre a quemerina como uma citocina inflamatória e seu receptor no estado diabético são desconhecidos.

Objetivos: O presente estudo teve como objetivo investigar o efeito regulatório da LC na expressão do receptor semelhante ao de quimiocina 1 e quemerina (CMKLRI) em tecidos adiposo e cardíaco de camundongos diabéticos.

Métodos: Sessenta camundongos NMARI foram divididos em quatro grupos, incluindo controle, diabético, diabético + suplementação com LC e controle + suplementação com LC. O diabetes foi induzido pela alimentação dos animais com dieta hipercalórica por 5 semanas e injeção de estreptozotocina. Os animais foram tratados com 300 mg/kg de LC por 28 dias. Nos dias 7, 14 e 28 após o tratamento, os níveis de mRNA e proteína da quemerina e CMKLRI nos tecidos cardíacos e adiposos de animais foram determinados utilizando análise por qPCR e ELISA. Os índices de resistência à insulina também foram medidos em todos os grupos experimentais. A diferença com $p < 0,05$ foi considerada significativa.

Resultados: A expressão de quemerina e CMKLRI aumentou nos tecidos cardíaco e adiposo de camundongos diabéticos nos dias 14 e 28 após a indução do diabetes, concomitantemente com a incidência de resistência à insulina e níveis aumentados de quemerina circulante ($p < 0,05$). O tratamento com LC causou uma diminuição significativa na expressão de ambos os genes nos tecidos estudados e redução dos sintomas de resistência à insulina e dos níveis séricos de quemerina ($p < 0,05$).

Conclusão: Os resultados sugerem que o tratamento com LC pode diminuir a expressão de quemerina e CKLR1 em tecidos cardíacos e adiposos de animais experimentais obesos e diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Carnitina; Quimiocinas.

Abstract

Background: L-carnitine (LC) has many beneficial effects on diabetic animals and humans, but its regulatory effect on chemerin as an inflammatory cytokine, and its receptor in diabetes status is unknown.

Objectives: The present study aimed to investigate the regulatory effect of LC on the expression of chemerin and chemokine-like receptor 1 (CMKLRI) in adipose and cardiac tissues of diabetic mice.

Methods: Sixty NMARI mice were divided into four groups including control, diabetic, diabetic + LC supplementation and control + LC supplementation. Diabetes was induced by feeding the animals a high-calorie diet for 5 weeks and injection of Streptozotocin. The animals were treated with 300 mg/kg LC for 28 days. On days 7, 14, and 28 after treatment, the mRNA and protein levels of chemerin and CMKLRI in the cardiac and adipose tissues of the animals were determined using qPCR analysis and ELISA. Insulin resistance indices were also measured in all experimental groups. Differences with $p < 0.05$ were considered significant.

Results: Chemerin and CMKLRI expression levels were increased in cardiac and adipose tissues of diabetic mice on days 14 and 28 after diabetes induction, concurrent with the incidence of insulin resistance and increased levels of circulating chemerin ($p < 0.05$). The treatment with LC caused a significant decrease in the expression of both genes in studied tissues and the reduction of insulin resistance symptoms and serum chemerin levels ($p < 0.05$).

Conclusion: The results suggest that LC treatment were able to downregulate the expression of chemerin and CKLR1 in cardiac and adipose tissues of obese, diabetic experimental animals.

Keywords: Diabetes Mellitus; Carnitine; Chemokines.

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

Correspondência: Mohammad Reza Tabandeh •

Department of Basic Sciences, Division of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, 61355-145, Ahvaz, Irã
E-mail: m.tabandeh@scu.ac.ir

Artigo recebido em 25/01/2020, revisado em 14/08/2020, aceito em 30/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200044>

Introdução

Um número crescente de evidências tem mostrado a existência de uma relação bioquímica e molecular complexa e multifacetada entre diabetes mellitus (DM), obesidade e doenças cardiovasculares (DCV).¹ Um possível mecanismo que liga DM e obesidade com DCV subsequentes é a inflamação de baixo grau em tecido adiposo.² O tecido adiposo de animais ou humanos com DM e resistência à insulina secreta uma variedade de citocinas ou adipocinas. A secreção anormal dessas adipocinas contribui para o aumento da inflamação e do acúmulo de lipídeos e pode levar ao desenvolvimento de disfunção endotelial e miocárdica e cardiomiopatias.^{2,3} As alterações de expressão ou secreção de adipocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em cardiomiócitos e tecido adiposo têm sido implicadas na patogênese da síndrome metabólica e DCV em animais ou humanos obesos.²

A quemerina é uma adipocina recentemente identificada que atua como uma proteína quimioatrativa e medeia seus efeitos através de um receptor acoplado à proteína G, o receptor semelhante ao de quimiocina 1 (CMKLR1, do inglês *chemokine like receptor 1*), também conhecido como ChemR23.⁴⁻⁷ Estudos anteriores demonstraram que a quemerina tinha um papel em várias patologias cardiovasculares, incluindo o desenvolvimento de hipertensão, progressão de lesões ateroscleróticas e função cardíaca prejudicada em pacientes com cardiomiopatia dilatada.⁸ A quemerina pode causar inflamação endotelial e induzir apoptose em cardiomiócitos murinos, demonstrando o seu papel potencial nas disfunções dos cardiomiócitos.^{9,10}

Recentemente, nutrientes que têm como alvo as mitocôndrias, como o ácido lipóico, a L-carnitina (LC), a nicotinamida e a biotina, receberam maior atenção na melhora das complicações cardiovasculares e inflamatórias relacionadas ao diabetes.^{11,12} A L-carnitina (LC) é condicionalmente um nutriente essencial que facilita o transporte do ácido graxo para os locais de oxidação na mitocôndria.^{13,14}

Há evidências crescentes de que a suplementação de LC pode ser benéfica no tratamento da resistência à insulina e distúrbios metabólicos relacionados à obesidade em pacientes diabéticos.¹¹ Vários estudos têm demonstrado que a LC tem efeitos benéficos na prevenção e melhora de doenças cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca crônica, infarto agudo do miocárdio anterior, doença arterial coronariana, remodelação miocárdica e fibrilação atrial.^{12,14} Vários mecanismos têm sido relatados sobre o papel protetor da LC nas células cardíacas sob condição hiperglicêmica, incluindo melhora da homeostase da energia cardíaca, atenuação do estresse oxidativo e dano celular hipóxico e redução da apoptose.^{15,16} Evidências limitadas também mostraram que a LC pode afetar a concentração sérica de quemerina em crianças obesas.¹⁷ Com base em nosso conhecimento, poucos estudos focaram no papel da suplementação de LC na regulação da expressão de quemerina, em particular nos tecidos cardíacos e adiposos de animais diabéticos. O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da suplementação de LC na expressão de quemerina e CMKLR1 em tecido adiposo e tecido cardíaco de um modelo experimental de obesidade e diabetes induzidos por dieta hipercalórica em camundongos.

Materiais e métodos

Animais

Sessenta camundongos NMARI machos (25 ± 2 g) foram selecionados do centro de animais de laboratório da faculdade de medicina veterinária da Shahid Chamran University de Ahvaz, Irã. Todos os camundongos foram mantidos em condições ambientais controladas, com temperatura média de $23 \pm 1^\circ\text{C}$, ciclo de luz e escuridão de 12:12 horas, com livre acesso a água e dieta especial de camundongos preparada em pellets (Pars, Teerã, Irã). Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo comitê de ética para pesquisa em animais e humanos da Shahid Chamran University de Ahvaz (EE/98.24.3.26209/SCU.AC.IR). O trabalho com os camundongos foi realizado com base nas diretrizes para o cuidado e uso de animais de laboratório (publicação NIH nº 86-23). Eles foram aclimatados por 7 dias antes do início do experimento.

Desenho experimental

Os animais ($n = 60$) foram divididos de forma aleatória em quatro grupos igualmente. A randomização foi realizada por meio da alocação de animais do mesmo sexo, idade e peso em diferentes grupos experimentais através de tabelas de números aleatórios. Dois grupos foram alimentados com dieta rica em energia, preparada com adição de 20% de sacarose (p/p) e 10% de banha (p/p) nas dietas por 5 semanas e descritas como tendo alto teor de gordura/hipercalóricas (HF/HC) ($n = 30$), enquanto os demais continuaram a consumir dietas normais pelo mesmo período, servindo como grupo controle ($n = 30$). Após 5 semanas de alimentação com dietas HF/HC, os grupos diabéticos foram tratados com uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina (STZ, Sigma, Alemanha) (30 mg/kg de peso corporal) preparada em solução tampão de citrato.^{18,19}

A glicose foi medida cinco dias após o tratamento com STZ utilizando um glicosímetro portátil (Medisign, China), e a incidência de diabetes foi confirmada se a glicose sérica estivesse acima de 6,5 mmol/L e o índice HOMA-IR estivesse aumentado em comparação com o grupo de controle.²⁰ O dia seguinte após a confirmação do diabetes foi considerado o dia 0 do tratamento com LC. Um grupo diabético foi tratado com LC na dose de 300 mg/kg ($n = 15$) em água potável concomitante com a dieta HF/HC por 28 dias, enquanto outro grupo diabético ($n = 15$) (controle diabético) foi alimentado apenas com a dieta HF/HC pelo mesmo período.^{18,19} Também foram considerados um grupo controle ($n = 15$) que recebeu dieta normal e outro grupo controle ($n = 15$) (controle tratado com LC) que consumiu LC na dose de 300 mg/kg em água potável por 28 dias.

Amostragem

A eutanásia dos animais foi realizada com uma combinação de cetamina (100 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), respectivamente, nos dias 0, 14 e 28 após o tratamento com LC. Amostras de sangue foram coletadas e os soros separados e armazenados a -20°C para utilização. O coração e o tecido adiposo visceral foram separados e mantidos a -70°C até a sua utilização.

Medidas de parâmetros bioquímicos

Os níveis séricos de insulina e quemerina foram determinados com os kits ELISA específicos para a espécie (EastBiopharm, China). A glicose sérica foi medida com kits comerciais (PishtazTeb, Irã) de acordo com a recomendação do fabricante. As concentrações séricas de IL1- β e TNF- α foram determinadas utilizando kits ELISA específicos para a espécie, conforme recomendado pelo fabricante (Biovision Inc. EUA).

Estimativa de HOMA – IR

O índice HOMA-IR foi calculado utilizando a seguinte fórmula:

Índice HOMA = Insulina em jejum (μ U/ml) $\times$ Glicose em jejum (mmol/L)/22,5. Valores crescentes e decrescentes de HOMA-IR em relação ao controle, animais saudáveis indicam aumento e diminuição na sensibilidade à insulina, respectivamente.²⁰

Isolamento de RNA e síntese de cDNA

O RNA total foi extraído de 100 mg de coração e tecidos adiposos utilizando o reagente de isolamento RNX[®] de acordo com o procedimento do fabricante (SinaClon, Teerã, Irã). As amostras foram tratadas com a enzima DNase I para evitar contaminação do DNA. A pureza do RNA na razão 260/280 OD e a integridade do RNA foram avaliadas com uma célula de medição de microvolume em Eppendorf μ Cuvette G1.0 (Eppendorf BioPhotometer D30, Eppendorf, Alemanha). A transcrição reversa foi realizada com o kit de síntese de cDNA YTA (Yekta tajhiz, Irã) e Eppendorf Thermal Cycler (Alemanha) utilizando 1 μ g de RNA e hexâmero aleatório, conforme recomendado pelo fabricante.

PCR quantitativa em tempo real (RT-PCR)

A reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*) em tempo real foi realizada utilizando o sistema de detecção Roche Light-Cycler (Basel, Suíça) pelo qPCR[®] Green Master Kit para SYBR Green I[®] (Yekatajehiz, Irã). O nível de expressão relativa dos transcritos de quemerina e CMKLRI foram comparados com os de camundongos GAPDH como gene *housekeeping*. Os conjuntos específicos de primers (Pishgam BioTech, Co, Teerã, Irã) projetados para este estudo foram: quemerina (GenBank:NC-007299): 5'- TCTTACCTACGACCAGTATCAG -3' e 5'- ACATTATCTGCATAGACCCCATG -3' e CMKLRI (GenBank:NM-008153.3): 5'- GTACGACGCTTACAACGACT -3' e 5'- GCACACCAAGCTGTAGATCA -3', GAPDH (GenBank:NM-001034055): 5'- CTCATCTACCTCTCCATCGTCTG -3' e 5'- CCTGCTCTGTCTGCCGGTGCTTG -3'. O protocolo de PCR utilizado consistiu em uma desnaturação de 5 min a 94°C, seguida por 45 ciclos de 94°C por 15 s, 60°C por 30 s. Duas reações separadas sem cDNA ou com RNA foram realizadas em paralelo como controles. A quantificação relativa foi realizada de acordo com o método comparativo 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} utilizando o software Lightcycler 96[®]. A validação do ensaio para verificar se os primers para quemerina e CMKLRI e GAPDH apresentavam eficiências de amplificação semelhantes foi realizada conforme descrito anteriormente. Todas as análises por qPCR foram realizadas de acordo com a diretriz *The Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments* (MIQE).²¹

Determinação da proteína quemerina tecidual

Os tecidos cardíacos e adiposos foram homogeneizados em 500 μ L de tampão de lise RIPA (NaCl; 150 mM, SDS 0,1%, Tris; 25 mM, pH 7,4, NaF; 1 mM, fluoreto de fenilmetilsulfonila 1 mM) com um homogeneizador (Heidolph, Schwabach, Alemanha). O homogenato foi centrifugado a 10.000 $\times$ RPM por 15 min a 4°C (Centrífuga 5415 R; Eppendorf AG, Hamburgo, Alemanha). O sobrenadante foi recolhido e armazenado a -70°C para análise subsequente. A concentração de proteína do sobrenadante foi estimada com o método de Bradford. A concentração de quemerina foi determinada utilizando os kits ELISA específicos para a espécie (EastBiopharm, China) e expressa como ng/mg de proteína tecidual.

Análises estatísticas

A análise estatística foi realizada com o software SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Todos os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP). Os testes de Shapiro-Wilk ou Levene foram utilizados para determinar a normalidade dos dados ou igualdade das variâncias dos erros. Todos os parâmetros foram analisados estatisticamente por análise de variância (ANOVA) de três vias com tempos de amostragem, tratamento com LC e condição diabética como fatores. Quando a interação e/ou os efeitos principais eram significativos, as médias eram comparadas entre os diferentes grupos experimentais em diferentes momentos utilizando o teste *post hoc* de comparação múltipla de Tukey. Os gráficos foram desenhados utilizando o software Graphpad Prism 8 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). Não utilizamos métodos estatísticos para predeterminar o tamanho da amostra. Os tamanhos das amostras foram estimados com base na disponibilidade da amostra, questões éticas sobre a realização de objetivos experimentais sem desperdiçar muitos animais e estudos experimentais anteriores.^{11,16} Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Nossos resultados mostraram que o consumo por 5 semanas de uma dieta hipercalórica concomitante à injeção de baixa dose de STZ induziu um fenótipo de DM2 caracterizado por hiperinsulinemia e hiperglicemia. O efeito dos fatores principais (condição diabética; 2 níveis, tratamento com LC; 2 níveis e tempo de amostragem; 3 níveis) e sua interação em cada variável são mostrados na tabela 1. Uma análise ANOVA de três vias indicou um efeito principal do tempo de amostragem ($p = 0,0031$), tratamento com LC ($p = 0,0001$), condição diabética ($p = 0,0001$) e interação do tempo de amostragem $\times$ tratamento LC $\times$ condição diabética ($p = 0,0018$) no nível de insulina em diferentes grupos experimentais (Tabela 1). As alterações nos níveis de insulina no soro em camundongos diabéticos tratados com LC são mostradas na Figura 1A. O nível sérico de insulina aumentou significativamente no dia 7 após a indução do diabetes (dia 0 do tratamento com LC) em relação aos animais controle saudáveis e permaneceu elevado até o dia 28 do experimento ($p < 0,05$). O nível sérico de insulina diminuiu de forma significativa em camundongos diabéticos após duas e

Artigo Original

quatro semanas de tratamento com LC em comparação com camundongos diabéticos não tratados ($p < 0,05$) (Figura 1A). O tratamento de camundongos diabéticos com LC por mais tempo, entre 14 e 28 dias de tratamento, não foi mais eficaz na redução do nível de insulina ($p > 0,05$) (Figura 1A).

Uma análise ANOVA de três vias indicou um efeito principal do tempo de amostragem ($p = 0,0002$), tratamento com LC ($p = 0,0005$), condição diabética ($p = 0,0002$) e interação do tempo de amostragem $\times$ tratamento com LC $\times$ condição diabética ($p = 0,0002$) na concentração de glicose sérica em diferentes grupos experimentais. O nível de glicose sérica foi significativamente maior em camundongos diabéticos nos dias 14 e 28 após a indução do diabetes em comparação com animais saudáveis ($p < 0,05$), enquanto a administração de dieta suplementada com HF/HC e injeção de STZ não apresentou efeito significativo no nível de glicose sérica durante a primeira semana de indução experimental do diabetes ($p > 0,05$) (Figura 1B). Observou-se que o tratamento de camundongos diabéticos com LC resultou em redução significativa do açúcar no sangue, conforme observado nos dias 14 e 28, em comparação com camundongos diabéticos não tratados ($p < 0,05$) (Figura 1B). A ingestão de LC não teve um efeito evidente no nível de glicose sérica em camundongos saudáveis ($p > 0,05$) (Figura 1B).

Uma análise ANOVA de três vias indicou um efeito principal do tempo de amostragem ($p = 0,0019$), tratamento com LC ($p = 0,0017$), condição diabética ($p = 0,0005$) e interação do tempo de amostragem $\times$ tratamento LC $\times$ condição diabética ($p = 0,0015$) no índice HOMA-IR em diferentes grupos experimentais. O índice HOMA-IR em animais diabéticos aumentou significativamente no 14º e 28º dias do período experimental em relação aos camundongos saudáveis ($p < 0,05$), enquanto não

apresentou alteração significativa na primeira semana após a indução experimental do diabetes ($p > 0,05$) (Figura 1C). A administração oral de LC teve efeito de redução significativa no índice HOMA-IR nos dias 14 e 28 do período experimental em camundongos diabéticos ($p < 0,05$) (Figura 1C). Como mostrado na Figura 2, foi observado maior peso corporal em camundongos que receberam dieta suplementada com HF/HC em todos os momentos do experimento em comparação com camundongos saudáveis ($p < 0,05$). Durante as quatro semanas de observação dos camundongos diabéticos tratados com LC, houve uma perda de peso, em relação ao dia 0, ou seja, antes do início do tratamento ($p < 0,05$) (Figura 2).

Em relação à concentração de quemerina sérica, uma ANOVA de três vias mostrou um efeito principal do tempo de amostragem ($p = 0,0003$), tratamento com LC ($p = 0,0005$), condição diabética ($p = 0,0003$) e interação do tempo de amostragem $\times$ tratamento LC $\times$ condição diabética ($p = 0,0003$). Nossos resultados mostraram que os níveis séricos de quemerina foram significativamente maiores no grupo diabético do que no grupo controle em todos os momentos de amostragem, com o nível mais alto no dia 28 do experimento ($p < 0,05$). Duas semanas após o tratamento com LC, o nível de quemerina sérica de camundongos diabéticos não mostrou diferença significativa com o de camundongos diabéticos não tratados ($p > 0,05$), enquanto um efeito de redução significativa no nível de quemerina sérica foi observado quando camundongos diabéticos consumiram LC por 28 dias ($p < 0,05$) (Figura 3).

Em relação aos níveis de quemerina do músculo cardíaco e de mRNA do CMKLR1, uma ANOVA de três vias mostrou um efeito principal do tempo de amostragem (quemerina $p = 0,0001$, CMKLR1 $p = 0,0003$), tratamento com LC

Tabela 1 – Resultados da análise de ANOVA de três vias para determinação dos efeitos da condição diabética (D), tempo de amostragem (TA) e tratamento com LC (LC) e suas interações (D $\times$ TA $\times$ LC) em cada variável

Variável	Fatores principais						Interações dos fatores principais	
	Condição diabética (D)		Tratamento com LC		Tempos de amostragem (TA)		D $\times$ LC $\times$ TA	
	p value	F (1,48)	p value	F (1,48)	p value	F (2,48)	p value	F (2,48)
Insulina	$p = 0,0001$	305,92	$p = 0,0001$	17,41	$p = 0,0031$	4,89	$p = 0,0018$	3,73
Glicose	$p = 0,0002$	6182,2	$p = 0,0005$	1248,2	$p = 0,0002$	634,6	$p = 0,0002$	67,59
HOMA-IR	$p = 0,0005$	447,02	$p = 0,0017$	12,95	$p = 0,0019$	8,12	$p = 0,0015$	8,91
MRNA da quemerina adiposa	$p = 0,0003$	1761,2	$p = 0,0003$	1040,3	$p = 0,0008$	125,45	$p = 0,0007$	319,21
MRNA da quemerina cardíaca	$p = 0,0002$	5546,3	$p = 0,0001$	187,6	$p = 0,0002$	73,36	$p = 0,0002$	67,9
Proteína quemerina adiposa	$p = 0,0002$	2267,2	$p = 0,0002$	762,21	$p = 0,0002$	70,23	$p = 0,0003$	64,22
Proteína quemerina cardíaca	$p = 0,0003$	1651,4	$p = 0,0002$	641,22	$p = 0,0003$	62,27	$p = 0,0004$	64,12
MRNA do CMKLR1 adiposo	$p = 0,0001$	8376,2	$p = 0,0001$	306,99	$p = 0,0001$	96,51	$p = 0,0001$	65,73
MRNA do CMKLR1 cardíaco	$p = 0,0001$	2172,3	$p = 0,0002$	65,04	$p = 0,0003$	75,59	$p = 0,0002$	7,37
Quemerina sérica	$p = 0,0003$	3759,4	$p = 0,0005$	183,59	$p = 0,0003$	423,2	$p = 0,0003$	91,87
IL1- β	$p = 0,0005$	2042,1	$p = 0,0002$	53,12	$p = 0,0004$	375,6	$p = 0,0008$	68,46
TNF- α	$p = 0,0001$	4644,3	$p = 0,0002$	475,6	$p = 0,0002$	2516,2	$p = 0,0002$	439,17

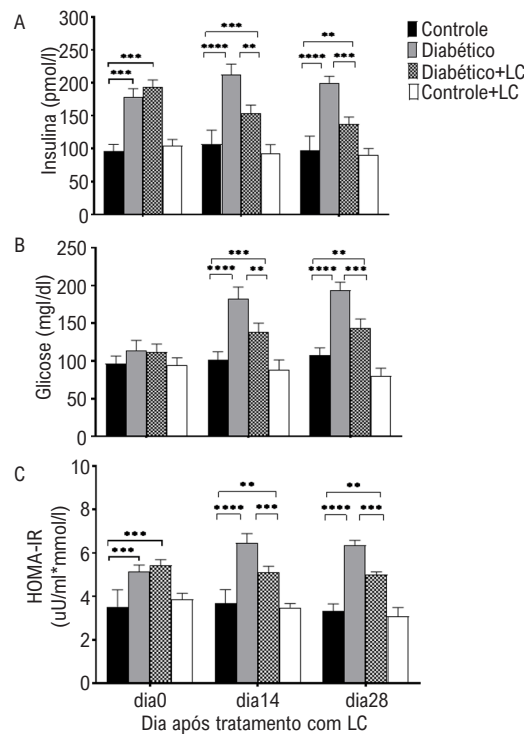


Figura 1 – Níveis séricos de insulina (A), glicose (B) e índice HOMA-IR em diferentes grupos experimentais nos dias 0, 14 e 28 após o tratamento com LC. Os dados são médias $\pm$ DP. O nível de significância entre os grupos em cada momento de amostragem foi estabelecido em * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

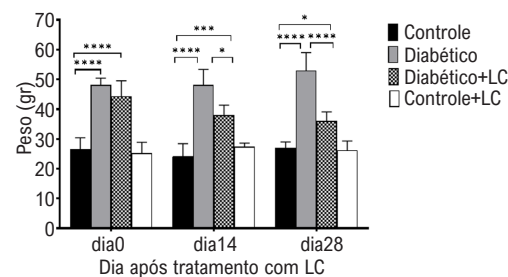


Figura 2 – Mudanças no peso corporal em diferentes grupos experimentais nos dias 0, 14 e 28 após o tratamento com LC. Os dados são médias $\pm$ DP. O nível de significância entre os grupos em cada momento de amostragem foi estabelecido em * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

(quemerina, $p = 0,0002$; CMKLR1, $p = 0,0002$), condição diabética (quemerina, $p = 0,0002$; CMKLR1, $p = 0,0001$) e interação entre três fatores (quemerina, $p < 0,0001$; CMKLR1, $p = 0,0002$). Os níveis de mRNA e proteína da quemerina e CMKLR1 no tecido cardíaco de camundongos diabéticos foram maiores do que os dos animais saudáveis em todos os momentos de amostragem após a indução do diabetes ($p < 0,05$) (Figura 4 e Tabela 2). O consumo oral de LC por duas semanas não teve efeito significativo na redução da

expressão da quemerina ou CMKLR1 no tecido cardíaco de camundongos diabéticos ($p > 0,05$), enquanto 28 dias após o tratamento com LC a expressão dos genes estudados foi reduzida no tecido cardíaco de camundongos diabéticos em comparação com os animais diabéticos não tratados ($p < 0,05$) (Figura 4, Tabela 2).

Em relação à quemerina adiposa e níveis de mRNA e proteína de CMKLR1, uma ANOVA de três vias mostrou um efeito principal do tempo de amostragem (quemerina,

Artigo Original

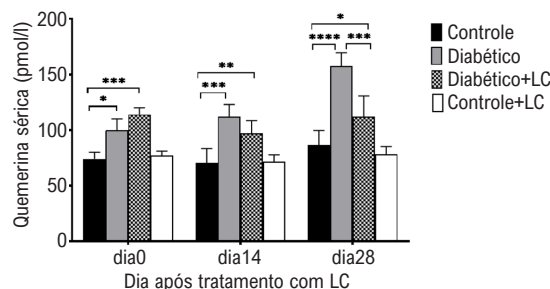


Figura 3 – Níveis séricos de quemerina em diferentes grupos experimentais nos dias 0, 14 e 28 após o tratamento com LC. Os dados são médias $\pm$ DP. O nível de significância entre os grupos em cada momento de amostragem foi estabelecido em * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

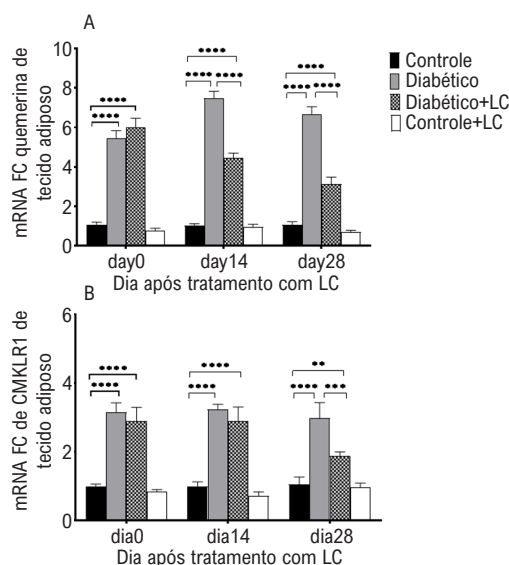


Figura 4 – Níveis de expressão gênica de quemerina (A) e CMKLR1 (B) no tecido adiposo de diferentes grupos experimentais nos dias 0, 14 e 28 após o tratamento com LC. O método qRT-PCR foi utilizado para análise da expressão relativa dos genes estudados. GAPDH foi utilizado como gene de housekeeping. O nível de significância entre os grupos em cada momento de amostragem foi estabelecido em * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Tabela 2 – Nível de quemerina no tecido cardíaco dos grupos experimentais. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP. Letras minúsculas diferentes (a, b) demonstram diferenças significativas entre os grupos em cada dia do experimento ($p < 0,05$). Letras maiúsculas diferentes (A, B) demonstram diferenças significativas entre os tempos de tratamento em cada grupo ($p < 0,05$)

	Nível de quemerina no tecido cardíaco (ng/mg proteína)		
	Dia após o tratamento com LC		
	0	14	28
Controle	2,47 $\pm$ 0,42 ^{aA}	2,56 $\pm$ 0,27 ^{aA}	2,27 $\pm$ 0,22 ^{aA}
Diabético	3,01 $\pm$ 0,31 ^{aA}	4,97 $\pm$ 0,48 ^{bB}	5,51 $\pm$ 0,41 ^{bB}
Diabético + LC	2,81 $\pm$ 0,16 ^{aA}	4,42 $\pm$ 0,38 ^{bB}	3,13 $\pm$ 0,29 ^{aA}
Controle + LC	2,32 $\pm$ 0,38 ^{aA}	2,67 $\pm$ 0,33 ^{aA}	2,37 $\pm$ 0,28 ^{aA}

LC: L-carnitina.

$p = 0,0008$; CMKLR1 $p = 0,0001$), tratamento com LC (quequerina, $p = 0,0003$; CMKLR1, $p = 0,0001$), condição diabética (quequerina, $p = 0,0003$; CMKLR1 $p = 0,0001$) e interação entre os três fatores (quequerina, $p = 0,0007$; CMKLR1, $p = 0,0001$). Observou-se que os animais que receberam dieta suplementada com HF/HC apresentaram níveis maiores de proteína e de mRNA de quequerina e CMKLR1 no tecido adiposo no 7º, 14º e 28º dias após a alimentação final em comparação com os animais que receberam dieta normal ($p < 0,05$) (Figura 5 A-B, Tabela 3). O tratamento de camundongos diabéticos com LC por 14 ou 28 dias resultou em uma redução significativa dos níveis de proteína quequerina e mRNA no tecido adiposo de animais diabéticos quando comparados com camundongos diabéticos não tratados ($p < 0,05$) (Figura 5A, Tabela 2). Os animais que receberam LC por 14 dias não apresentaram alteração significativa na expressão de CMKLR1 ($p > 0,05$), enquanto aqueles que foram tratados com LC por 28 dias apresentaram menor expressão de CMKLR1 quando comparados com camundongos diabéticos não tratados ($p < 0,05$) (Figura 5B).

Em relação à concentração sérica de IL1- β e TNF- α , uma ANOVA de três vias mostrou um efeito principal do tempo de amostragem (IL1- β , $p = 0,0004$ e TNF- α , $p = 0,0002$), tratamento (IL1- β , $p = 0,0002$ e TNF- α , $p = 0,0002$), condição diabética (IL1- β ; $p = 0,0005$, TNF- α $p = 0,0001$) e interação entre três fatores (IL1- β , $p = 0,0008$; TNF- α , $p = 0,0002$). Os níveis séricos de IL1- β e TNF- α aumentaram significativamente no grupo diabético em comparação com o grupo controle nos dias 14 e 28 após a indução do diabetes ($p < 0,05$) (Tabelas 4 e 5). O tratamento de camundongos

diabéticos com LC por 14 dias não teve efeitos significativos nos níveis séricos de IL-1 β e TNF- α em comparação com camundongos diabéticos não tratados ($p > 0,05$). No entanto, quatro semanas após o tratamento com LC, as concentrações séricas de ambos os fatores inflamatórios foram significativamente reduzidas em comparação com camundongos diabéticos não tratados.

Discussão

No presente estudo, foi estudado o efeito da suplementação de LC na expressão de quequerina e seu receptor nos tecidos adiposo e cardíaco de ratos obesos e resistentes à insulina experimentalmente induzidos. De acordo com estudos anteriores em modelo de roedor de diabetes tipo 2, nossos resultados mostraram que o consumo de cinco semanas de dieta suplementada com HF/HC, juntamente com a injeção de uma única dose baixa de STZ em camundongos, resultou em resistência à insulina e obesidade, caracterizada por hiperglicemia, hiperinsulinemia e aumento do índice HOMA-IR e peso corporal.^{16,18,19} Foi observado que a suplementação da dieta com HF/HC por cinco semanas resultou em hiperinsulinemia sem alteração óbvia da glicose sanguínea, enquanto após duas semanas de alimentação com dieta hipercalórica, os animais mostraram sintomas séricos de resistência à insulina, incluindo hiperinsulinemia e hiperglicemia. Esses achados sugerem que as alterações metabólicas séricas induzidas por esse tratamento foram mais semelhantes às do diabetes tipo 2 do que às do diabetes tipo 1.

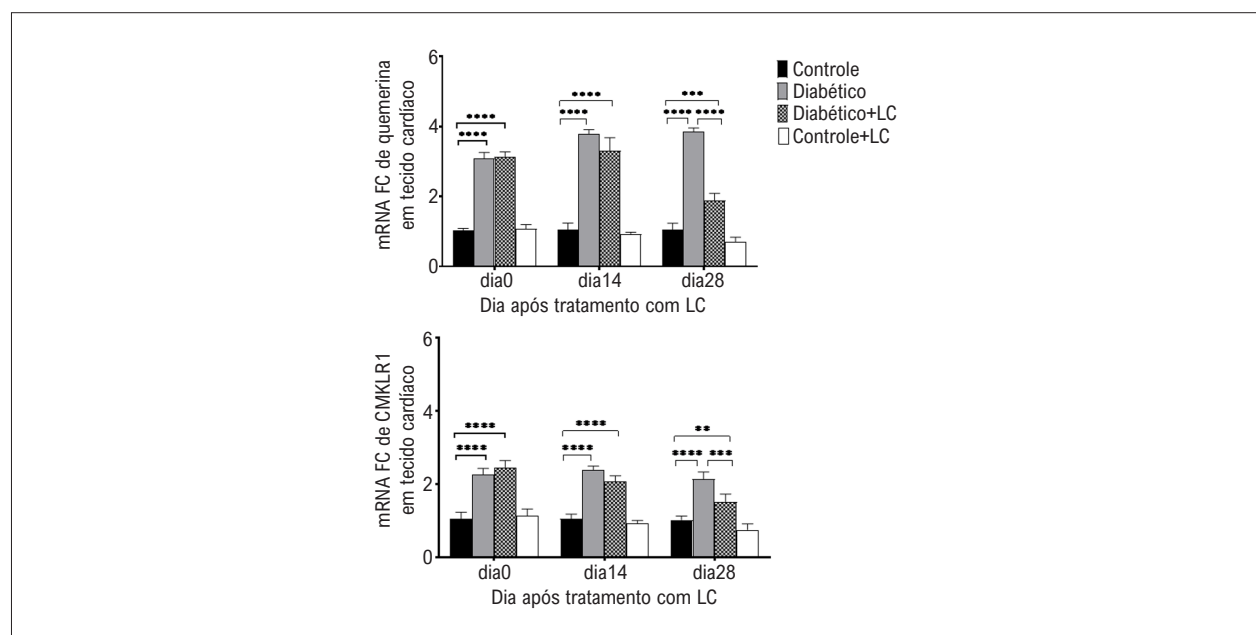


Figura 5 – Níveis de expressão gênica de quequerina (A) e CMKLR1 (B) no tecido cardíaco de diferentes grupos experimentais nos dias 0, 14 e 28 após o tratamento com LC. O método qRT-PCR foi utilizado para análise da expressão relativa dos genes estudados. GAPDH foi utilizado como gene de housekeeping. Os dados são médias $\pm$ DP. O nível de significância entre os grupos em cada momento de amostragem foi estabelecido em * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Tabela 3 – Nível de quemerina no tecido adiposo de diferentes grupos experimentais. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP. Letras minúsculas diferentes (a, b) demonstram diferenças significativas entre os grupos em cada dia do experimento ($p < 0,05$). Letras maiúsculas diferentes (A, B) demonstram diferenças significativas entre os tempos de tratamento em cada grupo ($p < 0,05$)

Nível de quemerina no tecido adiposo (ng/mg proteína)			
Dia após o tratamento com LC			
	0	14	28
Controle	7,62 $\pm$ 2,58 ^{aA}	8,11 $\pm$ 1,32 ^{aA}	6,49 $\pm$ 1,07 ^{aA}
Diabético	13,22 $\pm$ 3,61 ^{ba}	14,78 $\pm$ 2,59 ^{ba}	16,72 $\pm$ 97 ^{bb}
Diabético + LC	12,64 $\pm$ 2,09 ^{ba}	10,36 $\pm$ 1,78 ^{cb}	10,97 $\pm$ 3,12 ^{bb}
Controle + LC	6,82 $\pm$ 1,94 ^{aA}	7,09 $\pm$ 2,06 ^{aA}	7,44 $\pm$ 1,19 ^{aA}

LC: l-carnitina.

Tabela 4 – Nível sérico de IL1- β em diferentes grupos experimentais. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP. Letras minúsculas diferentes (a, b) demonstram diferenças significativas entre os grupos em cada dia do experimento ($p < 0,05$). Letras maiúsculas diferentes (A, B) demonstram diferenças significativas entre os tempos de tratamento em cada grupo ($p < 0,05$). LC: l-carnitina

Nível sérico de TNF- α (pmol/L)			
Dia após o tratamento com LC			
	0	14	28
Controle	0,71 $\pm$ 0,19 ^{aA}	0,65 $\pm$ 0,10 ^{aA}	0,75 $\pm$ 0,09 ^{aA}
Diabético	0,65 $\pm$ 0,11 ^{aA}	3,92 $\pm$ 0,38 ^{bb}	7,10 $\pm$ 0,68 ^{bc}
Diabético + LC	1,33 $\pm$ 0,16 ^{ba}	3,34 $\pm$ 0,50 ^{bb}	3,94 $\pm$ 0,43 ^{cb}
Controle + LC	0,78 $\pm$ 0,18 ^{aA}	0,98 $\pm$ 0,16 ^{aA}	0,57 $\pm$ 0,11 ^{db}

LC: l-carnitina.

Tabela 5 – Nível sérico de TNF- α em diferentes grupos experimentais nos dias 0, 14 e 28 após o tratamento com LC. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP. Letras minúsculas diferentes (a, b) demonstram diferenças significativas entre os grupos em cada dia do experimento ($p < 0,05$). Letras maiúsculas diferentes (A, B) demonstram diferenças significativas entre os tempos de tratamento em cada grupo ($p < 0,05$)

Nível sérico de IL1- β (pmol/L)			
Dia após o tratamento com LC			
	0	14	28
Controle	0,93 $\pm$ 0,11 ^{aA}	1,02 $\pm$ 0,14 ^{aA}	0,89 $\pm$ 0,31 ^{aA}
Diabético	1,23 $\pm$ 0,33 ^{aA}	2,96 $\pm$ 0,12 ^{bb}	5,78 $\pm$ 0,21 ^{bb}
Diabético + LC	1,33 $\pm$ 0,26 ^{aA}	2,23 $\pm$ 0,27 ^{bb}	3,46 $\pm$ 0,12 ^{cc}
Controle + LC	1,07 $\pm$ 0,24 ^{aA}	0,98 $\pm$ 0,19 ^{aA}	0,82 $\pm$ 0,41 ^{aA}

LC: l-carnitina.

Nossos resultados mostraram que a expressão de quemerina e seu receptor CMKLR1 nos tecidos adiposo e cardíaco de camundongos diabéticos, aumentou após a indução do diabetes experimental. Também foi observado que animais diabéticos apresentaram maior concentração sérica de quemerina em comparação com animais saudáveis. Esse achado sugere que mudanças simultâneas na quantidade de quemerina e seu receptor no estado diabético exacerba a função desse hormônio nos tecidos-alvo e isso pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento

de distúrbios funcionais dos tecidos adiposo e cardíaco no estado diabético. A maior parte dos dados humanos e de animais suporta uma ligação entre quemerina, obesidade e síndrome metabólica, um grupo de distúrbios metabólicos que aumentam o risco de DCV. De acordo com nossos resultados, estudos em humanos e animais relataram os achados paralelos de que animais obesos e diabéticos têm níveis circulantes elevados de quemerina em comparação com indivíduos ou animais saudáveis ou magros.^{22,23} Vários mecanismos possíveis podem ser aceitos sobre os efeitos do aumento da

expressão de quemerina e CMKLR1 no início e progressão da resistência à insulina em animais diabéticos. Sabe-se agora que a inflamação tem um papel importante na resistência à insulina do tecido adiposo e na disfunção do músculo cardíaco.²⁴ A obesidade está correlacionada a um aumento significativo na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , que podem induzir resistência à insulina e morte celular no músculo cardíaco.^{25,26} Nossos achados mostraram níveis séricos aumentados de IL-1- β e TNF- α após a indução do diabetes. Os níveis séricos de quemerina se correlacionam com os níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1- β e IL-6.^{6,7,25} A quemerina também tem efeitos adversos sobre os cardiomiócitos através da indução da caspase 9 e apoptose celular mediada por AKT.¹⁰ Tomados em conjunto, esses dados permitem a conclusão de que a superexpressão observada de quemerina e seu receptor em tecidos adiposos e cardíacos de camundongos diabéticos pode ter um papel importante na progressão da resistência à insulina e disfunções cardíacas no estado diabético.

Nossos resultados mostraram que a administração de LC por 4 semanas pode atenuar a expressão da quemerina e de seu receptor nos tecidos adiposo e cardíaco de camundongos diabéticos. Essas alterações foram associadas à melhora dos sintomas de resistência à insulina e à redução dos níveis séricos de quemerina e de alguns fatores inflamatórios. Em concordância com os resultados do presente estudo, estudos anteriores mostraram que o uso de LC leva ao aumento da sensibilidade geral à insulina e da captação de glicose mediada pela insulina no corpo inteiro em animais ou humanos com diabetes tipo 2.^{16,26} Evidências consideráveis apoiam que o suprimento excessivo de ácidos graxos e a obesidade levam ao acúmulo ectópico de vários metabólitos lipídicos no músculo cardíaco e possivelmente em outros tecidos que são prejudiciais à sinalização da insulina, levando à resistência insulínica.²⁷ As células do músculo cardíaco não podem sintetizar LC *de novo* e devem obter a LC de forma exógena através da carnitina/transportador de cátions orgânicos 2.²⁸ Com base nesses achados, sugerimos que a suplementação de LC na dieta pode restaurar o *pool* de LC e reduzir os metabólitos lipídicos e a lipotoxicidade nos tecidos cardíaco e adiposo.

Com base em nosso conhecimento, os efeitos da LC no nível sistêmico de quemerina ou sua expressão no tecido cardíaco de animais ou humanos com diabetes não foram investigados até o momento. Nossos resultados, pela primeira vez, mostraram que os níveis de proteína e mRNA da quemerina e seu receptor eram reduzidos no tecido cardíaco de camundongos diabéticos, concomitantemente ao aumento da sensibilidade à insulina em todo o corpo. Achados anteriores mostraram que os níveis de mRNA e proteína da quemerina estavam elevados no tecido adiposo epicárdico de pacientes com doença arterial coronariana.²⁹ O nível sérico de quemerina também está elevado em pacientes com doença arterial coronariana e correlacionado com a gravidade e extensão da estenose coronariana e vários parâmetros cardiometabólicos.³⁰ Foi observado que a quemerina aumenta a apoptose e a atividade da caspase 9 em cardiomiócitos

murinos e melhora os parâmetros cardioprotetores no coração de rato perfundido isolado.^{10,31} O tratamento com quemerina também altera o destino das células mioblásticas, da miogênese para a adipogênese, que é caracterizada pelo aumento dos níveis de ERO e do conteúdo de TG das células tratadas.³² Tomados em conjunto, concluiu-se que a redução da expressão da quemerina e de seu receptor no tecido cardíaco de camundongos diabéticos após o tratamento com LC pode atenuar o efeito adverso da quemerina nos cardiomiócitos em animais diabéticos. Mais estudos são necessários para confirmar esta opinião.

Embora os resultados do presente estudo tenham mostrado que o tratamento com LC pode atenuar o aumento da expressão da quemerina nos tecidos-alvo, os mecanismos moleculares que regulam sua expressão permanecem pouco compreendidos. Nossos resultados mostraram que o tratamento com LC pode reduzir os níveis séricos de TNF- α e IL-1- β em ratos obesos diabéticos. Foi observado que essas citocinas pró-inflamatórias induzem a expressão e secreção de mRNA da quemerina pelos adipócitos 3T3-L1.³³ O nível sérico de quemerina também está associado ao nível sérico de TNF- α em pacientes obesos.³⁴ Com base nesses achados, a redução da expressão de quemerina em camundongos diabéticos pode ser devido a uma diminuição na secreção de mediadores inflamatórios. A melhora da hiperinsulinemia também pode ser outro mecanismo da LC na redução da expressão da quemerina. Nossos resultados mostraram que a LC pode atenuar o aumento do nível de insulina em camundongos obesos e diabéticos. Como a insulina pode aumentar a secreção de quemerina do tecido adiposo *in vitro* e em explantes de tecido,³⁵ sugerimos que a redução da insulina em animais tratados com LC pode ter um papel regulador na expressão da quemerina nos tecidos adiposo e cardíaco de camundongos diabéticos.

Esse estudo tem algumas limitações. Em nosso estudo, a expressão gênica foi medida no tecido cardíaco total em animais experimentais. Tendo em vista que vários tipos de células cardíacas, como cardiomiócitos e fibroblastos cardíacos, podem ter diferentes ações na patogênese da doença cardíaca, nossos dados não permitiram distinguir perfis de expressão entre os vários tipos de células. Além disso, foram confirmadas diferenças nos perfis de expressão gênica entre os tecidos cardíacos dos ventrículos direito e esquerdo e nos átrios, além das diferenças entre os tipos de células cardíacas. Assim, não diferenciamos a expressão gênica entre diferentes partes do tecido cardíaco nos animais experimentais. Outra limitação está relacionada ao fato de que medimos todos os fatores em animais adultos jovens e em um modelo experimental de diabetes de curto prazo. A este respeito, é interessante notar que o envelhecimento e o diabetes de longa duração são, de longe, o fator de risco dominante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e a prevalência de doenças cardiovasculares aumenta dramaticamente com o aumento da idade. Não determinamos se o tratamento com LC em ratos idosos ou diabetes de longa duração leva a uma downregulação semelhante à expressão de quemerina e seu receptor no tecido cardíaco de ratos diabéticos.

Conclusão

Em resumo, nossos dados mostraram que o consumo de uma dieta hipercalórica resultou em obesidade, resistência à insulina e upregulação da quemerina e seu receptor, CMKLR1, nos tecidos adiposo e cardíaco de camundongos. O tratamento de camundongos diabéticos com LC pode atenuar os sintomas de resistência à insulina e suprimir a superexpressão de quemerina em animais diabéticos. Os resultados do presente experimento ajudam a compreender o novo efeito regulatório da LC na expressão do gene cardíaco em condições de obesidade e diabetes. Mais estudos são necessários para fornecer mais evidências sobre a terapia nutricional com LC para o manejo não farmacológico de pacientes com diabetes e DCV com base na regulação dos componentes da quemerina no músculo cardíaco.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tabandeh MR, Hosseini SA; Obtenção de dados: Amiri R; Análise

e interpretação dos dados: Amiri R, Tabandeh MR, Hosseini SA; Análise estatística: Amiri R, Tabandeh MR, Hosseini SA; Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tabandeh MR; Redação do manuscrito: Amiri R, Tabandeh MR.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Shahid Chamran University of Ahvaz.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Rezvan Amiri pela Shahid Chamran University of Ahvaz.

Referências

1. Francesquet M, Silva PTD, Schneiders LB, Silveira JFCD, Soares SS, Tornquist D, et al. Youth overweight/obesity and its relationship with cardiovascular disease and parental risk factors. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(4):411-416. doi: 10.20945/2359-399700000156.
2. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63(4):250-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006.
3. Moussa K, Gurung P, Adams-Huet B, Devaraj S, Jialal I. Increased eosinophils in adipose tissue of metabolic syndrome. *J Diabetes Complications.* 2019;33(8):535-538. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.010.
4. Nagpal S, Patel S, Jacob H, DiSepio D, Ghosh C, Malhotra M, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol.* 1997;109(1):91-5. doi: 10.1111/1523-1747.ep12276660.
5. El Husseny MW, Mamdouh M, Shaban S, Ibrahim Abushouk A, Zaki MM, Ahmed OM, et al. Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8095926. doi: 10.1155/2017/8095926.
6. El-Deeb TS, Bakkar SM, Eltoony L, Zakhary MM, Kamel AA, Nafee AM, et al. The adipokine chemerin and fetuin-a serum levels in type 2 diabetes mellitus: relation to obesity and inflammatory markers. *Egypt J Immunol.* 2018;25(1):191-202.
7. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Wiest R, et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol.* 2010;72(3):342-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03664.x.
8. Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, Apostolakis E, Papadakis HH. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periaortic fat: a possible role for local chemerin in atherosclerosis? *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:56. doi: 10.1186/1471-2261-14-56.
9. Dimitriadis GK, Kaur J, Adya R, Miras AD, Mattu HS, Hattersley JG, et al. Chemerin induces endothelial cell inflammation: activation of nuclear factor-kappa beta and monocyte-endothelial adhesion. *Oncotarget.* 2018;9(24):16678-16690. doi: 10.18632/oncotarget.24659.
10. Rodríguez-Penas D, Feijóo-Bandín S, García-Rúa V, Mosquera-Leal A, Durán D, Varela A, et al. The adipokine chemerin induces apoptosis in cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(1):176-92. doi: 10.1159/000430343.
11. Hao J, Shen W, Tian C, Liu Z, Ren J, Luo C, et al. Mitochondrial nutrients improve immune dysfunction in the type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Cell Mol Med.* 2009;13(4):701-11. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00342.x.
12. Malone JJ, Schocken DD, Morrison AD, Gilbert-Barnes E. Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiency. *J Diabetes Complications.* 1999;13(2):86-90. doi: 10.1016/s1056-8727(99)00039-2.
13. Bavari M, Tabandeh MR, Varzi HN, Bahramzadeh S. Neuroprotective, antiapoptotic and antioxidant effects of L-carnitine against caffeine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cell line. *Drug Chem Toxicol.* 2016;39(2):157-66. doi: 10.3109/01480545.2015.1063062.
14. Guimarães SMS, Cruz WMS, Weigert GS, Scalco FB, Colafranceschi AS, Ribeiro MG, et al. Decompensated Chronic Heart Failure Reduces Plasma L-carnitine. *Arch Med Res.* 2018;49(4):278-281. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.09.004.
15. Vacante F, Senesi P, Montesano A, Frigerio A, Luzi L, Terruzzi I. L-Carnitine: An Antioxidant Remedy for the Survival of Cardiomyocytes under Hyperglycemic Condition. *J Diabetes Res.* 2018;9;2018:4028297. doi: 10.1155/2018/4028297.
16. Kohan Nr, Nazifi S, Tabandeh MR, Lari MA. Effect of L-Carnitine supplementation on apelin and apelin receptor (Apj) expression in cardiac muscle of obese diabetic rats. *Cell J.* 2018;20(3):427-434. doi: 10.22074/cellj.2018.5408.
17. Hamza RT, Elkabbany ZA, Shedid AM, Hamed AI, Ebrahim AO. Serum chemerin in obese children and adolescents before and after L-Carnitine therapy: relation to nonalcoholic fatty liver disease and other features of metabolic syndrome. *Arch Med Res.* 2016;47(7):541-549. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.010.
18. Gilbert ER, Fu Z, Liu D. Development of a nongenetic mouse model of type 2 diabetes. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:416254. doi: 10.1155/2011/416254.
19. Barrière DA, Noll C, Roussy G, Lizotte F, Kessai A, Kirby K, et al. Combination of high-fat/high-fructose diet and low-dose streptozotocin to model long-term type-2 diabetes complications. *Sci Rep.* 2018;8(1):424. doi: 10.1038/s41598-017-18896-5.
20. Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, Foletto KC, Bertoluci MC. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):138-42. doi: 10.1590/2359-3997000000169.

21. Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem*. 2009;55(4):611-22. doi: 10.1373/clinchem.2008.112797.
22. Bozaoglu K, Segal D, Shields KA, Cummings N, Curran JE, Comuzzie AG, et al. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):3085-8. doi: 10.1210/jc.2008-1833 8.
23. Ernst MC, Issa M, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology*. 2010;151(5):1998-2007. doi: 10.1210/en.2009-1098.
24. Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complications*. 2000;14(3):154-74. doi: 10.1016/s1056-8727(00)00067-2.
25. Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, Luini W, Massardi L, Facchetti F, et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood*. 2007;109(9):3625-32. doi: 10.1182/blood-2006-08-038844.
26. Bene J, Hadzsiev K, Melegh B. Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2018;7(8):8. doi: 10.1038/s41387-018-0017-1.
27. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin*. 2012;8(4):609-17. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.005.
28. Iwata D, Kato Y, Wakayama T, Sai Y, Kubo Y, Iseki S, et al. Involvement of carnitine/organic cation transporter OCTN2 (SLC22A5) in distribution of its substrate carnitine to the heart. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2008;23(3):207-15. doi: 10.2133/dmpk.23.207.
29. Gao X, Mi S, Zhang F, Gong F, Lai Y, Gao F, et al. Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:87. doi: 10.1186/1475-2840-10-87.
30. Hah YJ, Kim NK, Kim MK, Kim HS, Hur SH, Yoon HJ, et al. Relationship between chemerin levels and cardiometabolic parameters and degree of coronary stenosis in Korean patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab J*. 2011;35(3):248-54. doi: 10.4093/dmj.2011.35.3.248.
31. Kutlay Ö, Kaygısız Z, Kaygısız B. The Effect of chemerin on cardiac parameters and gene expressions in isolated perfused rat heart. *Balkan Med J*. 2019;1;36(1):43-8. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.1787.
32. Li HX, Chen KL, Wang HY, Tang CB, Xu XL, Zhou GH. Chemerin inhibition of myogenesis and induction of adipogenesis in C2C12 myoblasts. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;414:216-23. doi: 10.1016/j.mce.2015.07.006.
33. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M, et al. Interleukin-1 β induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. *Regul Pept*. 2009;154(1-3):102-6. doi: 10.1016/j.regpep.2009.02.010.
34. Parlee SD, Ernst MC, Muruganandan S, Sinal CJ, Goralski KB. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α . *Endocrinology*. 2010;151(6):2590-602. doi: 10.1210/en.2009-0794.
35. Tan BK, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Kaur J, Heutling D, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes*. 2009;58(9):1971-7. doi: 10.2337/db08-1528.



Suplementação de L-Carnitina no Coração Diabético

L-Carnitine Supplementation in the Diabetic Heart

Filipe Welton Leal Pereira¹ e Sergio Alberto Rupp de Paiva¹ 

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp),¹ Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Novo Efeito Cardioprotetor da L-Carnitina em Camundongos Obesos Diabéticos: Regulação da Expressão de Quemerina e CMKLR1 no Coração e Tecidos Adiposos

A carnitina é um nutriente não essencial, derivado de aminoácidos, e sua principal fonte alimentar são a carne vermelha, a carne de aves e os laticínios. Parte da carnitina pode ser produzida endogenamente a partir da lisina e da metionina, principalmente pelo fígado e rins.¹ Age sobretudo como cofator enzimático para o transporte de ácidos graxos de cadeia longa do citoplasma para o interior da mitocôndria e subsequente degradação para betaoxidação, e trata-se de uma via muito importante para metabolismo energético. Dessa forma, a carnitina é essencial como combustível para o músculo, e mais de 95% da substância é encontrada no músculo esquelético.¹ Fígado, coração, cérebro e rins detêm o restante das reservas de carnitina corporal ou possuem condições para síntese,¹ e tal distribuição mostra a importância da carnitina nesses órgãos. Estudos sobre a suplementação de L-carnitina estão sendo desenvolvidos na sarcopenia,² em doenças hepáticas,³ na insuficiência cardíaca⁴ e em doenças renais⁵ e neurológicas.^{6,7}

A maioria dos estudos mostrou benefício da L-carnitina nos fatores de risco cardiovascular, e sua suplementação reduz hipertensão, hiperlipidemia, hiperglicemia, diabetes melito insulino dependente, resistência à insulina, obesidade, inflamação e estresse oxidativo.^{4,8-12}

Além de atenuar os fatores de risco para a aterosclerose, a suplementação de L-carnitina pode melhorar o metabolismo energético do coração “diabético”, por meio da manipulação dos grupos acetila e acila pela mitocôndria. Desde que a L-carnitina é responsável por sua transferência através da membrana mitocondrial.¹³ Outro mecanismo proposto é o de que a suplementação de L-carnitina pode melhorar o microambiente inflamatório e oxidativo cardíaco causado pela hiperglicemia.¹⁴ Nesse sentido, um artigo de revisão sistemática e a metanálise de ensaios clínicos randomizados

mostraram que a suplementação de L-carnitina foi associada a redução de PCR, (interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e malondialdeído no plasma, e ao aumento das concentrações plasmáticas de superóxido dismutase.⁹

No que diz respeito à obesidade, observamos em revisão sistemática que a suplementação de L-carnitina reduziu peso corporal, índice de massa do corpo (IMC) e massa gorda, e a análise de subgrupo baseada na faixa de IMC basal dos participantes mostrou mais reduções em adultos com sobrepeso ou obesidade do que nos indivíduos com faixa de IMC normal.¹²

O artigo publicado na edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia tem como base obesidade, diabetes e inflamação.¹⁵

Os autores apresentaram resultados de estudo experimental, em que camundongos obesos com diabetes induzido receberam L-carnitina. Foram avaliadas a proteína da quemerina e o receptor CMKLR1 (do inglês *chemokine like receptor 1*) no soro e nos tecidos cardíaco e adiposo, outros marcadores inflamatórios além da resistência insulínica.¹⁵

A quemerina é uma nova adipocina que participa dos estágios iniciais da inflamação aguda e participa no desenvolvimento de hipertensão, progressão de lesões ateroscleróticas que possivelmente age por meio de seu receptor CMKLR1.¹⁶ Os autores conseguiram mostrar associação entre o consumo de L-carnitina e a redução dos valores de quemerina sérica nos tecidos cardíaco e adiposo em camundongos diabéticos tratados, além de reduzir valores de outros marcadores inflamatórios (IL 1 β e TNF- α) após 4 semanas do tratamento. Observou-se, também, que o grupo que sofreu a intervenção apresentou melhor perfil de resistência insulínica.¹⁵

A redução da quemerina e de outros marcadores inflamatórios podem estar mostrando a importância do processo inflamatório no coração diabético; entretanto, ainda é cedo para recomendar a suplementação de L-carnitina. Existem estudos que mostram que produtos de degradação da carnitina pela microbiota intestinal podem gerar o N-óxido-trimetilamina (TMAO).¹⁷ Observou-se em revisão sistemática que o TMAO esteve associado, em modo “dose-dependente”, ao aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade.¹⁷ Dessa maneira, faltam estudos que levem a entendimento do papel da suplementação da L-carnitina no tratamento adjuvante para a situação do coração diabético.

Palavras-chave

Carnitina; Metabolismo Energético; Reação em Cadeia da Polimerase.

Correspondência: Sergio Alberto Rupp Paiva •

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp)
- Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 18618-687,
Campus de Botucatu, Botucatu, SP - Brasil
E-mail: sergio.paiva@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210717>

Referências

1. Dahash BA, Sankararaman S. Carnitine deficiency. Treasure Island: StatPearls Publishing LLC; 2021.
2. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in Cirrhosis: From Pathogenesis to Interventions. *J Gastroenterol*. 2019;54(10):845-59. doi: 10.1007/s00535-019-01605-6.
3. Ishikawa H, Takaki A, Tsuzaki R, Yasunaka T, Koike K, Shimomura Y, et al. L-carnitine Prevents Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis in a Mouse Model with Upregulation of Mitochondrial Pathway. *PLoS One*. 2014;9(7):e100627. doi: 10.1371/journal.pone.0100627.
4. Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. L-Carnitine and Heart Disease. *Life Sci*. 2018;194:88-97. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.015.
5. Morgans HA, Chadha V, Warady BA. The Role of Carnitine in Maintenance Dialysis Therapy. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2545-51. doi: 10.1007/s00467-021-05101-z.
6. Kpka A, Ochociska A, Chojnowska S, Borzym-Kluczyk M, Skorupa E, Kna M, et al. Potential Role of L-Carnitine in Autism Spectrum Disorder. *J Clin Med*. 2021;10(6):1202. doi: 10.3390/jcm10061202.
7. Kpka A, Ochocinska A, Borzym-Kluczyk M, Skorupa E, Stasiewicz-Jarocka B, Chojnowska S, et al. Preventive Role of L-Carnitine and Balanced Diet in Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):1987. doi: 10.3390/nu12071987.
8. Abbasnezhad A, Hasanavand A, Falahi E, Kashkooli S, Asbaghi O, Choghakhori R. Effect of L-Carnitine Supplementation on Lipid Profiles of Patients with Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Nutr Food Sci*. 2020;25(2):124-32. doi: 10.3746/pnf.2020.25.2.124.
9. Fathizadeh H, Milajerdi A, Reiner Ž, Amirani E, Asemi Z, Mansournia MA, et al. The Effects of L-Carnitine Supplementation on Indicators of Inflammation and Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):1879-94. doi: 10.1007/s40200-020-00627-9.
10. Alanazi WA, Al-Harbi NO, Imam F, Ansari MA, Alhoshani A, Alasmari AF, et al. Role of Carnitine in Regulation of Blood Pressure (MAP/SBP) and Gene Expression of Cardiac Hypertrophy Markers (-MHC) During Insulin-Induced Hypoglycaemia: Role of Oxidative Stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(4):478-89. doi: 10.1111/1440-1681.13455.
11. Serban MC, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, Muntner P, et al. Impact of L-Carnitine on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2016;6:19188. doi: 10.1038/srep19188.
12. Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Mozaffari-Khosravi H, Salehi-Abargouei A. Effects of L-Carnitine Supplementation on Weight Loss and Body Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis of 37 Randomized Controlled Clinical Trials with Dose-Response Analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;37:9-23. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.03.008.
13. Savic D, Ball V, Curtis MK, Fialho MDLS, Timm KN, Hauton D, et al. L-Carnitine Stimulates In Vivo Carbohydrate Metabolism in the Type 1 Diabetic Heart as Demonstrated by Hyperpolarized MRI. *Metabolites*. 2021;11(3):191. doi: 10.3390/metabo11030191.
14. Vacante F, Senesi P, Montesano A, Frigerio A, Luzi L, Terruzzi I. L-Carnitine: An Antioxidant Remedy for the Survival of Cardiomyocytes under Hyperglycemic Condition. *J Diabetes Res*. 2018;2018:4028297. doi: 10.1155/2018/4028297.
15. Amiri R, Tabandeh MR, Hosseini SA. Novel Cardioprotective Effect of L-Carnitine on Obese Diabetic Mice: Regulation of Chemerin and CMKLR1 Expression in Heart and Adipose Tissues. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):715-725.
16. Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, Apostolakis E, Papadaki HH. Chemerin and CMKLR1 Expression in Human Arteries and Periadventitial Fat: A Possible Role for Local Chemerin in Atherosclerosis? *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:56. doi: 10.1186/1471-2261-14-56.
17. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzese A, et al. Gut Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide as Cardiovascular Risk Biomarker: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Eur Heart J*. 2017 Oct 14;38(39):2948-2956. doi: 10.1093/eurheartj/ehx342.



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

Relação entre os Sinais de Strain do Ventrículo Direito no Eletrocardiograma e Níveis de Biomarcadores Associados à Gravidade da Pneumonia por COVID-19

Relationship between Right Ventricular Strain Signs in Electrocardiography and Levels of Biomarkers Associated with COVID-19 Pneumonia Severity

Veli Polat,¹ Evin Bozcali,² Kadriye Kart Yasar,³ Hayat Kumbasar Karaosmanoglu,³ Ibrahim Faruk Akturk¹

Departamento de Cardiologia, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital,¹ Istanbul - Turquia

Departamento de Cardiologia, Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital,² Istanbul - Turquia

Departamento de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital,³ Istanbul - Turquia

Resumo

Fundamento: A nova doença por coronavírus (COVID-19) pode levar a uma enfermidade grave e causar a morte. Sabe-se que a COVID-19 afeta o sistema cardiovascular. A detecção precoce da progressão para um estágio grave da doença que afeta o sistema cardiovascular pode desempenhar um papel crítico no tratamento da COVID-19.

Objetivos: Explorar a possível relação entre a pneumonia por COVID-19 e os achados de *strain* do ventrículo direito no eletrocardiograma (ECG).

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo de 141 pacientes hospitalizados com COVID-19. A correlação de Spearman e as análises de regressão logística foram aplicadas para avaliar as relações entre as manifestações de *strain* ventricular direito na ECG e os níveis de biomarcadores e outros achados laboratoriais e de imagem do tórax. O nível de significância foi considerado estabelecido como $p < 0,05$.

Resultados: Os sinais de ECG de estresse ventricular direito foram significativamente mais frequentes e os níveis de fibrinogênio, PCR e ferritina foram significativamente mais elevados em pacientes com COVID-19 com níveis elevados de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D. A análise univariada mostrou que existem relações significativas entre a presença de pneumonia bilateral, a maioria dos sinais eletrocardiográficos de *strain* ventricular direito e lesão cardíaca e biomarcadores inflamatórios e trombóticos. A análise multivariada revelou que o supradesnivelamento do segmento ST em V1 e padrão S₁Q₃T₃ são preditores independentes de lesão cardíaca (odds ratio =0,23; IC95%, 0,06 a 0,90; $p=0,035$) e níveis elevados de procalcitonina (odds ratio=0,19; IC 95%, 0,06 a 0,62; $p=0,006$), respectivamente.

Conclusão: Os achados do presente estudo sugerem que o dano cardíaco direito é prevalente na COVID-19. Além disso, nosso estudo demonstra o valor clínico do ECG na avaliação e monitoramento de pacientes com pneumonia por COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, Betacoronavirus, Doenças Cardiovasculares, Função Ventricular Direita, Estresse, Eletrocardiografia/métodos, Biomarcadores, Pneumonia/complicações.

Abstract

Background: The novel coronavirus disease (COVID-19) may lead to severe disease that can cause death. COVID-19 is known to affect the cardiovascular system. Early detection of the progression to the severe disease stage that affects the cardiovascular system may play a critical role in the treatment of COVID-19.

Objectives: To explore the possible relationship between the COVID-19 pneumonia and right ventricular strain findings on electrocardiography (ECG).

Methods: We conducted a retrospective study of 141 hospitalized patients with COVID-19. Spearman's correlation and logistic regression analyses were applied to assess relationships between ECG manifestations of right ventricular strain and levels of biomarkers and other laboratory and chest imaging findings. The significance level was considered as < 0.05 .

Results: The ECG signs of right ventricular stress were significantly more frequent and the levels of fibrinogen, CRP and ferritin were significantly higher in COVID-19 patients with elevated levels of hs-cTnI, procalcitonin and D-dimer. The univariate analysis showed there are significant relations between the presence of bilateral pneumonia, most of the ECG signs of right ventricular strain and cardiac injury and inflammatory and thrombotic biomarkers. The multivariate analysis revealed that ST-segment elevation in V₁ and the S₁Q₃T₃ pattern are independent predictors of cardiac damage (odds ratio=0.23; 95% CI, 0.06 to 0.90; $p=0.035$) and elevated procalcitonin levels (odds ratio=0.19; 95% CI, 0.06 to 0.62; $p=0.006$), respectively.

Correspondência: Veli Polat •

Department of Cardiology, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Zuhuratbaba Mah, Dr. Tevfik Sağlam Cd No:11, 34147 Bakırköy/Istanbul - Turquia
Email: dr.velipolat@gmail.com

Artigo recebido em 29/06/2020, revisado em 20/08/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200724>

Conclusion: The findings of the present study suggest that right heart damage is prevalent in COVID-19. In addition, our study shows the clinical value of ECG in evaluating and monitoring the patients with COVID-19 pneumonia.

Keywords: COVID-19; Betacoronavirus; Cardiovascular Diseases; Ventricular Function Right; Stress; Eletrocardiography/methods; Biomarkers; Pneumonia/complications.

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

Introdução

A nova pneumonia por coronavírus (COVID-19) de 2019, surgida pela primeira vez em Wuhan, na província chinesa de Hubei, em dezembro de 2019, se espalhou rapidamente pelo mundo. Embora os sintomas respiratórios sejam sinais clínicos primários de COVID-19, vários pacientes também desenvolvem lesão cardiovascular, que é predominantemente detectada como um aumento nos testes de troponina cardíaca de alta sensibilidade.¹ Além disso, foi demonstrado que a pneumonia por COVID-19 tem uma pior evolução clínica em pacientes com doença cardiovascular.² Nesse contexto, revelar as maneiras pelas quais o novo coronavírus afeta o sistema cardiovascular é crucial para o tratamento desses pacientes de maneira oportuna e eficiente e para a redução de desfechos nefastos, como a morte.

No presente estudo, examinamos as manifestações anormais do eletrocardiograma (ECG) na COVID-19. Especificamente, nosso objetivo foi investigar a possível relação entre a gravidade da pneumonia por COVID-19 e os achados de *strain* do ventrículo direito no ECG. Além disso, objetivamos explorar possíveis relações entre as anormalidades eletrocardiográficas, dano cardíaco, bem como biomarcadores elevados de inflamação e trombose em pacientes com COVID-19.

Materiais e métodos

Pacientes do estudo

Este estudo retrospectivo, de centro único e observacional, foi conduzido no Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital. Entre 1º de abril e 30 de abril de 2020, 141 pacientes consecutivos hospitalizados com diagnóstico de pneumonia por COVID-19, de acordo com as orientações provisórias da Organização Mundial da Saúde,³ foram incluídos no presente estudo. O diagnóstico de infecção por COVID-19 também foi confirmado pelo resultado positivo da análise por reação em cadeia da polimerase da transcrição reversa em tempo real de amostras de esfregaço nasal ou faríngeo do paciente. Os ECGs dos pacientes foram obtidos na admissão hospitalar. Todos os pacientes do estudo eram adultos (maiores de 18 anos) e o diagnóstico de embolia pulmonar foi excluído pelos achados de tomografia computadorizada (TC) de tórax com contraste em todos os pacientes.

Coleta de dados

Os dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e radiológicos, bem como as comorbidades e os achados laboratoriais na admissão, foram registrados nos prontuários eletrônicos de cada paciente do estudo. Os dados laboratoriais incluíram a troponina I cardíaca de alta sensibilidade (hs-

cTnI), creatina quinase MB (CK-MB), hemograma completo, proteína-C reativa (PCR), procalcitonina, fibrinogênio, dímero-D, ferritina, testes de função renal e hepática. Todos os pacientes foram acompanhados clinicamente até 25 de maio de 2020. Dois investigadores controlaram todos os dados do estudo.

Níveis elevados de hs-cTnI, que é o sinal de dano cardíaco, foram considerados quando acima do percentil 99 do limite superior de referência. Os níveis de procalcitonina e dímero-D foram considerados elevados quando $\geq 0,5$ ng/mL e $\geq 0,5$ μ g/mL, respectivamente.⁴

Avaliação Eletrocardiográfica

Os ECGs de 12 derivações obtidos no momento da admissão foram interpretados independentemente em termos de sinais de *strain* do ventrículo direito por dois cardiologistas experientes que desconheciam os dados dos pacientes. Os sinais de ECG foram determinados com base nas manifestações do ECG devido ao estresse ventricular direito secundário à hipertensão pulmonar no embolismo pulmonar.^{5,6} Os seguintes sinais do ECG de *strain* ventricular direito foram avaliados: (1) taquicardia sinusal (frequência cardíaca >100 batimentos/minuto),⁵ (2) bloqueio de ramo direito (BRD)⁵ incompleto ou completo, (3) inversão da onda T nas derivações V1 a V4,⁵ (4) padrão S₁Q₃T₃,⁵ (5) morfologia Qr na derivação V1 (existência de Onda Q proeminente $\geq 0,2$ milivolts quando a duração do QRS é <120 milissegundos)⁶, (6) elevação do segmento ST $\geq 0,1$ milivolts na derivação V1.⁶

Análise Estatística

A estatística descritiva foi realizada utilizando-se média $\pm$ desvio padrão (DP) para distribuição normal ou mediana e intervalos interquartis (IIQ) para variáveis contínuas distribuídas assimetricamente e porcentagem para variáveis categóricas. A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste *t* de amostras independentes quando distribuídas normalmente ou pelo teste U de Mann-Whitney quando não distribuídas normalmente. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste do qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. As correlações entre os níveis de hs-cTnI, procalcitonina, dímero-D, PCR, fibrinogênio, ferritina e contagem de neutrófilos foram avaliadas pela análise do coeficiente de correlação de Spearman. A análise de regressão logística univariada foi realizada para testar a relação entre as variáveis e os níveis elevados de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D. Além disso, os valores dos *odds ratios* e intervalos de confiança (IC) de 95% foram calculados para cada variável. A análise de regressão logística multivariada foi realizada para avaliar os preditores independentes de dano cardíaco (níveis elevados de hs-cTnI),

Artigo Original

níveis elevados de procalcitonina e de dímero-D. As variáveis que foram significativas na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software IBM SPSS, versão 26.0.

Resultados

Foram analisados no presente estudo cento e quarenta e um pacientes consecutivos hospitalizados com pneumonia por COVID-19. A mediana da idade dos pacientes do estudo foi de 64 anos (variação, 26-91 anos) e 84 (59,6%) eram do sexo masculino. Cinco pacientes morreram durante a hospitalização e 136 pacientes receberam alta. Comorbidades, sinais eletrocardiográficos de *strain* ventricular direito, achados radiográficos e a evolução clínica de todos os pacientes do estudo são mostrados na Tabela 1.

Características clínicas e eletrocardiográficas

A Tabela 2 mostra um resumo da comparação de dados demográficos, sinais de ECG, achados da TC, desfecho clínico e dados laboratoriais, ao categorizar em termos de níveis elevados ou normais de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D em pacientes com pneumonia por COVID-19. Tabagismo, gênero e presença de comorbidades foram semelhantes entre os pacientes com níveis elevados ou normais de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D.

Nos pacientes com níveis elevados de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D, os sinais de ECG de estresse ventricular direito, incluindo taquicardia sinusal, BRD total, inversão da onda T em V1-V4, padrão $S_1Q_3T_3$, morfologia Qr na derivação V1 e supradesnivelamento do segmento ST em V1 foi significativamente mais prevalente em comparação com os pacientes com níveis normais de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D. A proporção de pneumonia bilateral com base nos achados da TC de tórax foi significativamente maior em pacientes com níveis elevados de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D. Pacientes com níveis elevados de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D também apresentaram níveis significativamente mais elevados de fibrinogênio, PCR, ferritina, CK-MB e a razão neutrófilos-leucócitos mais alta, enquanto mostravam contagem de linfócitos significativamente mais baixa (Tabela 2).

A mortalidade hospitalar foi significativamente maior nos pacientes com níveis elevados de hs-cTnI e procalcitonina. O BRD incompleto foi significativamente frequente nos pacientes que apresentavam apenas dano cardíaco. Pacientes com níveis elevados de procalcitonina apresentaram contagem de neutrófilos significativamente mais alta do que aqueles com níveis normais de procalcitonina. Os pacientes com níveis elevados de procalcitonina e dímero-D eram significativamente mais velhos e a relação linfócitos/leucócitos era significativamente menor (Tabela 2).

Além disso, os pacientes com dano cardíaco apresentaram níveis significativamente mais elevados de dímero-D e

Tabela 1 – Comorbidades, evolução clínica, achados eletrocardiográficos e radiográficos de pacientes com pneumonia por COVID-19

	Pacientes (n=141)
Tabagismo	21 (14,9%)
Comorbidades	
Hipertensão	44 (31,2%)
Diabetes	36 (25,5%)
Doença arterial coronariana	27 (19,1%)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	5 (3,5%)
Malignidade	2 (1,4%)
Sinais do ECG	
Taquicardia sinusal	87 (61,7%)
BRD incompleto	62 (44,0%)
BRD Completo	28 (19,9%)
Inversão da onda T in V1 a V4	37 (26,2%)
Padrão $S_1Q_3T_3$	52 (36,9%)
Qr em V ₁	35 (24,8%)
Supradesnivelamento de ST em V ₁	54 (38,3%)
Achados da tomografia computadorizada do tórax	7 (5%)
Pneumonia unilateral	55 (39,0%)
Pneumonia bilateral	86 (61,0%)
Desfecho clínico	35 (24,8%)
Morte hospitalar	5 (3,5%)

ECG: eletrocardiograma; BRD: Bloqueio do ramo direito.

Tabela 2 – Comparação das características dos pacientes com pneumonia por COVID-19 de acordo com níveis elevados ou normais de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D

Características	hs-cTnI normal (n = 69)	hs-cTnI elevada (n = 72)	p Valor	Procalcitonina ng/mL (n = 74)	< 0.5 Procalcitonina 0.5 ng/mL (n = 67)	p Valor	Dímero-D < 0.5 µg/mL (n = 39)	Dímero-D ≥ 0.5 µg/mL (n = 102)	p Valor
Idade	62,6 ± 12,3	63,4 ± 12,5	0,69 [†]	60,1 ± 12,1	66,3 ± 11,1	0,003 [†]	57,0 ± 12,6	65,3 ± 11,5	< 0,001 [†]
Sexo feminino	29 (42%)	28 (38,9%)	0,70*	29 (39,2%)	28 (41,8%)	0,75*	13 (33,3%)	44 (43,1%)	0,289*
Sinais do ECG									
Taquicardia sinusal	34 (49,3%)	53 (73,6%)	0,003*	30 (40,5%)	57 (85,1%)	< 0,001*	9 (23,1%)	78 (76,5%)	< 0,001*
BRD incompleto	21 (30,4%)	41 (56,9%)	0,002*	28 (37,8%)	34 (50,7%)	0,123*	16 (41%)	46 (45,1%)	0,66*
BRD completo	8 (11,6%)	20 (27,8%)	0,016*	4 (5,4%)	24 (35,8%)	< 0,001*	2 (5,1%)	26 (25,5%)	0,007*
Inversão de T em V1 a V4	3 (4,3%)	34 (47,2%)	< 0,001*	4 (5,4%)	33 (49,3%)	< 0,001*	1 (2,6%)	36 (35,3%)	< 0,001*
Padrão S ₁ Q ₁ T ₃	14 (20,3%)	38 (52,8%)	< 0,001*	8 (10,8%)	44 (65,7%)	< 0,001*	2 (5,1%)	50 (49%)	< 0,001*
Qr em V ₁	1 (1,4%)	34 (47,2%)	< 0,001*	3 (4,1%)	32 (47,8%)	< 0,001*	1 (2,6%)	34 (33,3%)	< 0,001*
Supradesnivelamento de ST em V ₁	5 (7,2%)	49 (68,1%)	< 0,001*	5 (6,8%)	49 (73,1%)	< 0,001*	0 (0,0%)	54 (52,9%)	< 0,001*
Achados de TC de tórax									
Pneumonia unilateral	40 (58%)	15 (20,8%)	< 0,001*	52 (70,3%)	3 (4,5%)	< 0,001*	31 (79,5%)	24 (23,5%)	< 0,001*
Pneumonia bilateral	29 (42%)	57 (79,2%)		22 (29,7%)	64 (95,5%)		8 (20,5%)	78 (76,5%)	
Desfecho clínico									
Morte hospitalar	0 (0,0%)	5 (6,9%)	0,026 [†]	0 (0,0%)	5 (7,5%)	0,017 [†]	0 (0,0%)	5 (4,9%)	0,322 [†]
Dados laboratoriais									
Contagem de leucócitos x10 ³ /µL	6,6 (5,6-7,8)	6,9 (5,3-8,9)	0,66 [†]	6,5 (5,3-8,2)	7,3 (5,7-8,6)	0,104 [†]	6,8 (5,4-7,7)	6,7 (5,6-6,6)	0,269 [†]
Contagem de neutrófilos x10 ³ /µL	4,9 (3,3-5,9)	4,7 (3,9 - 6,8)	0,22 [†]	4,7 (3,2-5,7)	5,4 (4-7,8)	0,004 [†]	4,9 (3,2-5,8)	4,9 (3,8-6,8)	0,203 [†]
Relação Neutrófilos/ Leucócitos, %	70,5 ± 8,9	74,0 ± 10,2	0,033 [†]	69,6 ± 9,2	75,3 ± 9,5	< 0,001 [†]	69,4 ± 9,4	73,4 ± 9,7	0,03 [†]
Contagem de linfócitos x10 ³ /µL	1,1 (0,9- 1,3)	0,9 (0,8-1,2)	0,006 [†]	1,05 (0,9-1,1)	0,96 (0,9-1,2)	0,019 [†]	1,10 (0,9-1,6)	0,97 (1-1,2)	0,009 [†]
Relação Linfócitos/ Leucócitos, %	15,6 (13,6-20)	15 (10-19,7)	0,06 [†]	16,7 (14,3-20)	13,6 (9,5 -19)	0,003 [†]	17 (14-17)	15 (10-18)	0,007 [†]

Continuação

Plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$	220 (168 – 256)	221 (163-285)	0,98†	219 (167-256)	220 (166-306)	0,82†	218 (163-243)	220 (167-291)	0,41†
Creatinina (mg/dL)	0,86 (0,7-1)	0,98 (0,8-1,2)	0,16†	0,86 (0,7-1,1)	0,98 (0,8-1,3)	0,09†	0,83 (0,7-1)	0,97 (0,8-1,2)	0,13†
ALT (U/L)	31 (25-45)	31,5 (20-49)	0,74†	30 (21-45)	32 (23-47)	0,55†	31 (25-43)	31 (21-45)	0,32†
AST (U/L)	30 (24-38)	35,5 (26-47)	0,11†	30 (23-39)	36 (26-46)	0,23†	30 (23-40)	34 (26-44)	0,37†
Fibrinogênio, mg/dL	472 (413-542)	590 (505-736)	< 0,001†	449 (409-507)	626 (550-740)	< 0,001†	415 (396-428)	577 (505-683)	< 0,001†
Dímero-D, $\mu\text{g/mL}$	0,45 (0,2-0,9)	1,40 (0,7-3,7)	< 0,001†	0,41 (0,2-0,8)	2,04 (1-3,8)	< 0,001†	0,24 (0,2-0,3)	1,20 (0,7-2,8)	< 0,001†
PCR, mg/L	58 (44-88)	136 (89-203)	< 0,001†	54 (43-87)	153 (153-204)	< 0,001†	49 (41-61)	114 (77-179)	< 0,001†
Ferritina, $\mu\text{g/L}$	294 (236-400)	612 (397-975)	< 0,001†	282 (232-382)	662 (450-980)	< 0,001†	254 (226-292)	532 (356-806)	< 0,001†
Procalcitonina, ng/mL	0,06 (0,02-0,38)	2,76 (0,31-6,69)	< 0,001†	0,055 (0,02-0,07)	2,76 (1-7,7)	< 0,001†	0,05 (0,02-0,06)	0,96 (0,07-5,30)	< 0,001†
CK-MB, ng/mL	3 (2-3)	8,5 (5-15,5)	< 0,001†	3 (2-4)	9 (4-16)	< 0,001†	3 (2-4)	5,5 (3-12)	< 0,001†
hs-cTnI, ng/L	15 (12-16)	62,5 (26-348)	< 0,001†	16 (13-18)	67 (18-356)	< 0,001†	16 (13-16)	31 (16-173)	< 0,001†

Os dados são apresentados como média $\pm$ DP ou mediana (IQR) ou No. (%). ECG: eletrocardiograma; hs-cTnI: troponina I cardíaca de alta sensibilidade; TC: tomografia computadorizada; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; PCR: proteína C-reativa; CK-MB: creatinina quinase-MB. †Comparado utilizando o teste t de amostra independente, ‡Comparado utilizando o teste U de Mann-Whitney, *Comparado utilizando o teste X², †Comparado utilizando o teste exato de Fisher.

procalcitonina do que aqueles sem danos. Os níveis de dímero-D e hs-cTnI estavam significativamente aumentados em pacientes com níveis elevados de procalcitonina em comparação com pacientes com níveis normais de procalcitonina. Os níveis de procalcitonina e hs-cTnI também estavam significativamente mais elevados em pacientes com níveis elevados de dímero-D em comparação com aqueles com níveis normais de dímero-D (Tabela 2).

Análises de regressão logística univariada e multivariada

A análise de regressão logística univariada mostrou que taquicardia sinusal, BRD incompleto, BRD completo, inversão da onda T em V1-V4, padrão S₁Q₃T₃, morfologia Qr em V1, supradesnivelamento do segmento ST em V1, presença de pneumonia bilateral, contagem de neutrófilos, PCR, procalcitonina, ferritina, fibrinogênio, dímero-D e CK-MB foram significativamente associados ao dano cardíaco em pacientes com pneumonia por COVID-19 (Tabela 3). Entretanto, na análise de regressão logística multivariada, apenas o supradesnivelamento do segmento ST em V1 foi determinado como um preditor independente de dano cardíaco em pacientes com pneumonia por COVID-19 (*odds ratio* = 0,23; IC 95%, 0,06 a 0,90; *p* = 0,035).

A idade dos pacientes, BRD completo, inversão da onda T em V1-V4, padrão S₁Q₃T₃, morfologia Qr em V1, supradesnivelamento do segmento ST em V1, presença de pneumonia bilateral, relação linfócitos/leucócitos, contagem de neutrófilos, relação neutrófilos/leucócitos, níveis de PCR, ferritina, fibrinogênio, dímero-D, hs-cTnI, e CK-MB foram significativamente associados com os níveis elevados de procalcitonina na análise de regressão logística univariada. A análise de regressão logística multivariada revelou que o padrão S₁Q₃T₃ (*odds ratio* = 0,19; IC 95%, 0,06 a 0,62; *p* = 0,006), contagem de neutrófilos (*odds ratio* = 1,35; IC 95%, 1,07 a 1,71; *p* = 0,011) e a presença de pneumonia bilateral (*odds ratio* = 0,15; IC 95%, 0,03 a 0,84; *p* = 0,031) foram independentemente associadas aos níveis elevados de procalcitonina (Tabela 4).

Pela análise univariada, a idade dos pacientes, a presença de pneumonia bilateral, a relação linfócito-leucócito, contagens de neutrófilos e linfócitos, níveis de PCR, ferritina, fibrinogênio, procalcitonina, hs-cTnI, CK-MB e presença dos sinais do ECG, incluindo BRD completo, inversão de onda T em V1-V4, padrão S₁Q₃T₃, e morfologia Qr em V1 foram significativamente associados com os níveis elevados de dímero-D (Tabela 5). No entanto, entre esses determinantes, apenas o fibrinogênio mostrou ser um preditor independente dos níveis elevados de dímero-D na análise multivariada (*odds ratio* = 1,05; IC 95%, 1,03 a 1,07; *p* < 0,001).

A análise de correlação de Spearman também revelou que a contagem de neutrófilos, níveis de hs-cTnI, procalcitonina, dímero-D, PCR, fibrinogênio e ferritina estavam significativa e positivamente correlacionados entre si (Tabela 6).

Discussão

O dano cardíaco detectado pelo aumento de biomarcadores cardíacos na COVID-19 foi associado a um prognóstico fatal. Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao

Tabela 3 – Determinantes do dano cardíaco em pacientes com COVID-19 por análises de regressão logística univariada e multivariada

	Univariada		Multivariada	
	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Valor
Taquicardia sinusal	0,35 (0,17-0,70)	0,003		
BRD incompleto	0,33 (0,17-0,66)	0,002		
BRD completo	0,34 (0,14-0,84)	0,019		
Inversão T em V1-V4	0,05 (0,01-0,18)	< 0,001		
Padrão S1Q3T3	0,23 (0,11-0,48)	< 0,001		
Qr em V1	0,02 (0,00-0,12)	< 0,001		
Supradesnivelamento do ST em V1	0,04 (0,01-0,10)	< 0,001	0,23 (0,06-0,90)	0,035
Presença de pneumonia bilateral	0,19 (0,09-0,40)	< 0,001		
Contagem de neutrófilos	1,04 (1,00-1,08)	0,036		
Fibrinogênio, mg/dL	1,01 (1,01-1,01)	< 0,001		
Dímero-D, µg/mL	3,14 (1,91-5,17)	< 0,001		
PCR, mg/L	1,02 (1,01-1,03)	< 0,001		
Ferritina, µg/L	1,01 (1,00-1,01)	< 0,001		
Procalcitonina, ng/mL	2,03 (1,45-2,83)	< 0,001		
CK-MB, ng/mL	2,09 (1,58-2,76)	< 0,001		

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; BRD: bloqueio de ramo direito; PCR: proteína C-reativa.

Tabela 4 – Determinantes dos níveis elevados de procalcitonina ($\geq 0,5$ ng/mL) em pacientes com COVID-19 por análises de regressão logística univariada e multivariada

	Univariada		Multivariada	
	OR (95% CI)	p Valor	OR (95% CI)	p Valor
Idade	1,04 (1,01-1,08)	0,004		
BRD completo	0,10 (0,03-0,32)	< 0,001		
Inversão de T em V ₁ -V ₄	0,06 (0,02-0,18)	< 0,001		
Padrão S ₁ Q ₃ T ₃	0,06 (0,03-0,15)	< 0,001	0,19 (0,06-0,62)	0,006
Qr em V ₁	0,05 (0,01-0,16)	< 0,001		
Supradesnivelamento de ST em V ₁	0,03 (0,01-0,08)	< 0,001		
Presença de pneumonia bilateral	0,02 (0,01-0,07)	< 0,001	0,15 (0,03-0,84)	0,031
Contagem de neutrófilos	1,27 (1,09-1,48)	0,002	1,35 (1,07-1,71)	0,011
Relação Neutrófilos/Leucócitos	1,07 (1,03-1,11)	0,001		
Relação Linfócitos/Leucócitos	0,93 (0,88-0,98)	0,009		
Fibrinogênio, mg/dL	1,02 (1,01-1,02)	< 0,001		
Dímero-D, µg/mL	8,64 (3,67-20,35)	< 0,001		
PCR, mg/L	1,03 (1,02-1,04)	< 0,001		
Ferritina, µg/L	1,01 (1,01-1,01)	< 0,001		
CK-MB, ng/mL	1,35 (1,18-1,53)	< 0,001		
hs-cTnI, ng/L	1,02 (1,01-1,02)	< 0,001		

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; BRD: bloqueio de ramo direito; PCR: proteína C-reativa.

Artigo Original

Tabela 5 – Determinantes dos níveis elevados de dímero-D ($\geq 0,5 \mu\text{g} / \text{mL}$) em pacientes com COVID-19 por análises de regressão logística univariada e multivariada

	Univariada		Multivariada	
	OR (95% CI)	p Valor	OR (95% CI)	p Valor
Idade	1,06 (1,02-1,10)	0,001		
BRD completo	0,16 (0,04-0,70)	0,015		
Inversão de T em V1-V4	0,05 (0,01-0,37)	0,003		
Padrão S ₁ Q ₃ T ₃	0,06 (0,01-0,25)	< 0,001		
Qr em V1	0,05 (0,01-0,40)	0,004		
Presença de Pneumonia bilateral	0,08 (0,03-0,20)	< 0,001		
Contagem de neutrófilos	1,04 (1,00-1,09)	0,033		
Contagem de linfócitos	0,41 (0,17-0,96)	0,041		
Relação Linfócitos/ Leucócitos	0,93 (0,88-0,98)	0,007		
Fibrinogênio, mg/dL	1,04 (1,02-1,06)	< 0,001	1,05 (1,03-1,07)	< 0,001
Procalcitonina, ng/mL	17,73 (2,82-111,30)	0,002		
PCR, mg/L	1,05 (1,03-1,07)	< 0,001		
Ferritina, $\mu\text{g} / \text{L}$	1,01 (1,01-1,02)	< 0,001		
CK-MB, ng/mL	1,34 (1,12-1,61)	0,001		
hs-cTnI, ng/L	1,10 (1,03-1,18)	0,006		

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; BRD: bloqueio de ramo direito; PCR: proteína C-reativa.

Tabela 6 – Correlações de Spearman dos biomarcadores entre si em pacientes com COVID-19

	hs-cTnI		Procalcitonina		Dímero-D		PCR		Contagem de neutrófilos		Fibrinogênio		Ferritina	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
hs-cTnI	1	,	0,666	< 0,001	0,633	< 0,001	0,599	< 0,001	0,175	0,04	0,618	< 0,001	0,625	< 0,001
Procalcitonina	0,666	< 0,001	1	,	0,776	< 0,001	0,811	< 0,001	0,213	0,01	0,748	< 0,001	0,841	< 0,001
Dímero-D	0,633	< 0,001	0,776	< 0,001	1	,	0,821	< 0,001	0,172	0,04	0,924	< 0,001	0,842	< 0,001
PCR	0,599	< 0,001	0,811	< 0,001	0,821	< 0,001	1	,	0,271	0,001	0,811	< 0,001	0,962	< 0,001
Contagem de neutrófilos	0,175	0,04	0,213	0,01	0,172	0,04	0,271	0,001	1	,	0,174	0,04	0,222	0,008
Fibrinogênio	0,618	< 0,001	0,748	< 0,001	0,924	< 0,001	0,811	< 0,001	0,174	0,04	1	,	0,832	< 0,001
Ferritina	0,625	< 0,001	0,841	< 0,001	0,842	< 0,001	0,962	< 0,001	0,222	0,008	0,832	< 0,001	1	,

PCR: proteína C-reativa; hs-cTnI: troponina I cardíaca de alta sensibilidade; r: coeficiente de correlação de Spearman.

dano cardíaco associado à COVID-19 ainda não foram claramente demonstrados. Os possíveis mecanismos que outros estudos sugeriram para explicar o dano miocárdico causado pela COVID-19 são miocardite devido à infecção direta com SARS-CoV-2 ou secundária à resposta inflamatória sistêmica vigorosa induzida pela COVID-19, instabilidade da placa que leva à síndrome coronariana aguda e hipoxemia devido a insuficiência respiratória.^{7,8} Recentemente, trombose microvascular pulmonar foi relatada com dano alveolar difuso na pneumonia por COVID-19.^{9,10}

McGonagle et al. propuseram um modelo de coagulopatia pulmonar intravascular para explicar a lesão miocárdica e a

mortalidade cardiovascular na pneumonia por COVID-19. De acordo com este modelo, a COVID-19 induz a coagulopatia pulmonar intravascular difusa através de uma inflamação pulmonar difusa semelhante à síndrome de ativação macrofágica. Tanto a imunotrombose do extenso leito vascular pulmonar quanto a hipoxemia alveolar podem desencadear estresse ventricular direito ao causar hipertensão pulmonar e desempenhar um papel no desfecho fatal. Na pneumonia por COVID-19, níveis elevados de dímero-D podem refletir uma ampla microtrombose pulmonar, enquanto níveis elevados de biomarcadores cardíacos podem indicar *strain* ventricular direito desencadeado por hipertensão pulmonar.¹¹ Os achados do presente estudo apoiam esse modelo. Todos os

sinais de *strain* ventricular direito no ECG do estudo, exceto BRD incompleto, foram significativamente mais prevalentes em pacientes com COVID-19 com dano cardíaco e níveis elevados de procalcitonina e dímero-D. Como esperávamos, todos os sinais de *strain* ventricular direito no ECG, incluindo BRD incompleto, foram significativamente mais comuns em pacientes com COVID-19 com dano cardíaco. Também observamos associação significativa direta entre os níveis de hs-cTnI, procalcitonina e dímero-D, contagem de neutrófilos, níveis de PCR, ferritina e fibrinogênio em pacientes com pneumonia por COVID-19. Esses resultados indicam que a inflamação, trombose e dano cardíaco estão diretamente relacionados entre si em pacientes com COVID-19.

A análise de regressão univariada revelou que quatro dos sete sinais de *strain* ventricular direito no ECG estavam significativamente associados ao dano cardíaco e níveis elevados de procalcitonina e dímero-D em pacientes com pneumonia por COVID-19. Entretanto, todos os sete sinais do ECG estavam significativamente associados apenas com lesão cardíaca em pacientes com COVID-19. Esses achados sugerem que a possível causa dos níveis elevados de hs-cTnI ou lesão cardíaca em COVID-19 é o estresse ventricular direito que é induzido por hipertensão pulmonar de início súbito devido à trombose vascular pulmonar difusa desencadeada pela pneumonia por COVID-19.

A análise multivariada revelou que entre os sinais do ECG e outras variáveis, apenas o supradesnivelamento do segmento ST em V1 foi um preditor independente de lesão cardíaca em pacientes com pneumonia por COVID-19. Assim, a existência do supradesnivelamento do segmento ST em V1 no ECG à hospitalização pode indicar um mau prognóstico em pacientes com COVID-19, quando consideramos que a lesão cardíaca está associada a prognóstico ruim nesses pacientes. Além disso, a existência de supradesnivelamento do segmento ST em V1 também foi significativamente associada à procalcitonina elevada, de acordo com nossos resultados de análises de regressão. O padrão $S_1Q_3T_3$, que é uma manifestação eletrocardiográfica bem conhecida de *strain* cardíaco direito agudo, particularmente desenvolvido devido à embolia pulmonar maciça, foi identificado como um dos preditores independentes de níveis elevados de procalcitonina em pacientes com pneumonia por COVID-19 em nossas análises de regressão multivariada. Como esperado, os outros dois preditores independentes de níveis elevados de procalcitonina em pacientes com COVID-19 foram a presença de pneumonia bilateral e contagem de neutrófilos. Como esses dois preditores estão relacionados à extensão e à gravidade da doença, sugerimos que o padrão $S_1Q_3T_3$ também pode refletir a extensão e a gravidade da doença.

Curiosamente, não houve relação entre a idade dos pacientes e os danos cardíacos. Além disso, a análise de regressão univariada demonstrou uma relação positiva entre a idade e níveis elevados de procalcitonina e dímero-D. A análise multivariada indicou o fibrinogênio como o único preditor independente de níveis elevados de dímero-D. No entanto, nenhum dos sinais do *strain* ventricular direito no ECG foi um preditor independente de níveis elevados de dímero-D. Embora os níveis elevados de dímero-D possam ser o reflexo da trombose intravascular pulmonar difusa

na COVID-19, os níveis elevados de dímero-D não são específicos e podem ocorrer devido a muitas outras condições. Portanto, podemos concluir que não encontramos uma relação independente entre os níveis elevados de dímero-D e os sinais no ECG na análise multivariada.

Muito recentemente, Ackermann et al.,¹² publicaram um artigo que investigou os mecanismos patológicos fundamentais da infecção grave por COVID-19, examinando as alterações morfológicas e moleculares dos pulmões obtidas durante a autópsia de pacientes que morreram devido à infecção por COVID-19. Eles relataram que a COVID-19 e a influenza exibem dano alveolar difuso e infiltração de linfócitos perivasculares, embora a COVID-19 seja distinta com suas três características angiocêntricas. Essas características são a trombose vascular extensa com microangiopatia e oclusão de capilares alveolares, a angiogênese vascular via angiogênese intussusceptiva e o dano às células endoteliais possivelmente devido à invasão direta por SARS-CoV-2.¹² Seus achados apoiam os nossos, mostrando trombose vascular pulmonar generalizada acompanhada por lesão endotelial e angiogênese causada por COVID-19. Portanto, pode-se dizer que o trombo intravascular pulmonar generalizado e a angiogênese induzida por COVID-19 podem levar à hipertensão pulmonar, que pode resultar em um *strain* súbito do ventrículo direito. Dessa forma, podemos estimar que o estresse do ventrículo direito pode aparecer nos achados do ECG e da ecocardiografia. Em consonância com essa sugestão, mostramos que o estresse ventricular direito pode ser determinado pelo ECG em pacientes com COVID-19 pela primeira vez. Nossos achados também foram corroborados por um estudo recente que demonstrou prevalência de dilatação ventricular direita, também detectada por exame ecocardiográfico, entre os pacientes hospitalizados com infecção por COVID-19.¹³ Entretanto, as relações entre dilatação ventricular direita, dano cardíaco, bem como biomarcadores de inflamação e trombose não foram investigados no estudo acima mencionado.

Nosso estudo tem algumas limitações que precisam ser declaradas. Primeiro, este é um estudo de centro único com um tamanho de amostra pequeno. Em segundo lugar, como é um estudo retrospectivo, investigações laboratoriais específicas, como outros biomarcadores trombóticos e cardíacos ou exames ecocardiográficos, e monitoração de ECG para possível reversão dos sinais do ECG, não estavam disponíveis. Terceiro, como o estudo incluiu apenas os pacientes com COVID-19, os pacientes sem COVID-19 não puderam ser comparados, especialmente em relação aos sinais do ECG.

Conclusões

Que seja de nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro que mostra as manifestações do *strain* do ventrículo direito no ECG e sua relação com a inflamação e trombose em pacientes com pneumonia por COVID-19. Além disso, os achados deste estudo revelam que a infecção por COVID-19 afeta o coração, especialmente através do lado direito do coração. Ao fazer isso, nosso estudo eventualmente sugere que o ECG, que é um teste viável, econômico, seguro e rápido, pode ser utilizado tanto na avaliação quanto no

monitoramento dos pacientes com COVID-19 em termos de dano cardíaco, gravidade da inflamação e talvez prognóstico. Finalmente, nossos achados precisam ser validados através de estudos clínicos prospectivos e maiores.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Polat V, Bozcali E; Obtenção de dados: Polat V, Akturk IF; Análise e interpretação dos dados: Polat V, Bozcali E, Yasar KK, Karaosmanoglu HK; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Polat V; Redação do manuscrito: Polat V, Bozcali E, Akturk IF.

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 Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital sob o número de protocolo 2020/255. 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. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8.
3. World Health Organization. (WHO). Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance. [Cited in 2020 March 20] Available from: <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/331506>.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
5. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest*. 2001;120:474-481.
6. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1 - an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24(1):1113-9.
7. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443-55.
8. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8.
9. Zhang T, Sun LX, Feng RE. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(6):496-502.
10. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-7.
11. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437-e445.
12. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
13. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg V, Talebi S, et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2459-61.



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

Atorvastatina Atenua o Remodelamento Vascular em Camundongos com Síndrome Metabólica

Atorvastatin Attenuates Vascular Remodeling in Mice with Metabolic Syndrome

Karine Ferreira da Silva Carvalho,¹ Amanda Araújo Marques Ferreira,¹ Nayara Carvalho Barbosa,¹ Juliano Vilela Alves,² Rafael Menezes da Costa¹ 

Universidade Federal de Jataí - Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde,¹ Jataí, GO - Brasil

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - Departamento de Farmacologia,² Ribeirão Preto, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de comorbidades. Durante a síndrome, observam-se alterações estruturais no sistema cardiovascular, especialmente o remodelamento vascular. Uma das causas predisponentes para essas alterações é a inflamação crônica oriunda de mudanças na estrutura e composição do tecido adiposo perivascular. Atorvastatina é eficaz no tratamento das dislipidemias. No entanto, seus efeitos pleiotrópicos não são totalmente compreendidos. Supõe-se que, durante a síndrome metabólica, ocorre remodelamento vascular e que o tratamento com atorvastatina pode ser capaz de atenuar tal condição.

Objetivos: Avaliar os efeitos do tratamento com atorvastatina sobre o remodelamento vascular em modelo experimental de síndrome metabólica.

Métodos: Camundongos Swiss receberam dieta controle ou dieta hiperglicídica por 18 semanas. Após 14 semanas de dieta, os camundongos foram tratados com veículo ou atorvastatina (20mg/kg) durante 4 semanas. Foram avaliados o perfil nutricional e metabólico por testes bioquímicos; análise estrutural da artéria aorta por histologia e dosagem de citocinas por ensaio imunoenzimático. O nível de significância aceitável para os resultados foi $p < 0,05$.

Resultados: A dieta hiperglicídica promoveu o desenvolvimento de síndrome metabólica. Tal fato culminou no remodelamento hipertrófico do músculo liso vascular e tecido adiposo perivascular. Além disso, houve aumentos das citocinas TNF- α e IL-6 circulantes e no tecido adiposo perivascular. O tratamento com atorvastatina reduziu significativamente os danos metabólicos, o remodelamento vascular e os níveis de citocinas.

Conclusão: Atorvastatina ameniza danos metabólicos associados à síndrome metabólica induzida por dieta hiperglicídica, além de atenuar o remodelamento vascular, sendo esses efeitos associados à redução de citocinas pró-inflamatórias.

Palavras-chave: Dislipidemias; Carboidratos da Dieta; Síndrome Metabólica; Remodelamento Vascular; Atorvastatina; Inflamação; Camundongo.

Abstract

Background: Metabolic syndrome is characterized by an array of comorbidities. During this syndrome, structural changes are observed in the cardiovascular system, especially vascular remodeling. One of the predisposing causes for these changes is chronic inflammation resulting from changes in the structure and composition of perivascular adipose tissue. Atorvastatin is effective in the treatment of dyslipidemias. However, its pleiotropic effects have not been completely understood. We hypothesize that metabolic syndrome may lead to vascular remodeling and that atorvastatin therapy may be able to attenuate this condition.

Objectives: To assess the effects of atorvastatin therapy on vascular remodeling in an experimental model of metabolic syndrome.

Methods: Swiss mice received a control diet or a hyperglycemic diet for 18 weeks. After 14 weeks of diet, mice were treated with vehicle or atorvastatin (20mg/kg) during for 4 weeks. Nutritional and metabolic profiles were assessed by biochemical tests; moreover, a histological assessment of aorta structure was conducted, and cytokine levels were determined by the immunoenzyme assay. The acceptable level of significance for the results was set at $p < 0.05$.

Results: Hyperglycemic diet promoted the development of metabolic syndrome. It indeed culminated in hypertrophic remodeling of vascular smooth muscle and perivascular adipose tissue. Furthermore, there were increases in the levels of circulating TNF- α and IL-6 and in the perivascular adipose tissue. Atorvastatin therapy significantly reduced metabolic damages, vascular remodeling, and cytokine levels.

Conclusion: Atorvastatin attenuate metabolic damages associated with metabolic syndrome induced by hyperglycemic diet, in addition to attenuating vascular remodeling; both effects are associated with reduced levels of pro-inflammatory cytokines.

Keywords: Dyslipidemias; Dietary Carbohydrates; Metabolic Syndrome; Vascular Remodeling; Atorvastatin; Inflammation; Mice.

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

Correspondência: Rafael Menezes da Costa •

Universidade Federal de Jataí - Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde - BR 364, km 195, 3800. CEP 75801-615, Jataí, GO - Brasil

E-mail: rafael.menezes@yahoo.com.br

Artigo recebido em 13/04/2020, revisado em 14/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200322>

Introdução

As doenças cardiovasculares representam grandes riscos para a qualidade de vida da população no mundo. No Brasil, aproximadamente 350 mil indivíduos morrem por doenças cardiovasculares anualmente.^{1,2} Dentre as diversas causas predisponentes para riscos cardiovasculares, destaca-se a síndrome metabólica (SM), caracterizada por um conjunto de comorbidades que envolvem aumento da circunferência abdominal (≥ 89 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens), aumento nos níveis de triglicerídeos (≥ 150 mg/dL), redução nos níveis de colesterol HDL (≤ 50 mg/dL para mulheres e ≤ 40 mg/dL para homens), aumento nos níveis pressóricos ($\geq 130/85$ mmHg) e aumento na glicemia de jejum (≥ 100 mg/dL). Dentre estas, a presença de pelo menos três comorbidades é elementar para o diagnóstico de SM.^{3,4}

Durante a SM, observam-se alterações estruturais e funcionais dos componentes do sistema vascular.⁵⁻⁷ Em indivíduos com SM, há disfunção endotelial, além de aumento na migração e proliferação de células musculares lisas. Observa-se também a expansão do tecido adiposo perivascular (PVAT), evidenciada pelo aumento morfológico dos adipócitos, bem como a substituição do tecido adiposo marrom pelo tecido adiposo branco, resultando na diminuição da liberação de fatores relaxantes derivados do PVAT e consequente perda da sua capacidade de ação anticonstrítil.⁸⁻¹¹

A hipertrofia e a substituição dos adipócitos no PVAT são capazes de favorecer a produção e o acúmulo de citocinas pró-inflamatórias.¹² Roedores submetidos à dieta hipercalórica e que desenvolveram SM mostraram aumento e acúmulo do PVAT nas artérias aorta e carótida. Tal fato promoveu a liberação de quimiocinas e recrutamento de monócitos e células T para o PVAT.¹³ Neste ambiente inflamatório, também é possível observar o aumento na produção de interleucina-6 (IL-6) e o infiltrado de macrófagos secretores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no PVAT.¹⁴ Este conjunto desencadeia a inflamação crônica do sistema vascular, prejudicando a estrutura e a função dos seus constituintes.

A inflamação dos vasos sanguíneos, de fato, contribui para o remodelamento vascular, aumento da resistência periférica e distúrbios circulatórios.^{7,15,16} Neste contexto, o remodelamento vascular é um processo crônico adaptativo, caracterizado por alterações na estrutura dos vasos sanguíneos, derivadas de citocinas pró-inflamatórias, além de interações entre fatores de crescimento, estímulos hemodinâmicos e espécies reativas de oxigênio. Compreende modificações no crescimento, morte e migração celular, e na síntese e degradação da matriz extracelular.¹⁷⁻¹⁹

Um fator importante a ser considerado nas alterações vasculares encontradas durante a SM é a dislipidemia, uma condição caracterizada pelo aumento de colesterol e triglicerídeos na circulação e redução dos níveis de HDL.²⁰ Numerosos estudos estabeleceram que a dislipidemia leva a uma resposta inflamatória na vasculatura, refletida pela ativação das células endoteliais, recrutamento de leucócitos e produção de citocinas pró-inflamatórias.^{21,22} Camundongos hipercolesterolêmicos alimentados com dieta hiperlipídica mostram remodelamento da camada média da artéria femoral,

associado ao recrutamento de macrófagos.²³ Neste contexto, há correlação positiva entre os níveis de colesterol circulantes, inflamação crônica e remodelamento vascular.

Atorvastatina, inibidora da β -hidroxi- β -metil-glutaril coenzima A redutase, se apresenta como uma das estatinas mais eficazes no tratamento das dislipidemias, reduzindo a produção de colesterol LDL e aumentando a produção de colesterol HDL.^{24,25} Não obstante, nas últimas décadas, crescentes evidências, sejam experimentais ou clínicas, se acumularam para apoiar a ideia de que a atorvastatina exerce efeitos cardiovasculares benéficos, independentemente de seus efeitos primários.²⁶ Em um modelo experimental de SM, a atorvastatina foi capaz de melhorar a reatividade e reduzir o remodelamento estrutural de artérias de resistência; ambos os efeitos foram associados à redução da inflamação e do estresse oxidativo.²⁷ Além disso, a atorvastatina é capaz de inibir a secreção de metaloproteinase de matriz-9 em células vasculares e suprimir a expressão do fator de transformação do crescimento beta, diminuindo a fibrose vascular.²⁸⁻³⁰ Esses efeitos *in vitro* da atorvastatina também estão associados à sua capacidade anti-inflamatória.³¹ No contexto clínico, a atorvastatina reduz processos ateroscleróticos³² e quadros clínicos de síndrome coronária aguda.³³ De fato, dentre os diversos efeitos pleiotrópicos da atorvastatina, é robusta a sua capacidade vasoprotetora. Ainda assim, não há evidências suficientes que atestam sobre os efeitos e os possíveis mecanismos envolvidos nas ações da atorvastatina, sob a perspectiva do músculo liso vascular e, de forma inédita, sob o PVAT como tecidos inflamatórios em condições de SM. Assim, neste estudo, hipotetizamos que, durante a SM, ocorre remodelamento vascular a níveis de músculo liso vascular e PVAT, ocasionado pelo aumento da inflamação vascular. Além disso, o tratamento com atorvastatina pode ser capaz de reduzir a inflamação vascular e, consequentemente, reverter os prejuízos associados à SM.

Métodos

Animais e delineamento experimental

Todos os procedimentos experimentais foram analisados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Jataí (Protocolo 02/2019). Camundongos Swiss machos, de 3 semanas de idade, foram adquiridos do Biotério Central da Universidade Federal de Goiás – Regional Goiânia – e acondicionados no Biotério de Experimentação Animal da Universidade Federal de Jataí, com temperatura controlada de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, umidade de $50 \pm 5\%$ e ciclos claro-escuro de 12 horas, com livre acesso a água e alimento. Os camundongos foram mantidos durante todo o período experimental em caixas de polipropileno (comprimento [30] $\times$ largura [20] $\times$ altura [13] cm), na proporção de 3 camundongos por caixa.

Após uma semana de aclimatização, os camundongos receberam dieta controle ou dieta hiperglicídica por 18 semanas. Após 14 semanas de dietas, os camundongos foram tratados (diariamente/turno vespertino) por gavagem com veículo (solução salina) ou atorvastatina [(20mg/kg), Sigma-Aldrich, #PZ0001, Alemanha] durante 4 semanas.³⁴

A dieta controle constitui-se em 22% de proteína, 70% de carboidrato e 8% de gordura, enquanto a dieta hiperglicídica constitui-se em 10% de proteína, 80% de carboidrato e 10% de gordura. A dieta hiperglicídica foi formada por 33% de dieta controle (Nuvilab® CR1, Nuvital, Brasil), 33% de leite condensado e 7% de sacarose por peso da dieta controle, sendo o restante água.⁶ O conteúdo energético foi de 12,16 kJ/g para a dieta controle e 13,35 kJ/g para a dieta hiperglicídica. Os camundongos foram eutanasiados por excesso de anestésicos (cetamina e xilazina, 140 mg/kg e 12 mg/kg, respectivamente, via intraperitoneal).

Perfil nutricional e murinométrico do modelo experimental

O perfil nutricional foi determinado pelo consumo de alimentos e consequente ingestão calórica, além da eficiência alimentar. A ingestão calórica (por camundongo) foi calculada a partir da ingestão semanal de alimentos, multiplicada pelo valor energético da dieta (g × kcal). Com a finalidade de analisar a capacidade de o camundongo converter a energia consumida em massa corporal, a eficiência alimentar foi calculada, dividindo-se o ganho total de massa corporal (g) pela energia total ingerida (kcal), em porcentagem. O perfil murinométrico foi determinado pela análise da massa e gordura corporal. A massa corporal dos camundongos foi aferida semanalmente, utilizando balança analítica de precisão, e a obesidade foi caracterizada, ao final das dietas e tratamentos, pelo índice de adiposidade {[gordura corporal (g)/peso corporal final (g)] × 100}, sendo a gordura corporal calculada pela soma das gorduras epididimal, retroperitoneal e visceral.³⁵

Obtenção de soro e PVAT

Os camundongos foram submetidos à privação alimentar por 8 horas. Após eutanásia, amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca e transferidas para tubos secos. O sangue foi centrifugado a 2.500 rpm por 15 minutos para separação do soro, utilizado nas dosagens bioquímicas e citocinas. O PVAT foi retirado mecanicamente dos segmentos de aorta torácica, congelado em nitrogênio líquido, pulverizado e homogeneizado em tampão fosfato salina (PBS) gelado. O extrato tecidual foi centrifugado a 13.000 rpm por 20 minutos para separação do material insolúvel. O sobrenadante foi coletado para as dosagens de citocinas.

Avaliação do perfil lipídico e glicêmico

Foram determinados os níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos e HDL (lipoproteínas de alta densidade), por métodos enzimáticos (kits Labtest, Brasil), em amostras de soros provenientes da centrifugação do sangue total. A partir da concentração sérica de triglicerídeos, foram calculadas as concentrações de VLDL (lipoproteínas de muita baixa densidade), utilizando-se o seguinte cálculo: VLDL (mg/dL) = triglicerídeos (mg/dL)/5. A partir da concentração de HDL e VLDL, foi calculada a concentração de LDL (lipoproteínas de baixa densidade), utilizando o cálculo: LDL (mg/dL) = colesterol total – HDL – VLDL.³⁶ A glicemia foi determinada após o tratamento com dietas. Uma gota de sangue foi colocada em fitas individuais específicas para leitura em glicosímetro (Accu-Check Active, Alemanha).

Teste oral de tolerância à glicose (TOTG)

Um dia anterior ao final da 18ª semana de dietas e tratamentos, após 8 horas de jejum, a glicemia de cada camundongo foi verificada por glicosímetro (Accu-Check Active, Alemanha), caracterizando a glicemia do tempo zero. Em seguida, glicose na dose de 2 g/kg foi administrada aos camundongos por gavagem. A partir desse momento, o cronômetro foi acionado e novas determinações da glicemia foram feitas nos tempos de 30, 60, 90 e 120 minutos.³⁷

Avaliação morfoestrutural do músculo liso vascular e do PVAT

Aortas da região torácica foram removidas e então fixadas por 24 horas em paraformaldeído a 4%. As etapas seguintes envolveram a desidratação em concentrações crescentes de álcool etílico (70%, 80%, 90% e 100%) por 120 minutos, com posterior diafanização em álcool etílico absoluto cada (1:1) 1, 2 e 3 por 120 minutos e em xilol 1, 2 e 3 por 30 minutos, com posterior inclusão em parafina. As aortas foram incluídas em parafina e cortadas em micrótomo na espessura de 4,5 µm, para posterior coloração.

Para a coloração de hematoxilina e eosina, os cortes em lâminas foram submetidos ao processo de desparafinização, sendo mantidos em estufa a 65°C, posterior imersão em xilol 1 e 2 por 20 minutos. Em seguida, foram imersos em soluções decrescentes (100%, 90%, 70% e 50%) de álcool etílico durante 5 minutos e imersos em água destilada por 10 minutos. Seguida a hidratação, as lâminas foram imersas em corante hematoxilina por 6 minutos e, logo após, lavadas em água corrente por 10 minutos. A seguir, foram imersas em corante eosina por 6 minutos. Os cortes corados foram novamente desidratados e diafanizados, sendo montados com meio de montagem Permount® (Fisher Scientific, EUA) e lamínulas.

Imagens coloridas foram obtidas por câmera digital acoplada à microscópio óptico e analisadas pelo programa ImageJ (Instituto Nacional de Saúde, EUA). Para análise das imagens, foi delimitado o lúmen, a túnica média e adventícia com o objetivo de calcular as seguintes variáveis morfológicas: área de seção transversal (AST) da túnica média e espessura da túnica média. O volume dos adipócitos (v) foi calculado a partir da fórmula $v = \pi d^3/6$, em que (d) representa o diâmetro dos adipócitos. A massa do adipócito se deu pelo volume multiplicado pela densidade (0,92 g/cm³). O número de adipócitos foi determinado dividindo-se a massa do PVAT pela massa média de adipócitos.³⁸

Determinação dos níveis de citocinas inflamatórias

Os níveis de TNF-α e IL-6 no soro e no PVAT foram feitos pelo método imunoenzimático (ELISA) utilizando kits DuoSet ELISA Development Systems (R&D Systems, EUA) de acordo com as informações do fabricante. Placas de microtitulação (96 poços) foram recobertas com 50 µL/poço dos anticorpos específicos anti-TNF-α e anti-IL-6, nas concentrações descritas pelo fabricante, diluídos em PBS e incubados *overnight* a 4°C. As placas foram lavadas com PBS/Tween-20 (0,05%), e as ligações não específicas foram bloqueadas com 100 µL de PBS contendo albumina do soro bovino 1% durante 2 horas.

Artigo Original

em temperatura ambiente. Posteriormente, as amostras foram adicionadas, seguindo nova incubação por 2 horas em temperatura ambiente. Após esse período, as placas foram lavadas e foram adicionados 50 μ L dos anticorpos biotinilados específicos para cada citocina. Após 2 horas, as placas foram lavadas e o conjugado estreptavidina-peroxidase, na diluição de 1:40, foi adicionado a cada poço. As placas foram incubadas por 1 hora em temperatura ambiente. Posteriormente, as placas foram lavadas e adicionou-se a dosagem de 100 μ L do substrato tetrametilbenzidina. A densidade ótica foi medida a 630 nm no espectrofotômetro SpectraMAX 190 Microplate Reader (Molecular Devices, EUA). Os níveis de citocinas contidas nas amostras foram calculados a partir de uma curva padrão com 11 pontos obtidos por diluição seriada. Os resultados foram expressos em pg/mL para amostras de soro, e pg/mg de proteína para amostras de PVAT.

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP). Os dados seguiram distribuição normal de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os resultados foram analisados pelo teste de análise de variância de duas vias (Two-Way ANOVA), seguido do pós-teste Tukey. O nível de significância mínima aceitável foi $p < 0,05$. Por conveniência, o número de camundongos para cada grupo experimental foi igual a 6. O programa Prism, versão 8.0 (GraphPad Software Inc., EUA) foi utilizado para analisar esses parâmetros, bem como para a construção dos gráficos.

Resultados

Perfil nutricional e murinométrico

A ingestão alimentar e a consequente ingestão calórica foram maiores nos camundongos mantidos com dieta hiperglicídica, bem como a eficiência alimentar; no entanto, este último parâmetro foi reduzido após o tratamento com atorvastatina. Os parâmetros murinométricos, como ganho de massa, depósitos de gorduras epididimal, retroperitoneal e visceral foram maiores nos camundongos mantidos em dieta hiperglicídica quando comparados aos camundongos mantidos em dieta controle. O tratamento

com atorvastatina promoveu redução de tais parâmetros (Tabela 1). Os camundongos mantidos em dieta hiperglicídica apresentaram maior aumento de massa corporal quando comparados aos camundongos mantidos em dieta controle. Além disso, camundongos mantidos em dieta hiperglicídica e tratados com atorvastatina apresentaram redução de massa corporal (Figura 1A). O índice de adiposidade, parâmetro para determinar a obesidade, foi maior nos camundongos mantidos em dieta hiperglicídica quando comparados aos camundongos mantidos em dieta controle. O tratamento com atorvastatina promoveu redução no índice de adiposidade dos camundongos mantidos em dieta hiperglicídica (Figura 1B).

Perfil lipídico

Os camundongos mantidos em dieta hiperglicídica apresentaram dislipidemia quando comparados aos camundongos que receberam dieta controle. A dislipidemia pode ser observada a partir do aumento nos níveis de colesterol total (Figura 2A), em que as frações LDL (Figura 2B) e VLDL (Figura 2C) se encontraram aumentadas e a fração HDL (Figura 2D), diminuída. Houve também aumento nos níveis de triglicerídeos dos camundongos que receberam dieta hiperglicídica em comparação aos que foram mantidos em dieta controle (Figura 2E). Os camundongos mantidos em dieta hiperglicídica e que foram tratados com atorvastatina mostraram redução de tais parâmetros lipídicos.

Perfil glicêmico

A glicemia de jejum dos camundongos mantidos em dieta hiperglicídica estava aumentada quando comparada à glicemia de jejum dos camundongos mantidos em dieta controle. Os camundongos que receberam dieta hiperglicídica e tratamento com atorvastatina não mostraram redução na concentração glicêmica (Figura 3A). No TOTG (Figura 3B), camundongos que receberam dieta hiperglicídica apresentaram aumento na concentração glicêmica quando comparados aos camundongos que receberam dieta controle, sendo que, mesmo com o passar do tempo, os níveis de glicose não retornaram aos níveis basais, como observado nos camundongos que receberam dieta controle. Além disso, camundongos que receberam dieta hiperglicídica e tratados

Tabela 1 – Comportamento alimentar e avaliação ponderal dos depósitos de gordura corporal

	Dieta C + Veículo	Dieta C + Atorvastatina	Dieta H + Veículo	Dieta H + Atorvastatina
Ingestão alimentar (g/semana)	22,6 $\pm$ 0,3	21,3 $\pm$ 0,4	31,7 $\pm$ 0,2	31,1 $\pm$ 0,5
Ingestão calórica (kcal/semana)	274,8 $\pm$ 3,7	259,1 $\pm$ 4,9	423,1 $\pm$ 2,67*	415,2 $\pm$ 6,7
Eficiência alimentar (%)	0,51 $\pm$ 0,01	0,53 $\pm$ 0,01	0,64 $\pm$ 0,02*	0,47 $\pm$ 0,03 [#]
Ganho de massa (g)	25,0 $\pm$ 2,31	24,5 $\pm$ 2,25	37,3 $\pm$ 1,52*	27,9 $\pm$ 1,22 [#]
Gordura epididimal (g)	0,97 $\pm$ 0,12	1,13 $\pm$ 0,11	2,68 $\pm$ 0,24*	1,31 $\pm$ 0,09 [#]
Gordura retroperitoneal (g)	0,32 $\pm$ 0,06	0,61 $\pm$ 0,19	1,88 $\pm$ 0,12*	0,93 $\pm$ 0,19 [#]
Gordura visceral (g)	0,75 $\pm$ 0,15	0,94 $\pm$ 0,13	1,67 $\pm$ 0,11*	1,01 $\pm$ 0,17 [#]

Dados expressos como média $\pm$ DP. *, $p < 0,05$ vs. dieta C + veículo; [#], $p < 0,05$ vs. dieta H + veículo ($n = 6$ para cada grupo experimental). Dieta C: dieta controle, dieta H: dieta hiperglicídica.

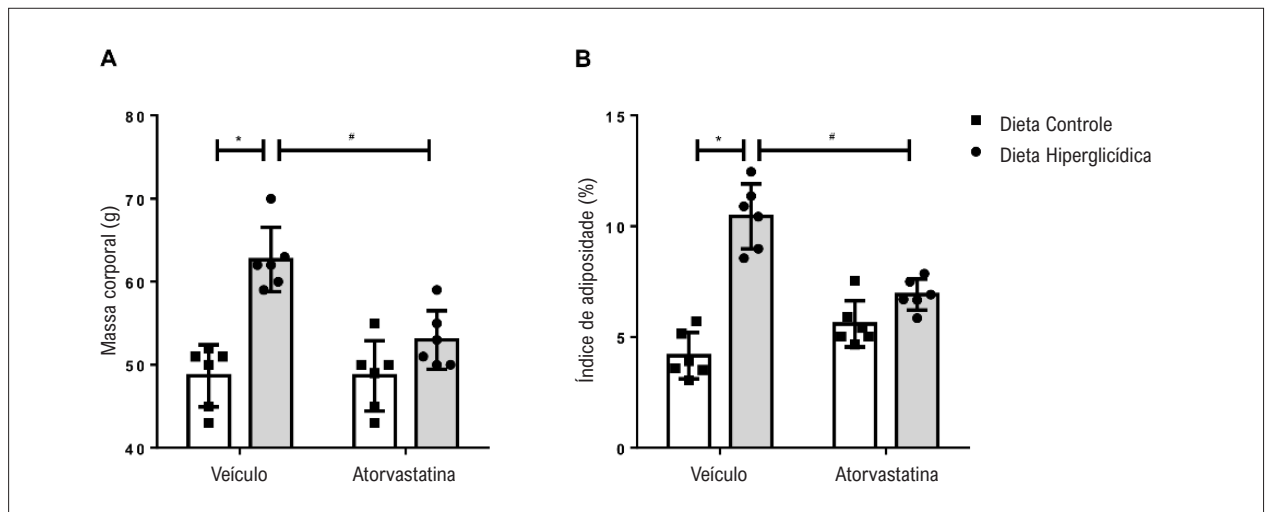


Figura 1 - Atorvastatina atenua a obesidade associada à síndrome metabólica induzida por dieta hiperglicídica. As figuras mostram valores de massa corporal (A) e índice de adiposidade (B) de camundongos mantidos por 18 semanas em dieta controle ou dieta hiperglicídica, tratados com veículo ou atorvastatina (20 mg/kg por 4 semanas). Os resultados representam a média ± DP. *, $p < 0,05$ vs. dieta controle_veículo; #, $p < 0,05$ vs. dieta hiperglicídica_veículo (n = 6 para cada grupo experimental).

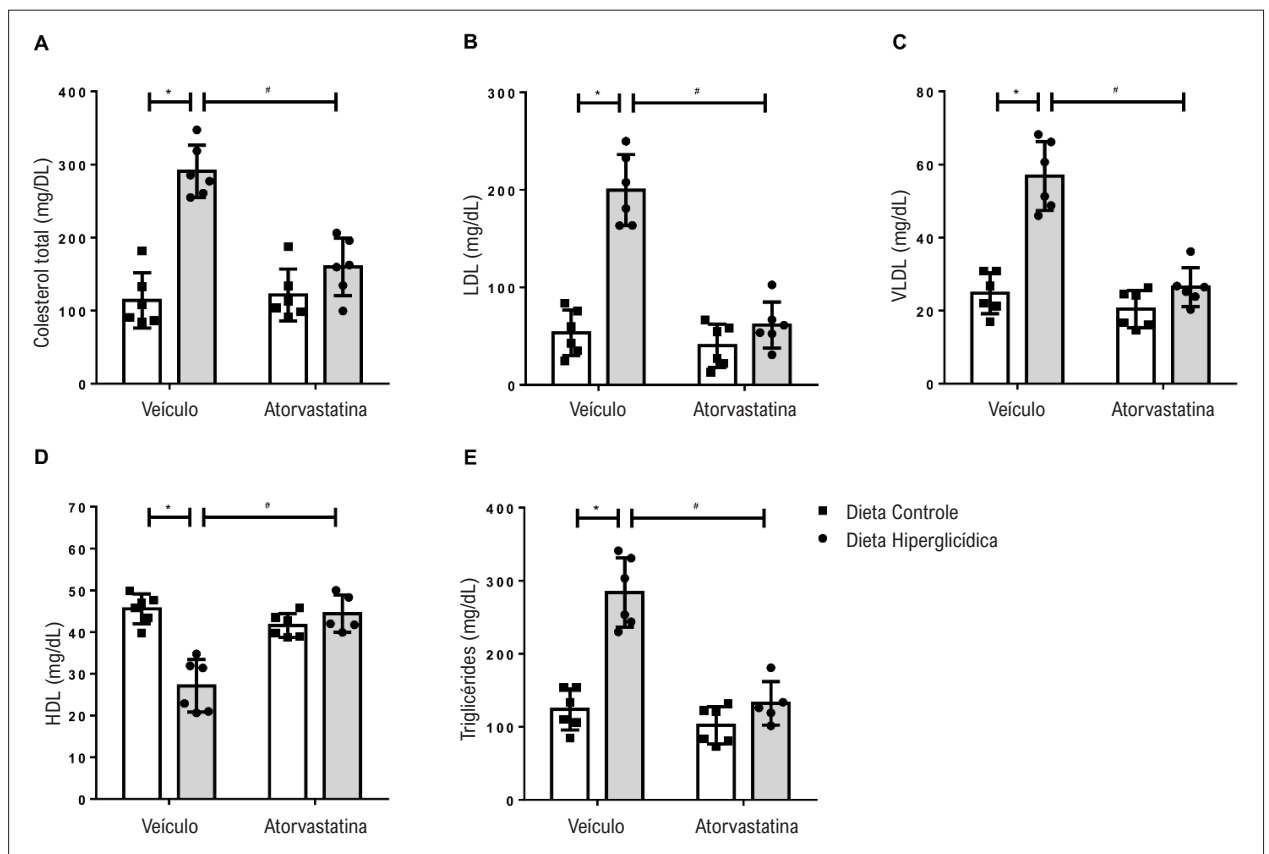


Figura 2 – Atorvastatina atenua a dislipidemia associada à síndrome metabólica induzida por dieta hiperglicídica. As figuras mostram níveis de colesterol total (A), LDL (B), VLDL (C), HDL (D) e níveis de triglicédeos (E) de camundongos mantidos por 18 semanas em dieta controle ou dieta hiperglicídica, tratados com veículo ou atorvastatina (20 mg/kg por 4 semanas). Os resultados representam a média ± DP. *, $p < 0,05$ vs. dieta controle_veículo; #, $p < 0,05$ vs. dieta hiperglicídica_veículo (n = 6 para cada grupo experimental).

Artigo Original

com atorvastatina apresentaram, com o passar do tempo, menor glicemia. A área sob a curva reflete os efeitos citados (Figura 3C).

Morfologia muscular lisa

Camundongos mantidos em dieta hiperglicídica apresentaram aumento na AST vascular quando comparados aos camundongos mantidos em dieta controle. Camundongos que receberam dieta hiperglicídica e foram tratados com atorvastatina mostraram redução na AST (Figura 4A). De modo similar, camundongos que receberam dieta hiperglicídica apresentaram aumento na espessura da camada média do vaso quando comparados aos camundongos que receberam dieta controle. O tratamento com atorvastatina foi capaz de reduzir este aumento na espessura da camada média (Figura 4B).

Morfologia do tecido adiposo perivascular

Para verificar se houve alterações na morfologia do PVAT, foi avaliada a túnica adventícia a partir da medida e do número dos adipócitos presentes na mesma, sendo possível observar que os camundongos que receberam dieta hiperglicídica apresentaram adipócitos maiores (Figura 5A) e em menor número (Figura 5B) quando comparados com os camundongos

que receberam dieta controle. O grupo que recebeu dieta hiperglicídica e tratamento com atorvastatina obteve redução no tamanho e aumento no número dos adipócitos.

Perfil inflamatório

Foram determinadas as concentrações de citocinas pró-inflamatórias TNF- α (Figuras 6A e 6C) e IL-6 (Figuras 6B e 6D) no soro e no PVAT. Os camundongos que receberam dieta hiperglicídica apresentaram maiores concentrações de TNF- α e IL-6, tanto no soro quanto no PVAT, quando comparados aos camundongos que receberam dieta controle. O tratamento com atorvastatina reduziu os níveis de TNF- α e IL-6, tanto no soro quanto no PVAT, de camundongos mantidos em dieta hiperglicídica.

Discussão

A dieta hiperglicídica resultou em mudanças murinométricas e metabólicas em camundongos. Silva et al.³⁹ submeteu um modelo experimental à dieta semelhante, verificando aumentos em idênticos parâmetros utilizados neste estudo.³⁹ Neste contexto, Leopoldo et al.,⁴⁰ utilizando modelos experimentais, definiu as categorias de adiposidade após

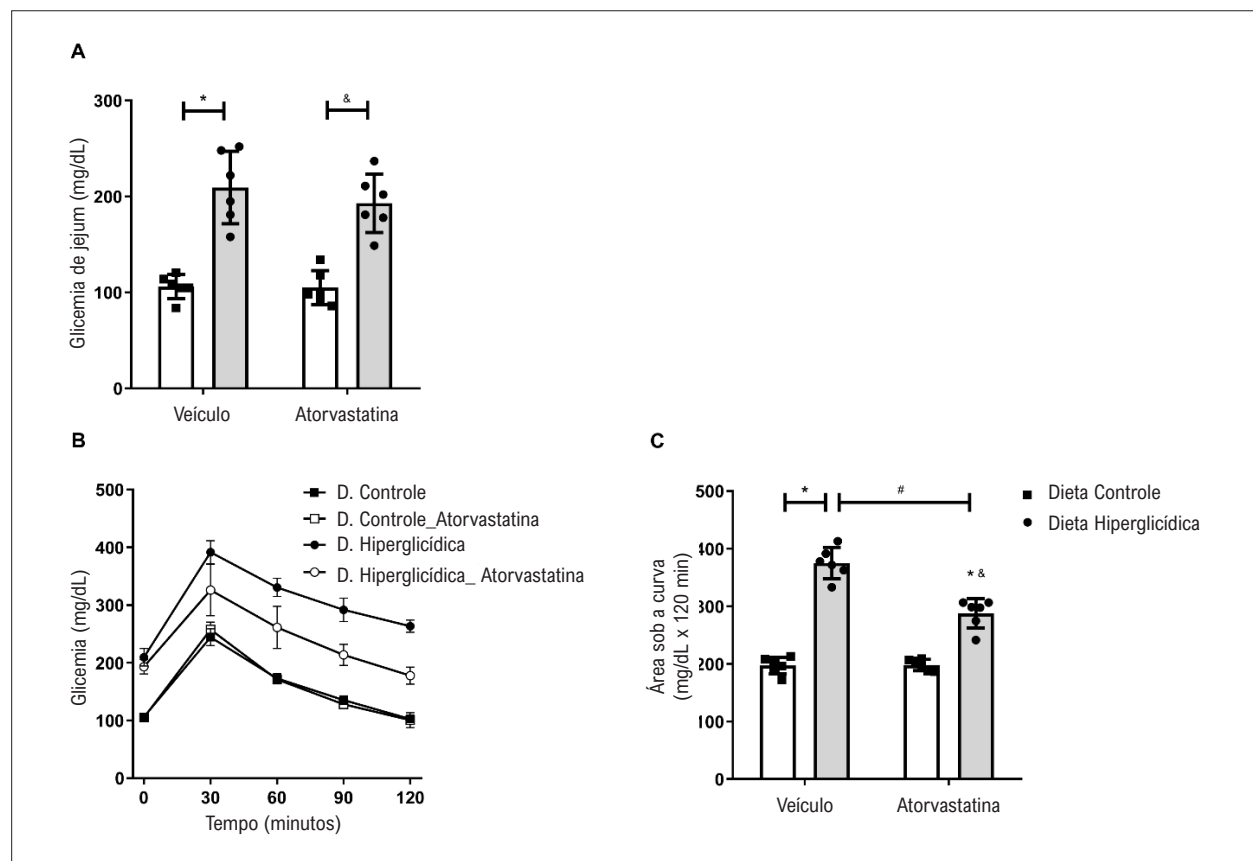


Figura 3 – Atorvastatina atenua a intolerância à glicose associada à síndrome metabólica induzida por dieta hiperglicídica. As figuras mostram níveis de glicemia em jejum (A), curvas glicêmicas (B) e área sob a curva (C), obtidas no teste oral de tolerância à glicose de camundongos mantidos por 18 semanas em dieta controle ou dieta hiperglicídica, tratados com veículo ou atorvastatina (20 mg/kg por 4 semanas). Os resultados representam a média $\pm$ DP. *, $p < 0,05$ vs. dieta controle_veículo; &, $p < 0,05$ vs. dieta controle_atorvastatina; #, $p < 0,05$ vs. dieta hiperglicídica_veículo ($n = 6$ para cada grupo experimental).

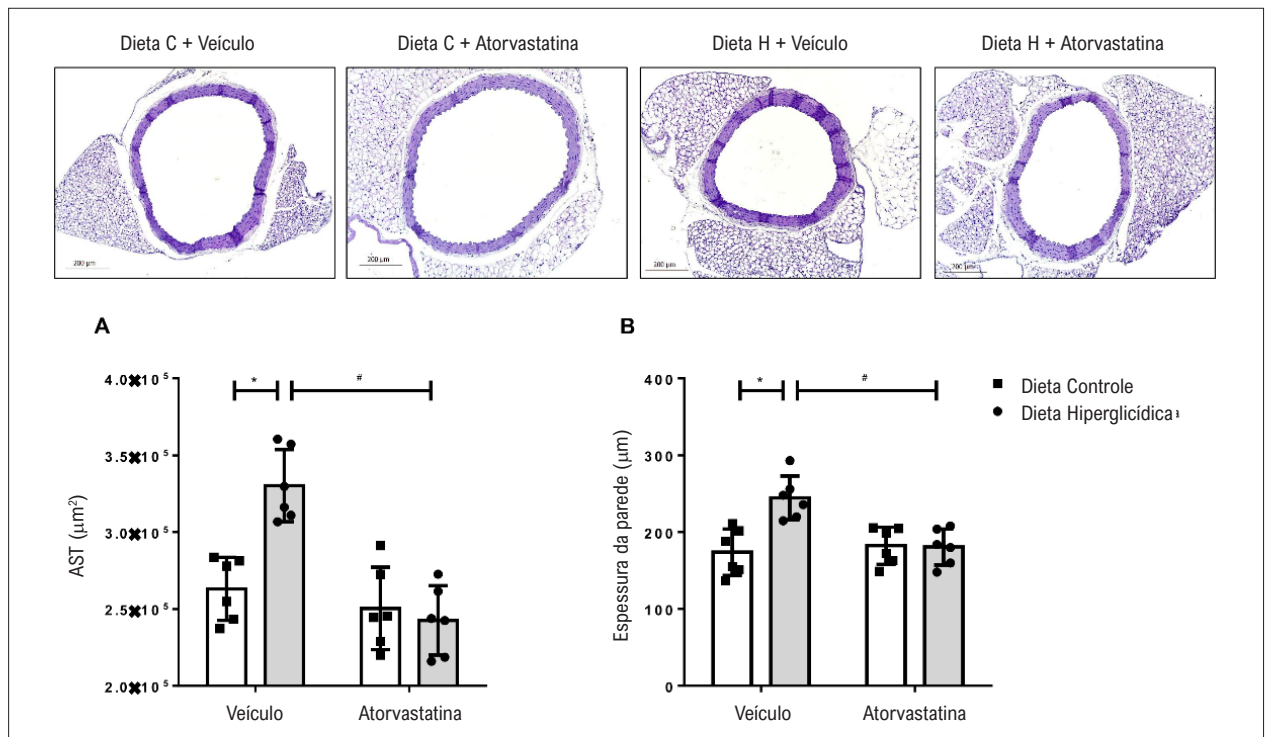


Figura 4 – Atorvastatina atenua o remodelamento do músculo liso vascular associado à síndrome metabólica induzida por dieta hiperglicídica. As figuras mostram imagens representativas, tamanho da AST (A) e espessura da parede do vaso (B) de camundongos mantidos por 18 semanas em dieta controle ou dieta hiperglicídica, tratados com veículo ou atorvastatina (20 mg/kg por 4 semanas). Os resultados representam a média $\pm$ DP. *, $p < 0,05$ vs. dieta controle_veículo; #, $p < 0,05$ vs. dieta hiperglicídica_veículo ($n = 6$ para cada grupo experimental). Dieta C: dieta controle, Dieta H: dieta hiperglicídica.

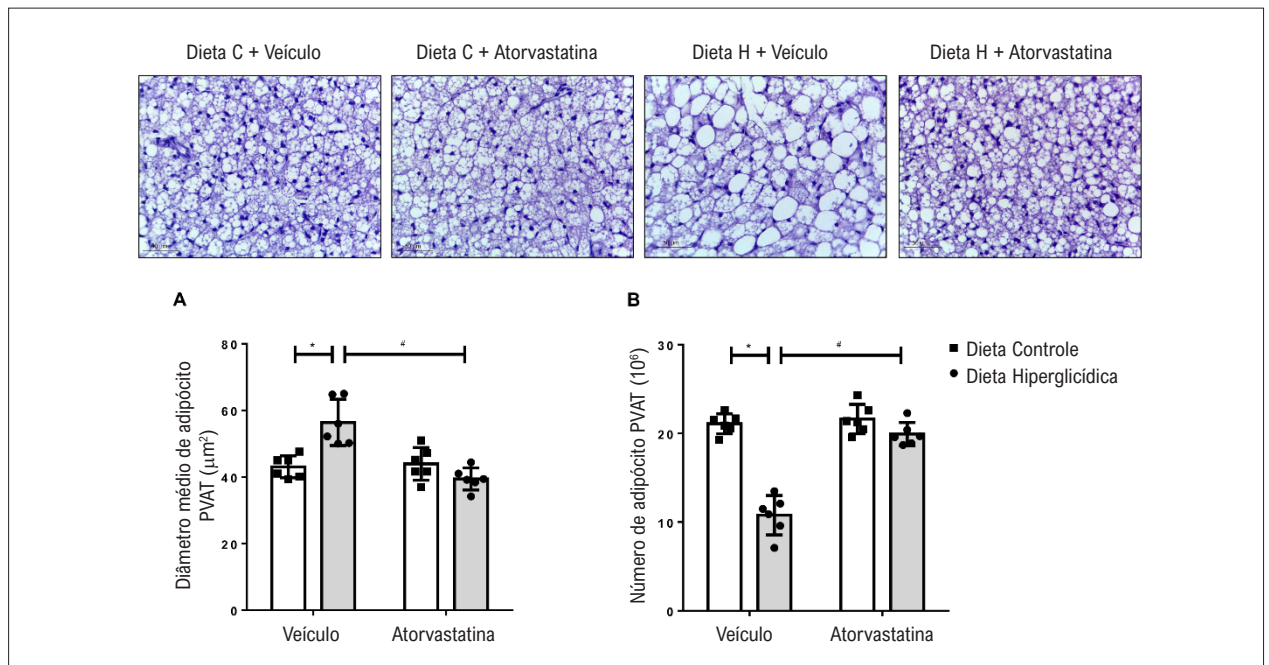
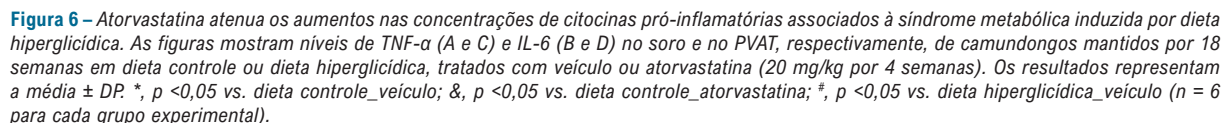


Figura 5 – Atorvastatina atenua o remodelamento do PVAT associado à síndrome metabólica induzida por dieta hiperglicídica. As figuras mostram imagens representativas (A) e o tamanho de adipócitos PVAT (B) de camundongos mantidos por 18 semanas em dieta controle ou dieta hiperglicídica, tratados com veículo ou atorvastatina (20 mg/kg por 4 semanas). Os resultados representam a média $\pm$ DP. *, $p < 0,05$ vs. dieta controle_veículo; #, $p < 0,05$ vs. dieta hiperglicídica_veículo ($n = 6$ para cada grupo experimental). Dieta C: dieta controle, Dieta H: dieta hiperglicídica.



O tratamento com atorvastatina se mostrou eficiente para o controle dos níveis de colesterol total e frações. Além disso, a atorvastatina reduziu os níveis de triglicerídeos, a massa corporal e o índice de adiposidade. Silva et al.⁴⁴ também demonstrou a eficácia da atorvastatina em doses diárias de 10 mg ou 20 mg sobre a correção do perfil lipídico de indivíduos, em que, além da terapêutica sobre o colesterol, os triglicerídeos também foram reduzidos.⁴⁴ Sabe-se que VLDL e LDL são lipoproteínas constituídas por quantidades significativas de triacilgliceróis; sendo assim, propomos que, com a redução dos níveis de VLDL e LDL, por meio da ação da atorvastatina, é observada diminuição de triglicerídeos. Parhofer et al.⁴⁵ descreve o efeito redutor de triglicerídeos principalmente pela a inibição da síntese de colesterol, e também salientam que VLDL e LDL têm o mesmo mecanismo de remoção. Assim, ao reduzir a quantidade de

LDL na circulação sanguínea, pode-se também diminuir significativamente os níveis de VLDL.⁴⁵

A dieta hiperglicídica, de acordo com o TOTG, induziu nos camundongos intolerância à glicose. Sabe-se que a exposição crônica do organismo à hiperglicemia acaba afetando a atividade insulínica no que diz respeito a síntese, secreção e ação deste hormônio, o que, de fato, é observado no diabetes melito tipo 2.⁶ Sendo assim, é possível sugerir que os resultados levantados no perfil glicêmico de camundongos mantidos em dieta hiperglicídica corroboram para o desenvolvimento de diabetes melito tipo 2. Kissebah et al.,⁴⁶ demonstrou que o aumento da gordura visceral está associado à intolerância à glicose e à resistência à insulina; Taylor et al.,⁴⁷ demonstrou que a gordura visceral está relacionada com o desenvolvimento de diabetes melito.^{46,47} Estudos descrevem que o aumento da gordura visceral predispõe a produção e secreção de citocinas, tais como IL-6 e TNF- α , e adipocinas como resistina e adiponectina, que estão associadas ao desenvolvimento de resistência à insulina e disfunções no metabolismo e no controle da glicose, por interferência na sinalização intracelular na insulina.^{48,49} O aumento da gordura visceral, bem como o aumento de TNF- α e IL-6, justificam o desequilíbrio no perfil glicêmico.

A terapia com atorvastatina foi capaz de atenuar a intolerância à glicose nos camundongos mantidos em dieta hiperglicídica. Huptas, et al.⁵⁰ obteve resultados promissores em relação ao tratamento de indivíduos portadores de SM com atorvastatina, ele demonstrou melhoras no metabolismo da glicose mediante a redução da intolerância à glicose e da resistência à insulina. Suzuki et al.,⁵¹ utilizando modelos experimentais de intolerância à glicose e de resistência à insulina, realizou TOTG e teste de tolerância à insulina (TTI) com ou sem o tratamento com atorvastatina, e demonstrou que o grupo tratado tem TOTG e TTI reduzidos em comparação ao grupo que recebeu veículo.^{50,51}

Não se sabe ao certo por quais mecanismos a atorvastatina melhora os parâmetros relacionados ao metabolismo da glicose. Tal melhora pode estar relacionada à diminuição do processo de gliconeogênese.⁵¹ No entanto, é possível sugerir que tal redução da intolerância à glicose pode estar relacionada com a redução dos depósitos de gordura visceral; além disso, pode estar relacionada à redução da produção de citocinas (TNF- α e IL-6), que são potenciais causas de disfunções metabólicas.

De acordo com Mulvany (1999), o remodelamento vascular pode ser classificado a partir de medidas da AST e espessura da parede. O aumento da AST e da espessura da parede é característico de remodelamento do tipo hipertrófico.⁵² Uma das causas do remodelamento vascular é a inflamação mediada por aumento de citocinas pró-inflamatórias. Estudos relacionados à SM mostram que a hipertrofia do PVAT resulta na migração, ativação de células imunes e aumento da secreção dessas citocinas, levando a um processo inflamatório crônico de baixa intensidade.⁵³⁻⁵⁵

As mudanças na estrutura e na composição do PVAT refletem-se na túnica média do vaso, pois, fisiologicamente, o PVAT é constituído de adipócitos que agem como reguladores da proliferação de células da musculatura lisa vascular (CMLV). A mudança por adipócitos não especializados culmina em aumento da proliferação de CMLV e hipertrofia da musculatura lisa. Esta hipertrofia apresenta papel significativo

em doenças vasculares como, por exemplo, reestenose e hipertensão arterial.⁵⁶

TNF- α e IL-6 se encontram em concentrações aumentadas durante a inflamação crônica presente na obesidade, na resistência à insulina e na SM. Além disso, há clara relação do aumento dessas citocinas em mudanças fenotípicas do PVAT.^{57,58} Citocinas pró-inflamatórias promovem o remodelamento e a disfunção vascular, uma vez que concentrações aumentadas de TNF- α promovem a hiperplasia neointimal e a disfunção endotelial. De forma semelhante, a IL-6, quando em concentrações aumentadas, pode induzir a infiltração de macrófagos no PVAT, contribuindo para o desenvolvimento de aneurisma e remodelamento vascular associado à inflamação do PVAT.^{59,60}

A partir de uma dieta hiperlipídica, foi induzida em coelhos hipercolesterolemia para levantamento das alterações que a condição poderia desenvolver nas artérias pulmonares dos animais. As artérias apresentaram aumento da proliferação de CMLV, bem como hipertrofia da túnica média e hiperplasia da túnica íntima, além disso, no tecido pulmonar, havia grande infiltrado de células inflamatórias como, por exemplo, macrófagos; houve aumento de IL-6 no soro desses animais. Os coelhos foram tratados com atorvastatina, evidenciando-se a reversão da condição hipercolesterolêmica, do remodelamento vascular e dos processos inflamatórios no tecido pulmonar.⁶¹ Similarmente, atorvastatina inibe o remodelamento vascular induzido por aldosterona, via redução de citocinas pró-inflamatórias.³¹

Como limitação desse estudo, não é possível estabelecer uma relação casuística direta entre o tratamento farmacológico com atorvastatina, as amenidades no perfil metabólico e o remodelamento vascular. A partir do delineamento experimental utilizado nesse estudo, mostramos que a atorvastatina reduz a adiposidade e melhora os perfis lipídicos, glicêmicos e inflamatórios. Na literatura, é clássico que tais fatos são benéficos para a estrutura e a função vascular. Sendo assim, não temos a clareza absoluta de que o remodelamento vascular atenuado se deu por ações diretas da atorvastatina sobre a vasculatura, ou por meio de efeitos adjacentes ao metabolismo. Ressaltamos que, em organismos multicomplexos, mecanismos isolados não justificam a gênese de doenças, sendo que, nesse contexto, há sempre uma vasta interação entre mecanismos e sistemas para tal. Portanto, independentemente da ação direta ou pleiotrópica da atorvastatina, a terapia final se mostra promissora para o contexto deste estudo.

Conclusão

Em resumo, este estudo mostra que o tratamento com atorvastatina atenua os danos metabólicos associados à síndrome metabólica induzida por dieta hiperglicídica, além de atenuar o remodelamento do músculo liso vascular e do PVAT, sendo esses efeitos associados à redução de citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante, Análise estatística e Redação do manuscrito: Carvalho KFS, Costa RM; Obtenção de dados: Carvalho KFS, Ferreira AAM,

Barbosa NC, Alves JV; Análise e interpretação dos dados: Carvalho KFS, Ferreira AAM, Barbosa NC, Alves JV, Costa RM; Obtenção de financiamento: Costa RM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq (Processo 433898/2018-06)

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil. *Circulation*. 2016; 133(4):422-33.
2. Lotufo PA. Cardiovascular and cancer mortality in Brazil from 1990 to 2017. *Sao Paulo Med J*. 2019; 137(2):107-111.
3. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018; 42(1):S10-S15.
4. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. [Updated 2019 Feb 11]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
5. Silva MA, Cau SB, Lopes RA, Manzato CP, Neves KB, Bruder-Nascimento T, et al. Mineralocorticoid receptor blockade prevents vascular remodelling in a rodent model of type 2 diabetes mellitus. *Clin Sci*. 2015; 129(7):533-45.
6. Costa RM, Silva JF, Alves JV, Dias TB, Rassi DM, Garcia LV, et al. Increased O-GlcNAcylation of endothelial nitric oxide synthase compromises the anti-contractile properties of perivascular adipose tissue in metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2018; 9(eCollection 2018):341.
7. Tran V, Silva TM, Sobey CG, Lim K, Drummond GR, Vinh A, et al. The vascular consequences of metabolic syndrome: rodent models, endothelial dysfunction, and current therapies. *Front Pharmacol*. 2020; 11(eCollection 2020):148.
8. Virdis A. Endothelial dysfunction in obesity: role of inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016; 23(2):83-85.
9. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017; 174(20):3425-42.
10. Costa RM, Neves KB, Tostes RC, Lobato NS. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity. *Front Physiol*. 2018; 9(eCollection 2018):253.
11. Victorio JA, da Costa RM, Tostes RC, Davel AP. Modulation of vascular function by perivascular adipose tissue: sex differences. *Curr Pharm Des*. 2020; 26(1):1-12.
12. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol*. 2017; 174(20):3496-513.
13. Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res*. 2009; 104(4):541-9.
14. Costa RM, Fais RS, Dechandt CRP, Louzada-Junior P, Alberici LC, Lobato NS, et al. Increased mitochondrial ROS generation mediates the loss of the anti-contractile effects of perivascular adipose tissue in high-fat diet obese mice. *Br J Pharmacol*. 2017; 174(20):3527-41.
15. Anzai T. Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling. *Circ J*. 2018; 82(3):629-35.
16. Ilatovskaya DV, Halade GV, DeLeon-Pennell KY. Adaptive immunity-driven inflammation and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 317(6):H1254-H1257.
17. Arora AR, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018; 314(3):R387-R398.
18. Saladini F, Palatini P. Arterial distensibility, physical activity, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(5):39.
19. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv Pharmacol*. 2018; 81(1):241-330.
20. Lee D, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Jackson AS, Blair SN. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors: hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(7):665-72.
21. Stokes KY, Calahan L, Russell JM, Gurwara S, Granger DN. Role of platelets in hypercholesterolemia-induced leukocyte recruitment and arteriolar dysfunction. *Microcirculation*. 2006; 13(5):377-88.
22. Stokes KY, Calahan L, Hamric CM, Russell JM, Granger DN. CD40/CD40L contributes to hypercholesterolemia-induced microvascular inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(3):H689-H697.
23. Xu Y, Arai H, Murayama T, Kita T, Yokode M. Hypercholesterolemia contributes to the development of atherosclerosis and vascular remodeling by recruiting bone marrow-derived cells in cuff-induced vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 363(3):782-7.
24. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2005; 96(12):1221-32.
25. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(7):744-7.
26. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*. 2008; 14(1):37-44.
27. Brooks SD, DeVallance E, d'Audiffret AC, Frisbee SJ, Tabone LE, Shrader CD, et al. Metabolic syndrome impairs reactivity and wall mechanics of cerebral resistance arteries in obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309(11):H1846-H1859.
28. Izidoro-Toledo TC, Guimaraes DA, Belo VA, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Effects of statins on matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2011; 383(6):547-54.
29. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins Inhibit Secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 From Vascular Smooth Muscle Cells and Macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(5):769-75.
30. Rupérez M, Rodríguez-Díez R, Blanco-Colio LM, Sánchez-López E, Rodríguez-Vita J, Esteban V, et al. HMG-CoA Reductase Inhibitors Decrease Angiotensin II-induced Vascular Fibrosis: Role of RhoA/ROCK and MAPK Pathways. *Hypertension*. 2007; 50(2):377-83.
31. Bruder-Nascimento T, Callera GE, Montezano AC, Chantemele EB, Tostes RC, Touyz RM. Atorvastatin inhibits pro-inflammatory actions of aldosterone in vascular smooth muscle cells by reducing oxidative stress. *Life Sci*. 2019; 221(1):29-34.
32. Liping Z, Xiufang L, Tao Y, Baomin Z, Houshuai T. Efficacy comparison of rosuvastatin and atorvastatin in the treatment of atherosclerosis and drug safety analysis. *Pak J Pharm Sci*. 2018; 31(5(Special)):2203-8.
33. Kumar B, Shah MAA, Kumar R, Kumar J, Memon A. Comparison of atorvastatin and rosuvastatin in reduction of inflammatory biomarkers in patients with acute coronary syndrome. *Cureus*. 2019; 11(6):e4898.

34. Yamada Y, Takeuchi S, Yoneda M, Ito S, Sano Y, Nagasawa K, et al. Atorvastatin reduces cardiac and adipose tissue inflammation in rats with metabolic syndrome. *Int J Cardiol.* 2017; 240(1):332-8.
35. Taylor BA, Phillips SJ. Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling. *Genomics.* 1996; 34(3):389-98.
36. Fernandes SAT, Natali AJ, da Matta SLP, Teodoro BG, Franco FSC, Laterza MC, et al. Effect of hyperlipidic diet and aerobic training on atherosclerosis in apoE^{-/-} mice. *Rev Bras Med Esporte.* 2013; 19(6):436-41.
37. Costa RM, Neves KB, Mestriner FL, Louzada-Junior P, Bruder-Nascimento T, Tostes RC. TNF- α induces vascular insulin resistance via positive modulation of PTEN and decreased Akt/eNOS/NO signaling in high fat diet-fed mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):119.
38. Parlee SD, Lentz SI, Mori H, MacDougald OA. Quantifying size and number of adipocytes in adipose tissue. *Methods Enzymol.* 2014; 537(1):93-122.
39. Silva JF, Correa IC, Diniz TF, Lima PM, Santos RL, Cortes SF, et al. Obesity, inflammation, and exercise training: relative contribution of iNOS and eNOS in the modulation of vascular function in the mouse aorta. *Front Physiol.* 2016; 7(eCollection 2016):386.
40. Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Nascimento AF, Luvizotto RAM, Sugizaki MM, Campos DHS, et al. Classification of different degrees of adiposity in sedentary rats. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(4):e5028.
41. Rezende R, Santos C, Dubow C, Vargas SC, Pohl HH, Paiva DN. Effects of physical exercise on insulin resistance to obese individuals. *Cinergis.* 2016; 17(3):245-9.
42. Mullugeta Y, Chawla R, Kebede T, Worku Y. Dyslipidemia associated with poor glycemic control in type 2 diabetes mellitus and the protective effect of metformin supplementation. *Indian J Clin Biochem.* 2012; 27(4):363-9.
43. Fonseca VA, Lovre D. Diabetes-related dyslipidemia and cardiovascular events. *Am J Med Sci.* 2017; 354(2):103-4.
44. Silva JM. The efficacy of Atorvastatin in correcting the lipid profile - An open evaluation study. *Medicina Interna.* 2002; 9(2):68-75.
45. Parhofer KG, Barrett PH, Schwandt P. Atorvastatin improves postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(11):4224-30.
46. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54(2):254-60.
47. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, et al. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(3):547-56.
48. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(2):304-12.
49. Karczewski J, Sledzinska E, Batur A, Jonczyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and Inflammation. *Eur Cytokine Netw.* 2018; 29(3):83-94.
50. Suzuki M, Kakuta H, Takahashi A, Shimano H, Tadalida K, Yokoo T, et al. Effects of atorvastatin on glucose metabolism and insulin resistance in kk/yy mice. *J Atheroscler Thromb.* 2005; 12(2):77-84.
51. Hupatas S, Geiss HC, Otto C, Parhofer KG. Effect of atorvastatin (10 mg/day) on glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2006; 98(1):66-9.
52. Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovasc Res.* 1999; 41(1):9-13.
53. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(2):129-39.
54. Heber D. An integrative view of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(1):280S-283S.
55. Marginean CO, Melit LE, Hutanu A, Ghiga DV, Sasaran MO. The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity. *Cytokine.* 2020; 126(1):154925.
56. Miao CY, Li ZY. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Vascular Smooth Muscle Cell Growth. *Br J Pharmacol.* 2012; 165(3):643-58.
57. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med.* 2005; 5(1):34-9.
58. Takaoka M, Suzuki H, Shioda S, Sekikawa K, Saito Y, Nagai R, et al. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(8):1576-82.
59. Blomkalns AL, Gavril D, Thomas M, Neltner BS, Blanco VM, Benjamin SB, et al. CD14 directs adventitial macrophage precursor recruitment: role in early abdominal aortic aneurysm formation. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(1):e000065.
60. Ozen G, Daci A, Norel X, Topal G. Human perivascular adipose tissue dysfunction as a cause of vascular disease: focus on vascular tone and wall remodeling. *Eur J Pharmacol.* 2015; 766(1):16-24.
61. Duan S, Zhang Y, Wu S, Jiang L, Zhang J, Gan Y, et al. Atorvastatin attenuates inflammatory infiltration and vascular remodeling in lung of hypercholesterolemia rabbits. *Exp Lung Res.* 2010; 36(10):573-92.



Efeitos Anti-inflamatórios da Terapia com Atorvastatina na Síndrome Metabólica

Anti-Inflammatory Effects of Atorvastatin Therapy in Metabolic Syndrome

Silvio A. Oliveira-Junior,¹  Marianna R. Carvalho,¹  Maria Lua M. Mendonça,¹  Paula F. Martinez¹ 

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS),¹ Campo Grande, MS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Atorvastatina Atenua o Remodelamento Vascular em Camundongos com Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por obesidade abdominal, acompanhada de níveis elevados de glicose em jejum, resistência à insulina, hipertensão arterial e dislipidemia.¹ Configura importante fator de risco para o desenvolvimento de outras condições clínicas, especialmente diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares.^{1,2} Uma condição frequentemente relacionada à SM é a disfunção endotelial, caracterizada por alterações da arquitetura vascular arterial, sobretudo do endotélio e da membrana basal capilar, que ocasionam complicações microvasculares. Comumente, o remodelamento da membrana basal endotelial desencadeia processos de erosão e trombose vascular em indivíduos com distúrbios metabólicos.²

Com efeito, a patogênese da disfunção endotelial é multifatorial e pode incluir quadro crônico de inflamação, decorrente da ativação de leucócitos e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, eventos comuns na SM.³ O fenótipo pró-inflamatório derivado desta condição torna a vasculatura altamente vulnerável a processos inflamatórios com intensidade exacerbada, resultantes de mecanismos ativados, principalmente, por fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína C reativa, interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8).^{4,5} Em geral, altos níveis desses marcadores pró-inflamatórios configuram características comuns da SM.⁵⁻⁷ Além disso, a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) resultante de processos de peroxidação lipídica tem efeito imunogênico e pró-inflamatório, estimulando o recrutamento e concentração de células pró-inflamatórias.⁵ Por conseguinte, a disfunção endotelial se associa com proliferação de células musculares lisas e hipertrofia do tecido adiposo perivascular, características comuns ao processo de remodelação vascular.⁸

Classicamente, o excesso de gordura depositado ao redor de vasos e órgãos viscerais contribui para a instalação de quadro inflamatório crônico de baixo grau e resistência à insulina, desordens também comuns na obesidade.^{9,10} Nesse

aspecto, o tecido adiposo perivascular tem importante função parácrina e está envolvido com a ativação de variados peptídeos que têm efeitos vasculares e contribuem para a disfunção endotelial comum na SM.^{8,11} Levando-se em conta as múltiplas respostas vasculares derivadas do aumento de adiposidade corporal e instalação de desordens metabólicas e cardiovasculares, torna-se essencial que estratégias terapêuticas sejam investigadas visando o controle desses eventos na SM. Nesse contexto, inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA), também chamadas estatinas, compõem um grupo de fármacos comumente utilizados para tratamento da doença cardiovascular aterosclerótica, com o princípio de controle de níveis séricos de colesterol.¹² Entre as estatinas, a atorvastatina é atualmente uma das intervenções mais utilizadas no âmbito clínico, pois possui longa meia-vida plasmática e apresenta importante tolerabilidade e segurança.¹³

Na presente edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Carvalho et al.,¹⁴ documentaram os efeitos do tratamento com atorvastatina sobre aspectos nutricionais, metabólicos e alterações vasculares em camundongos com SM induzida por dieta hiperglicídica. Como era esperado, a intervenção com dieta hiperglicídica resultou no aparecimento de diversos fatores associados com o desenvolvimento de SM. Os achados incluíram aumento da massa e adiposidade corporal, elevação nos níveis de colesterol total, lipoproteínas de baixa (LDL) e muito baixa (VLDL) densidades, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e redução nos índices de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Além disso, a dieta promoveu alterações no perfil inflamatório, com aumento nos níveis sistêmicos e teciduais de TNF- α e IL-6, hipertrofia do tecido adiposo perivascular e alterações vasculares.¹⁴ Na vigência de atorvastatina, os resultados confirmaram redução da massa e da adiposidade corporal e diminuição dos níveis de LDL, VLDL, triglicérides e aumento de HDL. No contexto morfológico, a atorvastatina reduziu a área seccional transversa e a espessura da camada média do vaso, concomitantemente à atenuação do tamanho e ao aumento no número de adipócitos perivasculares. Outro efeito importante da atorvastatina foi a redução dos níveis de TNF- α e IL-6 nos animais com SM, sugerindo que essas citocinas modulam o processo de remodelamento vascular.¹⁵

Portanto, os resultados deste trabalho mostram que intervenções com atorvastatina têm eficácia na prevenção e tratamento de condições cardiovasculares secundárias à SM. Novos estudos são necessários para elucidar potenciais mecanismos envolvidos com a instalação de desordens metabólicas e cardiovasculares na SM.

Palavras-chave

Síndrome Metabólica; Obesidade Abdominal; Diabetes Mellitus; Hipertensão; Endotélio/etiologia; Inflamação; Atorvastatina/tratamento farmacológico.

Correspondência: Silvio Assis de Oliveira-Junior •

Instituto Integrado de Saúde – Cidade Universitária, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Avenida Costa e Silva, s/n. CEP 79070-900, Bairro Universitário, Campo Grande, MS – Brasil
E-mail: silvio.oliveira-jr@ufms.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210720>

Agradecimentos

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS/MEC – Brasil; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001,

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (FUNDECT).

Referências

1. Lima TR, Silva DAS, Giehl MWC, D'Orsi E, González-Chica DA. Clusters of Cardiometabolic Risk Factors and Their Association with Atherosclerosis and Chronic Inflammation among Adults and Elderly in Florianópolis, Southern Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(1):39-48. doi: 10.36660/abc.20200230.
2. Tran V, De Silva TM, Sobey CG, Lim K, Drummond GR, Vinh A, Jelinic M. The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies. *Front Pharmacol.* 2020;11:148. doi: 10.3389/fphar.2020.00148.
3. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel Insights in the Metabolic Syndrome-induced Oxidative Stress and Inflammation-mediated Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev.* 2018; 14;14(1):4-14. doi: 10.2174/1573403X13666171009112250.
4. Faria AP, Ritter AMV, Gasparetti CS, Corrêa NB, Brunelli V, Almeida A, et al. A Proposed Inflammatory Score of Circulating Cytokines/Adipokines Associated with Resistant Hypertension, but Dependent on Obesity Parameters. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):383-9. doi: 10.5935/abc.20190032.
5. Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clin Chim Acta.* 2006;369(1):1-16. doi: 10.1016/j.cca.2005.12.027.
6. Sharafi SM, Mahdavi M, Riahi R, Kheirollahi M, Kelishadi R. Meta-Analysis on the Association of C-Reactive Protein Polymorphisms with Metabolic Syndrome. *Glob Med Genet.* 2020;7(1):8-13. doi: 10.1055/s-0040-1710548.
7. Jarecki P, Herman WA, Losy J, Lacka K. The Comparison of Predictive Value Among Chemerin, IL-18 and Hormonal Parameters in Assessing the Risk of Metabolic Syndrome in Men. *Am J Mens Health.* 2021;15(4):15579883211034984. doi: 10.1177/1557988321103498.
8. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(20):3425-42. doi: 10.1111/bph.13650.
9. Martins F, Campos DH, Pagan LU, Martinez PF, Okoshi K, Okoshi MP, et al.. High-fat Diet Promotes Cardiac Remodeling in an Experimental Model of Obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):479-86. doi: 10.5935/abc.20150095.
10. Oliveira-Junior SA, Muzili N, Carvalho MR, Ota GE, Moraes CS, Vieira LFC, et al. AT1 Receptor Blockade Improves Myocardial Functional Performance in Obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(1):17-28. doi: 10.36660/abc.20190131.
11. Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, Lee R, Reilly S, Coutinho P, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels. *Circulation.* 2013; 4;127(22):2209-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001133.
12. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019;15(1):23-31. doi: 10.14797/mdcj-15-1-23.
13. Moon J, Yoo S, Koh G, Min KW, Shin HH. Efficacy and Safety of High-Dose Atorvastatin in Moderate-to-High Cardiovascular Risk Postmenopausal Korean Women with Dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler.* 2020;9(1):162-71. doi: 10.12997/jla.2020.9.1.162.
14. Carvalho KFS, Ferreira AAM, Barbosa NC, Alves JV, Costa RM. Atorvastatin Attenuates Vascular Remodeling in Mice with Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(4):737-747.
15. Chu T, Huang M, Zhao Z, Ling F, Cao J, Ge J. Atorvastatin Reduces Accumulation of Vascular Smooth Muscle Cells to Inhibit Intimal Hyperplasia via p38 MAPK Pathway Inhibition in a Rat Model of Vein Graft. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):630-6. doi: 10.36660/abc.20190231.



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

Atualização no Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar

Update on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Caio J. Fernandes,^{1,2,3} Daniela Calderaro,^{1,4} Ana Paula Luppino Assad,^{1,3,5} William Salibe-Filho,¹ Luciana Tamie Kato-Morinaga,^{1,3} Susana Hoette,¹ Bruna Piloto,^{1,3} Marcela Araújo Castro,^{1,3} Roberta Pontes Lisboa,^{1,3} Taysa Antonia Felix da Silva,^{1,3} Murillo de Araújo Martins,¹ Jose L. Alves-Jr,^{1,2,3} Carlos Jardim,^{1,3} Mario Terra-Filho,^{1,3} Rogerio de Souza^{1,3}

Unidade de Circulação Pulmonar - Divisão de Pneumologia – Incor - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Câncer da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Hospital Sírio-Libanês,³ São Paulo, SP - Brasil

Unidade de Medicina Interdisciplinar - Divisão de Cardiologia – Incor - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Muitos avanços ocorreram nas últimas décadas na terapêutica da hipertensão arterial pulmonar (HAP), uma doença grave, progressiva, incurável e potencialmente fatal. Para seu tratamento adequado, são fundamentais o diagnóstico hemodinâmico e a classificação de sua etiologia, em que várias delas (colagenoses, hipertensão portal, cardiopatia congênitas, esquistossomose) requerem medidas específicas, além do tratamento farmacológico característico para HAP.

O tratamento com fármacos-alvo para HAP baseia-se em produtos farmacêuticos que interferem em três vias fisiopatológicas moleculares: da prostaciclina, da endotelina e do óxido nítrico. Tais fármacos apresentam múltiplas apresentações (oral, endovenosa, subcutânea e inalatória) e mudaram a história da HAP. Essas medicações e suas estratégias de uso, assim como particularidades das diferentes formas de HAP, são o foco desta revisão.

Introdução

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição clínica que cursa com remodelamento do território vascular pulmonar, levando à obliteração dele e consequente aumento da resistência vascular.¹ A elevação da resistência acarreta aumento das pressões do sistema, representando o aumento da carga imposta ao ventrículo direito, que evolui com progressiva insuficiência, sendo a principal causa dos sintomas associados à doença.²

Trata-se de uma situação clínica rara e grave, acometendo entre 2 a 5 pacientes por milhão de adultos por ano,³ com mediana de sobrevida de 2,8 anos na ausência de tratamento

específico.⁴ Todavia, uma série de medicamentos, com múltiplas apresentações (oral, endovenosa, subcutânea e inalatória) foram desenvolvidos a partir da década de 1990, mudando sobremaneira a realidade da HP⁵ e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes.⁶ Dados do registro francês de HAP demonstraram que após a introdução da terapêutica específica, a sobrevida dos pacientes passou a ser de 82,9% em 1 ano e de 58,2% em 3 anos, o que corresponde a uma melhoria estimada em pelo menos 15% quando comparada com a sobrevida prevista sem o acesso ao tratamento farmacológico.⁷ Tais medicamentos, suas estratégias de uso e as particularidades das diferentes formas de HAP são o foco desta revisão.

Definições

Define-se hipertensão pulmonar (HP) como uma condição em que a pressão média de artéria pulmonar (PMAP) é superior a 20 mmHg.⁸ Classicamente, utilizou-se o nível de 25 mmHg para defini-la,⁹ mas estudos recentes sugerem que níveis menores já estão associados ao pior prognóstico.¹⁰ Concomitantemente, se a pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) for menor ou igual a 15 mmHg, temos a condição de HP pré-capilar; nessa situação, o predomínio da doença vascular está no território arterial. Quando a POAP for superior a 15 mmHg, temos a condição de HP pós-capilar, o que sugere a presença de alterações nas câmaras cardíacas esquerdas. Baseado nestas definições, representadas na Figura 1, vê-se que o cateterismo cardíaco direito é fundamental para a caracterização adequada da HP.¹¹ Vale a pena ressaltar que, enquanto os atuais critérios de HAP incluem valores de resistência vascular pulmonar (RVP) superiores a 3W, dados recentes indicam que valores superiores a 2,2W apresentam impacto negativo na sobrevida desta população e podem apresentar resposta ao tratamento clínico.¹² É possível que futuras definições de HAP incluam, além do critério pressórico de 20 mmHg, valores de RVP superiores a 2,2W.

Classificação

A partir das definições hemodinâmicas e agregando características fisiopatológicas, clínicas e de tratamento das diferentes etiologias causadoras de HP, é possível classificar os casos em 5 grupos distintos.^{8,13} Considera-se do grupo I os pacientes que tenham doença arterial pulmonar predominante, na ausência de doença pulmonar ou trombembólica, o foco desta revisão. O grupo II inclui pacientes cuja gênese da

Palavras-chave

Hipertensão arterial pulmonar; Hipertensão Pulmonar; Diagnóstico; Terapêutica.

Correspondência: Caio J. Fernandes •

Unidade de Circulação Pulmonar - Divisão de Pneumologia – Incor - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: cjcfernandes@yahoo.com.br

Artigo recebido em 24/06/2020, revisado em 13/09/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200702>

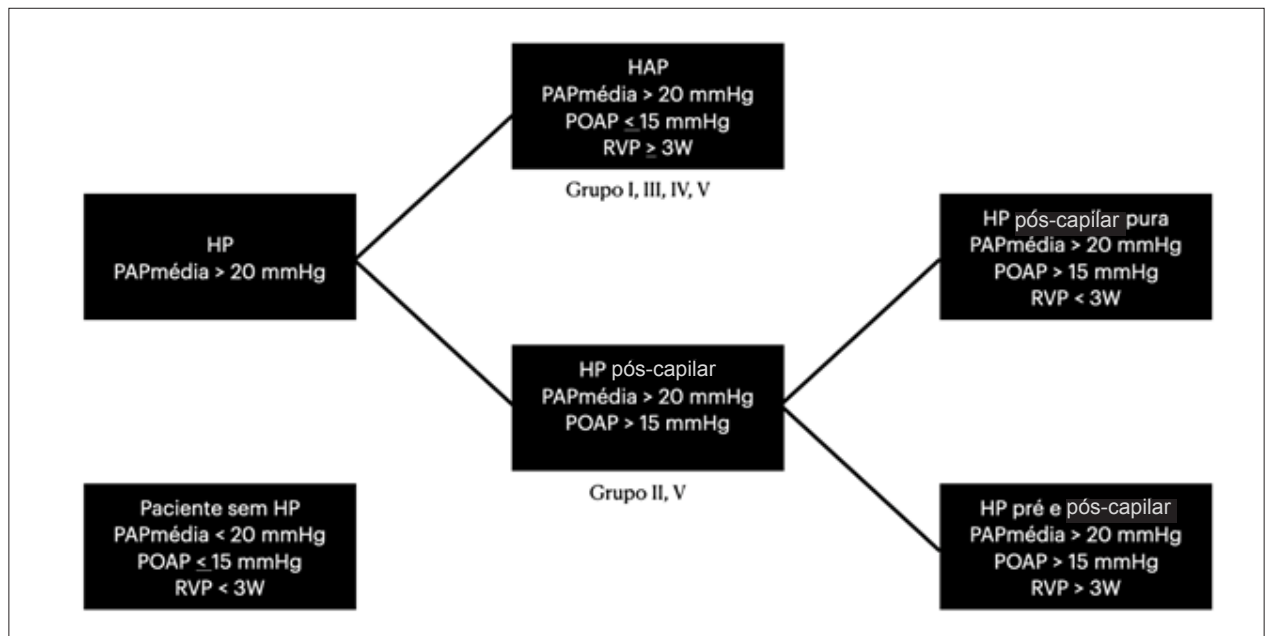


Figura 1 – Definições de alterações hemodinâmicas do sistema vascular pulmonar e sua correlação com os grupos da classificação de hipertensão pulmonar. HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; PMAP: pressão média de artéria pulmonar média; POAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; W: Woods; mmHg: milímetros de mercúrio.

HP seja doença cardíaca esquerda e aumento da pressão hidrostática do sistema, a partir do átrio esquerdo.¹⁴ O grupo III inclui pacientes com HP por doença pulmonar crônica, nos quais a gênese da enfermidade advém da perda do leito vascular pulmonar e da vasoconstrição hipóxica.¹⁵ O grupo IV inclui pacientes com HP por embolia pulmonar crônica (HPTEC), e possui um manejo clínico distinto, além do escopo deste texto. Recomendações para diagnóstico e tratamento dos pacientes com HPTEC podem ser encontradas em outras publicações.¹⁶ O grupo V inclui pacientes com doenças mais raras, com múltiplos mecanismos.⁸ As diferentes etiologias de HP e sua classificação em grupos estão descritas na Tabela 1. Vale ressaltar que, embora esteja fora do escopo desta revisão, o processo diagnóstico para correta classificação dos casos de HP é bastante extenso e abrangente, garantindo que as estratégias de tratamento sejam adequadas aos mecanismos fisiopatológicos predominantes como causa da elevação pressórica no território vascular pulmonar.¹⁷

Tratamento da HAP

Medidas gerais

Após a confirmação diagnóstica da HAP, medidas gerais que objetivem minimizar as consequências da doença devem ser implementadas. Nesse contexto geral, três delas se destacam: evitar a gestação (condição associada a um agravamento da condição hemodinâmica, pela necessidade de aumento do débito cardíaco durante a gestação, resultando em elevada mortalidade materno-fetal),¹⁸ realizar imunização para influenza e pneumococo⁹ e o oferecer apoio psicossocial aos portadores de HAP.¹⁹

Além das que foram citadas, outras medidas que podem ser adotadas são: uso de diuréticos, administração suplementar de oxigênio e a não realização de exercícios físicos extenuantes. Exercícios físicos, com o objetivo de reabilitação, podem ser recomendados, mas sob supervisão,²⁰ após o início de tratamento farmacológico específico.

Estudos da década de 1980²¹ sugeriam o benefício de anticoagulação, baseando-se nos fenômenos de trombose *in situ* presentes em estudos de biópsias pulmonares na HAP. No entanto, dados mais recentes²² sugerem benefício da anticoagulação apenas para pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), hereditária ou associada ao uso de anorexígenos. Dessa forma, a indicação de anticoagulação em HAP deixou de ser uma conduta universal e passou a estar baseada, caso a caso, na avaliação de risco/benefício.²³

Avaliação da vasorreatividade

Para pacientes com HAPI, hereditária ou induzida por fármacos, o teste de vasorreatividade deve ser realizado durante o cateterismo cardíaco direito diagnóstico. O padrão-ouro utiliza a inalação de óxido nítrico 10 a 20 ppm durante 10 minutos. O teste é positivo quando há uma queda maior de 10mmHg na PMAP, alcançando valores abaixo de 40mmHg e sem redução do débito cardíaco (DC).² O teste de vasorreatividade visa a identificar um subgrupo de pacientes nos quais o aumento do tônus vascular seja o mecanismo predominante na gênese da HAP, não o remodelamento vascular.²⁴

Pacientes com HAP que apresentem resposta positiva ao teste de vasorreatividade devem ser submetidos ao tratamento com bloqueador de canal de cálcio (BCC),

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Classificação das etiologias de HP em grupos (modificado de 5)

1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
1.1 HAP idiopática
1.2 HAP hereditária
1.3 Induzida por fármacos ou toxinas
1.4 Associada a:
• 1.4.1 Doenças do tecido conectivo
• 1.4.2 Infecção por HIV
• 1.4.3 Hipertensão portal
• 1.4.4 Doenças cardíacas congênitas
• 1.4.5 Esquistossomose
1.5 Respondedores aos bloqueadores de canal de cálcio
1.6 Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
1.7 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda
2.1 Insuficiência cardíaca com FE preservada
2.2 Insuficiência cardíaca com FE reduzida
2.3 Doença valvar
2.4 Cardiopatias congênitas ou adquiridas que levam à HP pós-capilar
3. Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipoxia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva
3.2 Doença pulmonar restritiva
3.3 Outras doenças pulmonares com distúrbio misto
3.4 Hipoxia sem doença estrutural pulmonar
3.5 Doenças do desenvolvimento pulmonar
4. Hipertensão pulmonar por obstruções de artéria pulmonar
4.1 Hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico
4.2 Outras obstruções de artéria pulmonar
5. Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais e/ou desconhecidos
5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas
5.2 Doenças sistêmicas e metabólicas: histiocitose pulmonar de células de Langerhans, doença de Gaucher, doenças de depósito do glicogênio, neurofibromatose e sarcoidose
5.3 Outras: mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
5.4 Cardiopatias congênitas complexas

HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HIV: vírus da imunodeficiência humana; FE: fração de ejeção.

preferencialmente de ação prolongada e com a maior dose tolerada.²⁵ Sugere-se iniciar com 10mg de anlodipino 1x/dia, diltiazem 60mg 3x/dia ou nifedipina 30mg 2x/dia. Pacientes que não evoluam para classes funcionais (CF) I/ II e não apresentem melhora hemodinâmica devem receber medicação específica para HAP. Cerca de 12,6% dos pacientes diagnosticados com HAPI apresentam resposta aguda à vasodilatação; porém, metade não persiste com boa resposta clínica ao uso de BCC após um ano de seguimento.²⁶ Pacientes que não tenham feito teste de vasorreatividade não devem ser tratados com BCC.²³

Tratamento específico

Vias de tratamento

O principal achado anatomopatológico na HAP é o remodelamento vascular pulmonar, com espessamento das camadas íntima e camada média.²⁷ A vasoconstrição também possui importante papel no desenvolvimento da doença, com aumento do tônus vascular e proliferação das células musculares lisas (CML) das arteríolas.²⁵ Três vias fisiopatológicas relacionadas aos mecanismos moleculares que geram esses

achados histológicos foram identificadas e passaram a ser alvos para o tratamento farmacológico da HAP: da prostaciclina, da endotelina e do óxido nítrico.²⁸

Via da prostaciclina

A prostaciclina (PGI_2) é uma molécula derivada do ácido araquidônico, capaz de atuar em receptores transmembranas de múltiplos tecidos, com variadas ações biológicas.²⁹ Na circulação pulmonar, ao estimular o receptor IP , a PGI_2 é capaz de induzir o relaxamento das CML das arteríolas pulmonares, com consequente vasodilatação, e inibir a sua proliferação, ao estimular a produção do AMP cíclico.³⁰ Por outro lado, outra molécula da via da PGI_2 , o tromboxano A_2 (TXA_2) contrabalança seu efeito, promovendo vasoconstrição e aumento da agregação plaquetária. Na HAP, os níveis de PGI_2 e a atividade enzimática da prostaciclina sintase estão significativamente reduzidos, e seu equilíbrio pende em direção ao TXA_2 .³¹ Dessa forma, uma estratégia para o tratamento de HAP é atuar diretamente no receptor IP , com reposição direta da PGI_2 (epoprostenol)³² ou com fármacos de estrutura análoga à da PGI_2 (por exemplo: treprostinil, beraprost e iloprost).^{33,34} Existem, ainda, fármacos capazes de atuar no receptor IP , com estrutura molecular distinta da PGI_2 (por exemplo, selexipague).³⁵

A via da endotelina

A endotelina-1 (ET1) é o mais potente vasoconstritor natural de sistemas biológicos,³⁶ seus níveis são elevados tanto no endotélio vascular pulmonar quanto no sangue de pacientes com HAP.³⁷ A ET1 age por meio de dois tipos de receptores: os receptores de endotelina A (ET_A) e B (ET_B). A bosentana³⁸ e a macitentana³⁹ são antagonistas dos receptores de endotelina (ARE), que bloqueiam de forma não seletiva os receptores A e B, enquanto a ambrisentana⁴⁰ apresenta maior afinidade pelo receptor ET_A . Todas as três substâncias são fármacos orais e mostraram-se eficientes no tratamento da HAP.

A via do óxido nítrico

O NO é um potente vasodilatador endógeno, que atua nas CML vasculares através do estímulo da guanilil ciclase (GC), levando à produção do GMP cíclico.⁴¹ Pacientes com HAP apresentam níveis reduzidos de NO sérico e tecidual.⁴² A fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5) é a enzima responsável pela degradação do GMP cíclico. A inibição da PDE-5 leva a um aumento na concentração de GMP cíclico e ao consequente relaxamento das CML, promovendo vasodilatação.⁴³ Sildenafil, tadalafil e vardenafil são os fármacos inibidores da PDE-5 (PDE-5i) disponíveis.

Atuando em outro ponto da via do NO, há o riociguat, um estimulante da GC. Ele potencializa a atividade da GC e a ativa de forma independente ao NO.⁴⁴ A GC estimulada pelo riociguat potencializa a conversão de GTP em GMP cíclico, promovendo vasodilatação. O fármaco pode ser utilizado tanto em HAP⁴⁵ quanto em HPTEC.⁴⁶

Os fármacos disponíveis para o tratamento de HAP no Brasil estão descritos na Tabela 2.

Estratégias de tratamento

Ao longo dos últimos anos, houve significativa mudança na estratégia de uso dos diferentes fármacos disponíveis, com indicação cada vez mais precoce de tratamento e combinação de fármacos de diferentes vias/classes.

O uso combinado de fármacos apoia-se no potencial de sinergia existente na intervenção simultânea em diferentes vias fisiopatológicas. Comparada com a monoterapia, a associação adicional de um segundo medicamento (terapia combinada sequencial) mostrou-se benéfica para diferentes combinações de fármacos administrados.^{35,39,47} Tais resultados foram reforçados em uma metanálise de 14 estudos de terapia combinada sequencial e que mostrou redução de piora clínica quando comparada com a monoterapia.⁴⁸

Tabela 2 – Fármacos autorizados e disponíveis no Brasil para o tratamento de HAP

Fármacos	Posologia	Via de administração	Efeitos colaterais mais frequentes	Via	Referência
Iloprost	2,5-5 mcg 6-9x ao dia	Inalatória	Tosse Efeitos irritativos locais	PGI_2	34
Selexipague	200-1600 mcg 2x ao dia	Oral	Cefaleia Diarreia	PGI_2	35
Ambrisentana	5-10 mg 1 x ao dia	Oral	Anemia Edema	ET1	40
Bosentana	62,5-125 mg 2x ao dia	Oral	Anemia Hepatotoxicidade	ET1	38
Macitentana	10 mg 1x ao dia	Oral	Anemia Hepatotoxicidade Edema	ET1	39
Sildenafil	20-80 mg 3x ao dia	Oral	Cefaleia	NO	43
Riociguat	0,5-2,5 mg 3x ao dia	Oral	Cefaleia Hipotensão	NO	45

PGI_2 : prostaciclina; ET1: endotelina; NO: óxido nítrico.

Artigo de Revisão

Em diferente abordagem, um grande estudo clínico avaliou o uso combinado de fármacos desde o diagnóstico, mais precisamente a associação de tadalafil e ambrisentana.⁴⁷ Esta combinação levou a uma redução de 50% no desfecho combinado de piora clínica quando comparada com a terapia com qualquer um dos medicamentos isoladamente, sem diferença significativa em termos de efeitos colaterais.

Embora não haja estudos comparando diretamente a combinação inicial *versus* sequencial, a evidência sugere que o tratamento combinado inicial seja bem tolerado e benéfico, mesmo em pacientes considerados de baixo risco.⁴⁷ Dessa forma, a recomendação atual é de que a terapia combinada oral seja considerada ao diagnóstico, conforme detalhado na Figura 2.

No entanto, para uma minoria de pacientes, a estratégia de monoterapia ainda pode ser indicada. Pacientes portadores de hipertensão portal, HIV, cardiopatia congênita

complexa, doença veno-oclusiva ou aqueles com HAPI e alta probabilidade de insuficiência cardíaca esquerda, com fração de ejeção preservada, podem iniciar tratamento utilizando apenas uma classe de fármaco. Além disso, pacientes que são já usuários de monoterapia e estejam em estabilidade clínica por longos períodos não necessitam obrigatoriamente de combinação farmacológica.²³

O potencial da combinação de três fármacos desde o diagnóstico também já foi avaliado. Um estudo retrospectivo francês avaliou a eficácia da combinação tripla (epoprostenol, bosentana e sildenafil) no tratamento inicial de pacientes recém-diagnosticados com formas graves de HAP, o que demonstrou melhora na classe funcional, na capacidade de exercício e nos parâmetros hemodinâmicos. O estudo mostrou ainda que a sobrevida dos pacientes com terapia tripla foi melhor do que a prevista pelo registro histórico francês, sugerindo que exista benefício a longo prazo com o uso desta abordagem.⁴⁹

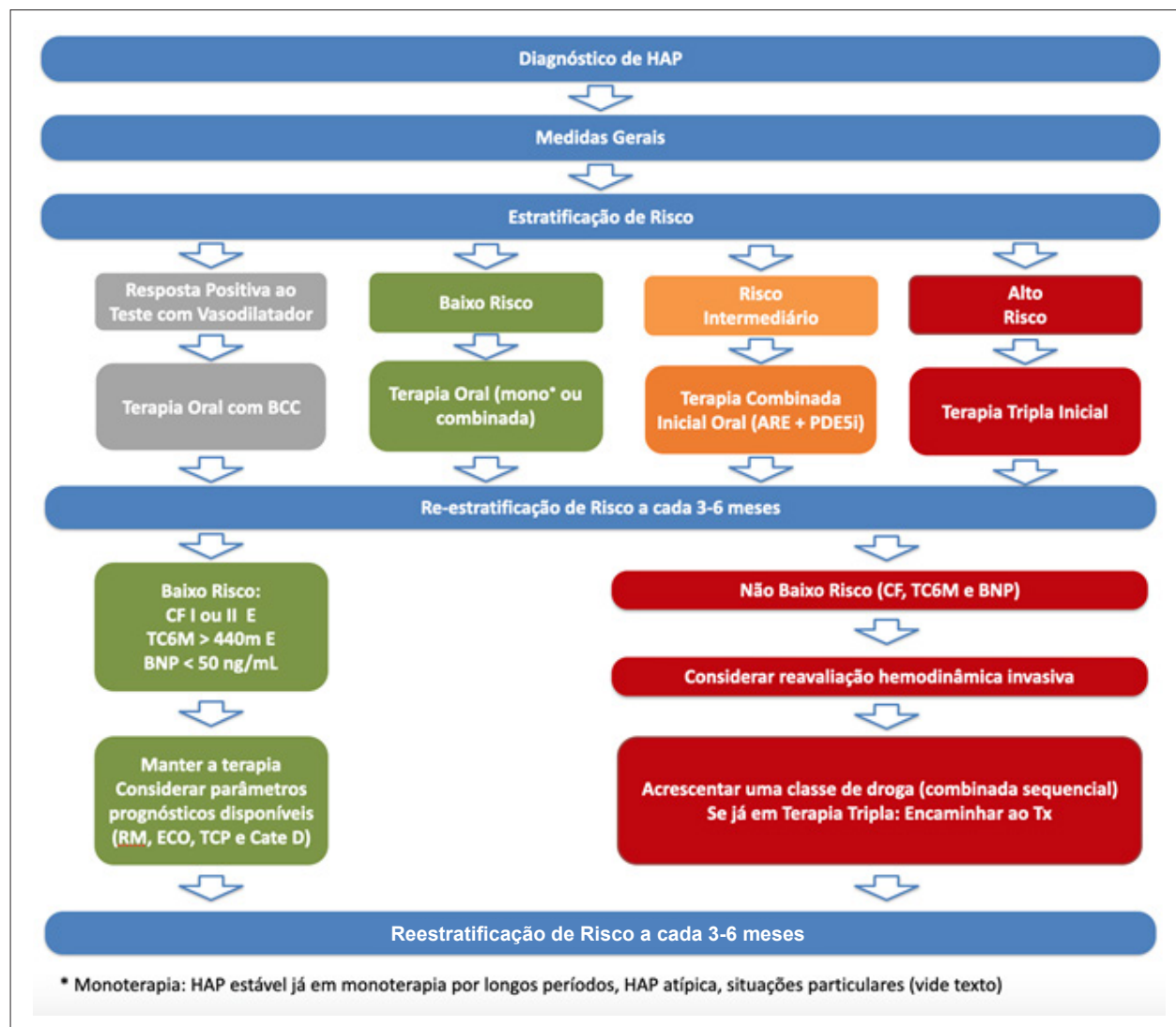


Figura 2 – Algoritmo de tratamento e estratificação de risco no seguimento da HAP realizado pelo grupo de circulação pulmonar do Incor (USP).

No entanto, para pacientes menos graves, não há evidência que comprove a eficácia da terapia tripla inicial. Um estudo recente avaliou o uso de selexipague, macitentana e tadalafil *versus* terapia dupla inicial com macitentana e tadalafil em 247 pacientes recém-diagnosticados com HAP.⁵⁰ Não foi detectada diferença na melhora da RVP, na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e nos níveis de NT-proBNP. Além disso, efeitos adversos foram mais presentes nos pacientes em uso de terapia tripla.

Por outro lado, a combinação sequencial de três fármacos para o tratamento de HAP parece ser eficiente. A adição do selexipague ao tratamento já estabelecido de ARE e PDE5i foi associada à diminuição do número de hospitalizações e eventos de progressão de doença.⁵¹ O benefício identificado foi mais pronunciado em pacientes em classe funcional 2.

Outra potencial estratégia seria a substituição de medicações dentro de uma mesma via, caso o paciente não apresente resposta clínica satisfatória. Apesar de promissora, ela ainda carece de comprovação científica robusta e não deve ser realizada de forma rotineira.⁵²

Estratificação de risco e seguimento clínico

Avaliar o risco de progressão da HAP é fundamental para orientar seu tratamento. Estratégias de estratificação de risco de morte, avaliando a combinação de múltiplos marcadores (Tabela 3) tanto ao diagnóstico quanto ao longo do tratamento, mostraram-se eficientes para prever o curso clínico da doença.⁵³⁻⁵⁵

Existem várias formas de avaliar o risco de progressão da HAP. Uma delas é através da atribuição de 1 a 3 pontos para cada variável, de acordo com a faixa de risco em que ela se encontra (baixo, intermediário ou alto, respectivamente). Para obtenção do risco global, divide-se a soma de todos os pontos pelo número de variáveis utilizadas. O número inteiro mais próximo determina o risco em baixo (1), intermediário (2) ou alto (3).⁵⁵ Outra abordagem, mais simples, procura apenas identificar os pacientes que possam ser classificados como baixo risco, através da combinação dos seguintes parâmetros combinados: níveis de BNP inferiores a 50pg/mL, TC6M superior a 440m e CF menor ou igual a 2.⁵³ Existe ainda uma terceira abordagem, derivada da calculadora de risco oriunda do registro americano REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management*), baseada em até 12 variáveis e que foi recentemente atualizada.⁵⁶

Embora seja claro que a avaliação mais abrangente possa ter superioridade em relação à avaliação simplificada, a disponibilidade dos diferentes exames necessários limita sua utilização. Dessa forma, a estratificação de risco aqui sugerida baseia-se no que deve ser considerado o mínimo necessário para o adequado manejo clínico dos pacientes com HAP, através da combinação entre CF, TC6M e BNP, para a identificação de baixo risco ou não baixo risco (Figura 2). Conforme disponibilidade, exames de ressonância magnética, ecocardiograma e teste cardiopulmonar de esforço devem ser considerados, haja vista seu potencial papel adjuvante.^{23,57} O objetivo do tratamento da HAP é fazer com que o paciente permaneça ou atinja baixo risco de progressão de doença. Para isso, as diferentes estratégias já discutidas são utilizadas de acordo com a estratificação de risco encontrada.

Tabela 3 – Fatores prognósticos na hipertensão arterial pulmonar (adaptada da referência 8)

Determinantes do prognóstico	Mortalidade estimada em 1 ano		
	Baixo risco: < 5%	Risco intermediário: 5-10%	Alto risco: > 10%
Sinais clínicos de insuficiência ventricular direita	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionalmente*	Repetidamente**
CF OMS	I, II	III	IV
DC6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Teste de exercício cardiopulmonar	Pico VO_2 > 15 mL/min/kg	Pico VO_2 11-15 mL/min/kg	Pico VO_2 < 11mL/min/kg
	(> 65% pred.)	(35-65% pred.)	(< 35% pred.)
	Alça VE/VCO_2 <36	Alça VE/VCO_2 36-44,9	VE/VCO_2 ≥ 45
Níveis plasmáticos de NT-proBNP	BNP < 50 ng/L	BNP 50-300 ng/L	BNP > 300 ng/L
	NT-proBNP <300 ng/mL	NT-proBNP 300-1.400 ng/L	NT-proBNP > 1.400 ng/L
Exames de imagem (ECO, ressonância magnética do tórax)	Área do AD < 18 cm ²	Área do AD 18-26 cm ²	Área do AD > 26 cm ²
	Ausência de derrame pericárdico	Ausência ou mínimo derrame pericárdico	Derrame pericárdico presente
Parâmetros hemodinâmicos	Pressão do AD < 8 mmHg	Pressão do AD 8-14 mmHg	Pressão do AD > 14 mmHg
	IC ≥ 2,5 L/min/m ²	IC 2,0-2,4 L/min/m ²	IC < 2,0 L/min/m ²
	SvO_2 > 65%	SvO_2 60-65%	SvO_2 < 60%

* Síncope ocasional durante exercício brusco ou intenso, ou síncope ortostática ocasional em paciente previamente estável. ** Episódios repetidos de síncope, mesmo em atividade física leve ou regular.

VO_2 pico: consumo de oxigênio no pico do esforço; VE: ventilação; VCO_2 : volume expirado de CO_2 ; BNP/NT-próBNP: peptídeo natriurético tipo B/fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; AD: átrio direito; IC: índice cardíaco; SvO_2 : saturação venosa central de oxigênio.

Artigo de Revisão

Particularidades das diversas formas de HAP

HAP associada às doenças do tecido conjuntivo

A HAP é uma complicação conhecida em pacientes com doença do tecido conjuntivo (DTC). As principais DTCs associadas à HAP são esclerose sistêmica (ES), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo (DMTC); em menor grau, dermatomiosite e síndrome de Sjögren.⁵⁸ No Brasil, a HAP associada à DTC representa cerca de 25%⁵⁹ dos casos de HAP. Nos países ocidentais, a ES é a principal doença associada à ocorrência de HAP, enquanto em países asiáticos é o LES.⁶⁰⁻⁶²

A prevalência de HAP em pacientes com ES é em torno de 10%,⁶³ e no LES é de 4%.⁶⁴ A presença de anticorpos antifosfolípeos, anti-RNP e anti-Ro são preditivos de HAP em pacientes com LES.⁶⁵ Em contrapartida, em pacientes com ES, doença de longa evolução, presença de telangiectasias, positividade do anticentrômero e redução de DLCO são os principais fatores relacionados à HAP.⁶⁶

A ES é uma doença representada pela associação de vasculopatia e fibrose tecidual.⁶⁷ Clinicamente, apresenta uma alta frequência de doença pulmonar intersticial (até 50% dos pacientes)⁶⁸ e acometimento cardíaco (50 a 80% dos pacientes), ocasionando, frequentemente, disfunção diastólica.⁶⁹ Portanto, nestes pacientes, a HP pode ser resultado de uma doença vascular pulmonar isolada ou associada aos diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados à HP dos grupos 2 e 3.⁶⁸ Além disso, esses pacientes possuem risco aumentado de tromboembolismo pulmonar e também podem apresentar doença veno-oclusiva associada, impactando ainda mais o seu prognóstico.⁶⁸

É imperativo tentar determinar qual é o mecanismo preponderante, pois é o fator que ditará o tratamento.

Em pacientes com ES, é recomendada triagem anual de HP, mesmo nos assintomáticos.⁷⁰ Os modelos de triagem compostos com fatores de risco, DLCO e BNP parecem ser mais sensíveis do que o uso isolado do ecocardiograma.⁷¹ No LES, diante da baixa prevalência de HAP, o rastreamento não é recomendado como rotina, devendo o ecocardiograma ser realizado apenas na presença de sintomas (Tabela 4).

Diante da suspeita clínica, o fluxograma diagnóstico é o mesmo, objetivando confirmar HAP (grupo 1) e descartar outras formas de HP. O teste de vasorreatividade não é aplicado aos pacientes com DTC, uma vez que menos de 1% apresentam resposta sustentada.

Nos pacientes com formas mais inflamatórias como LES ou DMTC-HAP, pode optar-se pela imunossupressão antes do início de terapia específica. Em pacientes em classes funcionais I e II, recomenda-se o início de tratamento apenas com ciclofosfamida (CFF) e glicocorticoide (GCT). Nos casos em classes funcionais III e IV, a chance de resposta apenas com imunossupressores é menor, e recomenda-se uso de CFF e GCT associados à terapia específica, com reavaliação após 6 meses de CFF (Tabela 5).^{58,72} Nos pacientes com ES, não há evidência de melhora com uso de imunossupressor.⁷³

HAP associada ao HIV

A associação entre HIV e HAP foi descrita pela primeira vez em 1987.⁷⁴ Atualmente, estima-se uma prevalência de 0,5% de HAP nos pacientes portadores de HIV,⁷⁵ sendo uma etiologia bastante relevante nos centros de referência. Em um registro brasileiro, 4,5% dos pacientes com HAP eram portadores de HIV.⁵⁹

Tabela 4 - Fatores de risco e rastreamento de HAP em pacientes com doença do tecido conjuntivo

	Fator de risco	Rastreamento
ES	Doença de longa evolução Telangiectasias Anticentrômero Redução de DLCO ou relação CVF/DLCO > 1.6	Anual em assintomáticos ECO ± biomarcadores/ PFP ou algoritmo DETECT BNP/NT-próBNP e PFP ± ECO
LES	Serosite Anticorpos: antifosfolípeos, RNP e Ro	Apenas em sintomáticos

ES: esclerose sistêmica; LES: lúpus eritematoso sistêmico; PFP: Prova de função pulmonar; DLCO: capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono; capacidade vital forçada (CVF); BNP/NT-próBNP: peptídeo natriurético tipo B/fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B.

Tabela 5 - Tratamento da HAP associada às doenças do tecido conjuntivo

	Imunossupressão (IS)	Terapia específica
ES	Não recomendada	Conforme estratificação de risco
LES classe funcional I/II	CFF e GCT por 6 meses	Quando mantido HP após IS
LES classe funcional III/IV	CFF e GCT associada à terapia específica	Associada a IS, conforme estratificação de risco
DMTC classe funcional I/II	CFF e GCT por 6 meses	Quando mantido HP após IS
DMTC classe funcional III/IV	CFF e GCT associada à terapia específica	Associada a IS, conforme estratificação de risco

ES: esclerose sistêmica; LES: lúpus eritematoso sistêmico; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo CFF: ciclofosfamida; GCT: glicocorticoide; HP: hipertensão pulmonar.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no quadro de HIV e HAP ainda não estão totalmente esclarecidos. Do ponto de vista histológico, em até 78% dos pacientes foi observado fibrose concêntrica da íntima, hipertrofia da média e lesões plexiformes, algo muito semelhante as causas não infecciosas de HAP.⁷⁶

A presença de HAP confere pior prognóstico ao paciente com HIV, tendo a contagem de CD4⁺ menor que 200 células/ μ L e débito cardíaco menor que 2,8 L/min por m² como preditores independentes de sobrevida.⁷⁷ Recomenda-se, portanto, o tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) para todos os pacientes com HIV, independente da contagem de CD4⁺ e carga viral,⁷⁸ e da HAP concomitante.

Considerando a via do óxido nítrico, não existem estudos controlados com sildenafil que avaliem a resposta ao tratamento nos pacientes com HIV-HAP, e os resultados positivos encontrados com capacidade de exercício, CF e hemodinâmica derivam de estudos de casos.⁷⁹ Sugere-se cautela, devido à interação com a TARV, especialmente com os inibidores de protease (IPr).⁸⁰ Também não há estudos específicos com o riociguato, apesar de publicação recente que demonstrou segurança e tolerabilidade da associação entre este fármaco e a TARV.⁸¹

Entre os AREs, a bosentana foi avaliada para o tratamento de portadores de HVI-HAP em um estudo prospectivo com 59 pacientes.⁸² Foi demonstrado melhora no TC6M, nos sintomas e em dados hemodinâmicos. Nos estudos pivotais que avaliaram o uso de ambrisentana⁴⁰ e macitentan,³⁹ foram incluídos 17 e 10 pacientes com HIV-HAP, respectivamente, e não se encontraram interações com a TARV.⁷⁸

Pequenas séries de casos avaliaram alguns prostanoides para o tratamento de HIV-HAP. O epoprostenol melhorou os dados hemodinâmicos em 6 pacientes.⁸³ O iloprost mostrou efeito na melhora da CF e do TC6M de 4 pacientes.⁸⁴ O selexipague foi administrado em 10 pacientes portadores de HIV no seu estudo pivotal.³⁵ Não houve interação de selexipague com a TARV, nem necessidade de mudança de dose em um estudo de pacientes saudáveis em uso de selexipague 400 mcg uma vez ao dia e de dois antirretrovirais (lopinavir/ritonavir).⁸⁵

Hipertensão portopulmonar

A hipertensão portopulmonar (HPOP) é uma forma de HAP que surge na vigência de hipertensão portal que gera a abertura de *shunts* portossistêmicos e um aumento do fluxo sanguíneo na circulação pulmonar. Esse hiperfluxo acarreta disfunção e remodelamento endotelial, com aumento da produção de ET1 e elevação da pressão no território vascular pulmonar.⁸⁶

Estima-se que aproximadamente 10,6% dos pacientes com HAP possuem HPOP.⁸⁷ Por outro lado, HPOP está presente em 8,5% dos pacientes avaliados para transplante hepático.⁸⁸ A HPOP não possui relação com a etiologia de hipertensão portal ou com a gravidade da doença hepática apresentada.⁸⁹

A apresentação clínica dos pacientes é semelhante a outras formas de HAP, e o sintoma mais frequente é a dispneia. A ascite em paciente com HAP pode ser indicativa da presença de HPOP.⁹⁰ O diagnóstico dessa condição envolve a realização

de cateterismo direito para a confirmação de HAP, conforme previamente descrito, e a confirmação de hipertensão portal, via medida do gradiente de pressão trans-hepática superior a 4 mmHg.⁹¹

O tratamento de HPOP foi avaliado através de pequenos estudos, que demonstraram benefício das três classes de fármacos alvo para HAP. A hepatotoxicidade dos AREs não parece ser um problema maior para essa população, desde que monitorizados adequadamente.⁹² O maior estudo realizado em pacientes com HPOP demonstrou melhora hemodinâmica após 12 semanas de uso de macitentan, sem efeitos colaterais hepáticos.⁹³ Alguns fármacos bem estabelecidos para o tratamento de hipertensão portal, como os betabloqueadores, não devem ser administradas em HPOP, por gerarem piora hemodinâmica e na capacidade de exercício.⁹⁴

Vale a pena ressaltar o papel da HPOP nos pacientes em avaliação para transplante hepático. A HPOP é um marcador de pior prognóstico perioperatório neste procedimento.⁹¹ Valores de PMAP maiores do que 50mmHg contraindicam o transplante, e menores que 35mmHg indicam baixo risco de morte na realização do procedimento.⁹¹ Dessa forma, é fundamental a realização de um ecocardiograma para rastreamento de HAP em pacientes na fila para transplante hepático, ou em pacientes com hipertensão portal e dispneia, mesmo que de pequena intensidade.⁹⁵

Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária endêmica no Brasil, relacionada a pobreza e más condições sanitárias, sendo causada por um verme trematódeo do gênero *Schistosoma*, cuja transmissão já foi relatada em mais de 70 países. A manifestação mais comum da esquistossomose crônica é a sua forma hepatoesplênica.⁹⁶ No entanto, uma das suas manifestações mais graves e limitantes advém do acometimento da circulação pulmonar, com a presença de HAP.

Cerca de 5% dos pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose apresentam HAP.^{96,97} Assim, dada a alta prevalência mundial da esquistossomose, a HAP-Sch é potencialmente uma das formas mais prevalentes de HAP no mundo, particularmente em países emergentes.⁹⁷ Um registro recente demonstrou que a HAP-Sch pode representar cerca de 20% dos casos incidentes de HAP.⁵⁹

O diagnóstico de HAP-Sch requer a confirmação invasiva de HAP (vide a sessão definições) e de esquistossomose hepatoesplênica, mediante a presença de alterações ultrassonográficas compatíveis com a doença (presença de fibrose periportal), mais um dos três fatores epidemiológicos que associem a esquistossomose à condição ultrassonográfica encontrada: 1) paciente proveniente de área endêmica para a doença; 2) tratamento prévio para esquistossomose; e 3) presença de ovos do parasita no exame de fezes ou na biópsia retal.⁹⁸

A HAP-Sch possui melhor curso clínico que a HAPI, mesmo na ausência de terapia específica; entretanto, isso não faz com que a doença seja isenta de risco. A taxa de mortalidade associada a HAP-Sch pode chegar até 15% em 3 anos.⁹⁹ Casos de HAP com pronunciada dilatação das artérias pulmonares

Artigo de Revisão

devem suscitar a hipótese de HAP-Sch, principalmente em regiões altamente prevalentes para essa condição.¹⁰⁰

O tratamento de HAP-Sch é bastante semelhante ao de outras formas de HAP. Dados coletados em séries de casos demonstraram benefícios clínicos, hemodinâmicos¹⁰¹ e de sobrevida com o tratamento específico;⁹⁷ assim, recomenda-se também seguir o algoritmo de tratamento proposto na Figura 2 para esta forma de HAP. A anticoagulação deve ser evitada, pelo risco de hemorragia digestiva. Todos os pacientes devem receber pelo menos um ciclo do tratamento parasitário, já que não se sabe se a persistência da infecção pode contribuir com a progressão do quadro vascular pulmonar.⁹⁷

Cardiopatia congênita

A HAP é uma condição relativamente frequente nos pacientes portadores de cardiopatias congênitas (CG), acometendo de 5-10% desta população.¹⁰² Tais cardiopatias podem gerar hiperfluxo na circulação pulmonar, induzindo a remodelamento endotelial e consequente da RVP, histologicamente indistinguível de outras formas de HAP. Dessa forma, a maioria das situações de HAP-CG são classificadas como grupo 1. Nesse grupo, quando a RVP supera a RVS e há a inversão do fluxo sanguíneo pelo *shunt*, caracteriza-se a síndrome de Eisenmenger.¹⁰³ Esses pacientes possuem hipoxemia grave e, consequentemente, alterações hematológicas (eritrocitose e plaquetopenia). Pacientes com Eisenmenger também podem apresentar hemoptise, acidente vascular cerebral (AVC), abscessos cerebrais e maior incidência de morte súbita.⁹

O tratamento de HAP-CG segue as orientações previamente descritas para outras formas do grupo 1. Quando os sintomas de hiperviscosidade estiverem presentes na síndrome de Eisenmenger (geralmente com hematócrito > 65%), a flebotomia terapêutica pode ser realizada.⁹ Assim como em outras formas de HAP, a anticoagulação na síndrome de Eisenmenger é controversa,¹⁰⁴ devendo ser ponderada caso a caso. O benefício do uso de oxigênio suplementar em pacientes com síndrome de Eisenmenger e hipoxemia é questionável,¹⁰⁵ e sua indicação deve ser feita de forma individualizada.

Do ponto de vista de tratamento específico, o único fármaco validado de forma prospectiva na HAP-CG foi a bosentana, que melhorou o TC6M e diminuiu a RVP após 16 semanas de tratamento em pacientes com CF III.¹⁰⁶ Séries menores demonstraram benefício com PDE5i e prostanoides.⁹

Algumas CGs como patência do ducto arterioso, defeito do septo interatrial do tipo seio venoso ou anormalidades de drenagem das veias pulmonares podem passar despercebidas em pacientes com HAP e serem erroneamente classificados como HAPI. No entanto, a identificação das CGs no contexto de HAP pode indicar a necessidade de correção cirúrgica do defeito, a depender da RVP ao diagnóstico¹⁰⁷ e do comportamento clínico. Esse tipo de avaliação deve ser feito em centros com experiência nessa condição, a fim de indicar adequadamente a correção ou não. Apenas a possibilidade de correção já ressalta o quão fundamental é investigar ativamente a presença de CG. Uma estratégia de investigação das CGs em pacientes sob avaliação diagnóstica de HAP é a

realização de ecocardiograma com microbolhas, buscando *shunts* intra e extracardíacos.

Algumas cardiopatias congênitas complexas, mais raras, são classificadas como grupo 5, de mecanismos incertos ou multifatorial.⁸ Nesses casos, dada a ausência de estudos prospectivos a abordagem farmacológica ou cirúrgica (incluindo transplantes de coração-pulmão) deve ser realizada de forma individualizada.

Situações especiais

Hipertensão pulmonar e gestação

As mudanças fisiológicas ao longo da gestação, como o aumento do volume sanguíneo e do DC,^{108,109} geralmente são mal toleradas pelas pacientes com HAP. Dessa maneira, a gravidez nessa condição é associada a elevadas taxas de morbimortalidade, oscilando entre 30 a 56%.¹⁸

Dada a alta letalidade da HAP em gestantes, recomenda-se a utilização de dois métodos contraceptivos. Não há consenso sobre o melhor método: os de barreira são seguros, porém a eficácia é diretamente relacionada ao uso adequado.¹⁰⁸ Anticoncepcionais hormonais com progesterona isolada são efetivos, evitando a associação aos estrógenos, que podem aumentar os riscos de eventos trombembólicos.¹⁰⁹ Dispositivos intrauterinos são uma opção, mas podem levar a reações vasovagais no momento da inserção.¹¹⁰

Caso a gestação ocorra, a mulher deve ser informada sobre os riscos potenciais. Em casos mais extremos, pode-se, inclusive, considerar a possibilidade de interrupção terapêutica da gestação.¹⁰⁹ Caso esta seja a decisão, o aborto deve ser realizado preferencialmente até a 22ª semana.¹¹¹ Em um registro europeu recente de HP e gestação,¹¹² o aborto terapêutico foi realizado em 4% dos casos; em contrapartida, a mortalidade perinatal nas pacientes com HAPI foi de 43%. Não há consenso sobre a melhor via de parto, mas há a tendência em realizar a cesariana entre 32 a 36 semanas,¹¹¹ evitando-se a anestesia geral.¹¹³ Pré-eclampsia ou eclampsia, parto prematuro, morte fetal e sangramento pós-parto foram as complicações mais frequentes nas gestantes com HP.¹¹⁴

O tratamento específico de HAP deve ser adaptado caso a paciente engravide e opte pela manutenção da gestação até o termo. Algumas séries de casos demonstraram eficácia na manutenção do uso de sildenafil e análogos da PGI2 na gestação.^{18,113,115} No entanto, os AREs devem ser evitados por conta de seu potencial efeito teratogênico.¹¹⁶

Angina e HAP

A angina é referida por 15,8%¹¹⁷ a 29%⁹ dos pacientes com HAP, e pode decorrer do desequilíbrio entre a oferta e o consumo miocárdico de oxigênio no ventrículo direito, sem alteração de fluxo em coronárias epicárdicas. O aumento da tensão da parede ventricular acarreta redução da reserva de fluxo coronária, o que associado ao maior consumo de oxigênio pelo ventrículo, com aumento do seu trabalho e hipertrofia miocárdica, já justificaria a isquemia. Entretanto, outra consequência da HAP é o remodelamento vascular, com aumento do diâmetro de artérias pulmonares.

Por sintopia, a artéria pulmonar dilatada e com regime hipertensivo pode determinar deslocamento inferior do tronco da artéria coronária esquerda (TCE) que se aproxima do seio coronário esquerdo (Figura 3). Essa compressão pode acarretar importante diminuição de calibre do óstio do TCE.¹¹⁸ Em pacientes com angina e HAP, é descrita prevalência de até 40% de obstrução significativa em TCE por compressão extrínseca.¹¹⁷ O maior preditor de compressão de TCE nesses pacientes foi o diâmetro de artéria pulmonar > 40 mm, seguido da relação artéria pulmonar/aorta $\geq 1,5$.¹¹⁷

O impacto prognóstico da compressão do TCE na HAP ainda é incerto. O manejo terapêutico dessa compressão é feito analogamente ao que se faz em lesão de TCE por aterosclerose: a revascularização miocárdica deve ser considerada, sendo a abordagem percutânea a modalidade mais atrativa e segura para esses pacientes.¹¹⁹ Dados italianos demonstraram um bom resultado com essa abordagem. Entre 53 pacientes submetidos a angioplastia e com tempo médio de seguimento de 4,5 anos, 19 faleceram (37,3%) sem nenhum caso de infarto ou trombose de *stent*, sendo que 5 pacientes necessitaram nova angioplastia.¹²⁰

A compressão de TCE deve ser considerada em todos os pacientes com hipertensão pulmonar e angina, com investigação inicial pela angiotomografia coronária. Pacientes em programação de realizar cateterismo direito e com alta probabilidade clínica de obstrução extrínseca de TCE (por exemplo, angina em pacientes com grandes aneurismas de artéria pulmonar) podem fazer a cineangiocoronariografia diretamente, mesmo sem a angiotomografia de coronárias. Ressalta-se que, diante do aumento da sobrevida em pacientes com HAP, a comorbidade aterosclerótica também deve ser considerada, sendo importante o controle dos fatores tradicionais de risco cardiovascular.

Arritmias supraventriculares e HAP

As arritmias cardíacas são frequentes em pacientes com HAP; notadamente as taquicardias supraventriculares, quer

por exacerbação de automatismo, quer por mecanismos de reentrada. Estudos retrospectivos reportam incidência anual de taquicardia supraventricular sustentada entre 2,8%¹²¹ e 3,5%;¹²² entretanto, tais taxas nitidamente subestimam a real incidência, dada a falta de estudos prospectivos com busca sistemática, e estratégia de monitorização contínua ou de demanda acessível.

A sobrecarga pressórica em câmaras direitas, o remodelamento cardíaco e o elevado tônus adrenérgico associados a hipertensão pulmonar propiciam essas arritmias. Hipocalcemia e hipomagnesemia, comumente desencadeadas pelo uso crônico de diuréticos, também podem ser gatilhos.

As arritmias sustentadas mais comuns são a fibrilação atrial e o *flutter* atrial; porém, taquicardia por reentrada nodal e taquicardia atrial sustentada também são observadas. A maioria dos pacientes apresenta piora de classe funcional com os episódios de arritmia, e a persistência da arritmia confere maior mortalidade.¹²¹ O tratamento tem como alvo preferencial a restauração do ritmo cardíaco por meio do uso de fármacos de pouca influência inotrópica (como a amiodarona), cardioversão elétrica programada e, em casos selecionados, estudo eletrofisiológico e ablação. Esta última técnica deve ser precocemente considerada para os pacientes com *flutter* atrial. No preparo para cardioversão, ou em casos de recorrência e falha da mesma, o controle da resposta ventricular é fundamental para assegurar o débito cardíaco, devendo-se individualizar a terapia de acordo com a reserva funcional do ventrículo direito. Pacientes com disfunção importante de ventrículo direito por hipertensão pulmonar toleram mal betabloqueadores, e mesmo o uso de bloqueadores de canal de cálcio podem causar descompensação clínica. Nessas situações limítrofes, a utilização de digoxina e da própria amiodarona se torna uma opção. Cabe ainda ressaltar que todo paciente com hipertensão pulmonar e fibrilação atrial, ou *flutter*, precisa receber terapia anticoagulante, pois o risco de tromboembolismo sistêmico e cerebral é alto.

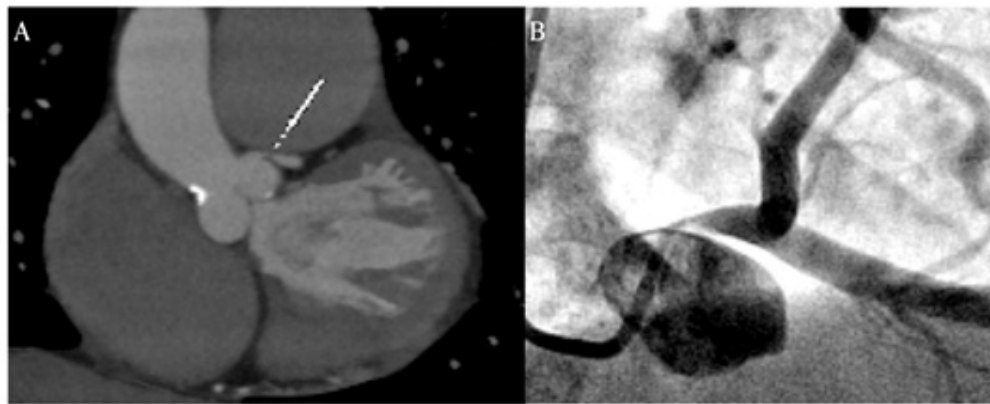


Figura 3 – A) Angiotomografia coronária evidenciando deslocamento inferior do tronco da artéria coronária esquerda (TCE) por artéria pulmonar aneurismática e redução do calibre do óstio do TCE. B) Cineangiocoronariografia do mesmo paciente, evidenciando a suboclusão do óstio do TCE.

Artigo de Revisão

Conclusão

Muitos avanços ocorreram nas últimas décadas na terapêutica da HAP, uma doença grave, progressiva, incurável e potencialmente fatal. Para seu tratamento adequado, é fundamental o diagnóstico hemodinâmico e a classificação da sua etiologia. Várias etiologias (colagenoses, hipertensão portal, cardiopatia congênitas, esquistossomose) requerem medidas específicas, além do tratamento farmacológico específico para HAP.

O tratamento específico para HAP baseia-se em fármacos que interferem em três vias fisiopatológicas: da prostaciclina, a da endotelina e a do óxido nítrico. Atualmente, recomenda-se que o tratamento inicial inclua uma combinação de duas terapias orais e que seja aumentado caso o paciente não alcance os alvos terapêuticos desejados, estes determinados através da estratificação de risco de morte cardiovascular. Complicações cardiovasculares de HAP (compressão de tronco de coronária esquerda, arritmias supraventriculares) são frequentes e devem ser prontamente identificadas e tratadas, já que impactam a qualidade de vida e, potencialmente, o prognóstico de pacientes com HAP.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes CJ, Calderaro D; Obtenção de dados e Redação do manuscrito:

Fernandes CJ, Calderaro D, Assad APL, Salibe-Filho W, Kato-Morinaga LT, Hoette S, Piloto B, Castro MA, Lisboa RP, Silva TAF, Martins MA, Alves-Jr JL, Jardim C, Terra-Filho M, Souza R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes CJ, Souza R.

Potencial conflito de interesse

Dr. Caio J. Fernandes - palestras e conselho consultivo da Bayer e Janssen. Dra. Daniela Calderaro - palestras e conselho consultivo da Bayer. Dra. Ana Paula Luppino Assad - conselho consultivo da Janssen. Dr. Jose L. Alves-Jr - palestras e conselho consultivo da Janssen. Dr. Carlos Jardim - palestras e conselho consultivo da Janssen e palestras pela Bayer. Dr. Mario Terra-Filho - palestras e conselho consultivo da Bayer. Dr. Rogerio de Souza - palestras e conselho consultivo da Bayer, GSK e Janssen.

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. Humbert M. Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pathophysiology. *Eur Respir Rev.* 2010;19(115):59-63. doi: 10.1183/09059180.00007309.
2. Alves JL Jr, Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(5):561-570. doi: 10.1055/s-0037-1606577.
3. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global View of Pulmonary Hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306-22. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00543-3.
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
5. Jardim C, Fernandes CJ, Souza R. Goal-Oriented Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(5):409-13. doi: 10.1097/MCP.0000000000000086.
6. Fernandes CJ, Martins BC, Jardim CV, Ciconelli RM, Morinaga LK, Breda AP, et al. Quality of Life as a Prognostic Marker in Pulmonary Arterial Hypertension. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12(1):130. doi: 10.1186/s12955-014-0130-3.
7. O'Callaghan DS, Humbert M. A Critical Analysis of Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21(125):218-22. doi: 10.1183/09059180.00003512.
8. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
9. Galè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
10. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension with Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation.* 2016;133(13):1240-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207.
11. Cavilanes F, Alves JL Jr, Fernandes C, Prada LFL, Jardim CV, Morinaga LT, et al. Left Ventricular Dysfunction in Patients with Suspected Pulmonary Arterial Hypertension. *J Bras Pneumol.* 2014;40(6):609-16. doi: 10.1590/S1806-37132014000600004.
12. Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. Pulmonary Vascular Resistance and Clinical Outcomes in Patients with Pulmonary Hypertension: A Retrospective Cohort Study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):873-84. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30317-9.
13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
14. Calderaro D, Alves JL Jr, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary Hypertension in General Cardiology Practice. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):419-28. doi: 10.5935/abc.20190188.
15. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Disease and Hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914. doi: 10.1183/13993003.01914-2018.
16. Fernandes CJCS, Ota-Arakaki JS, Campos FTA, Corrêa RA, Gazzana MB, Jardim CVP, et al. Brazilian Thoracic Society Recommendations for

- the Diagnosis and Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Bras Pneumol.* 2020;46(4): e20200204. doi: 10.36416/1806-3756/e20200204.
17. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801904. doi: 10.1183/13993003.01904-2018.
 18. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Eur Respir J.* 2012;40(4):881-5. doi: 10.1183/09031936.00141211.
 19. Guillemin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfienius H, Fischer A, et al. Understanding the Impact of Pulmonary Arterial Hypertension on Patients' and Carers' Lives. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):535-42. doi: 10.1183/09059180.00005713.
 20. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, et al. Exercise and Respiratory Training Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2006;114(14):1482-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397.
 21. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary Pulmonary Hypertension: Natural History and the Importance of Thrombosis. *Circulation.* 1984;70(4):580-7. doi: 10.1161/01.cir.70.4.580.
 22. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPARE). *Circulation.* 2014;129(1):57-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526.
 23. Galie N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and Medical Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
 24. Langleben D, Orfanos SE, Giovannazzo M, Schlesinger RD, Hirsch AM, Blenkhorn F, et al. Acute Vasodilator Responsiveness and Microvascular Recruitment in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Intern Med.* 2015;162(2):154-6. doi: 10.7326/M14-1402.
 25. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):76-81. doi: 10.1056/NEJM199207093270203.
 26. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iosif V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
 27. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV, et al. Modern Age Pathology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(3):261-72. doi: 10.1164/rccm.201201-0164OC.
 28. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351(14): 1425-36. doi: 10.1056/NEJMra040291.
 29. Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Wright WR, Mackenzie LS, Reed DM, et al. Role of Prostacyclin in Pulmonary Hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;2014(4):382-93. doi: 10.5339/gcsp.2014.53.
 30. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin Synthase Expression is Decreased in Lungs from Patients with Severe Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1925-32. doi: 10.1164/ajrccm.159.6.9804054.
 31. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An Imbalance Between the Excretion of Thromboxane and Prostacyclin Metabolites in Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):70-5. doi: 10.1056/NEJM199207093270202.
 32. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296-301. doi: 10.1056/NEJM199602013340504.
 33. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Med.* 2003;2(2):123-37. doi: 10.1007/BF03256644.
 34. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322-9. doi: 10.1056/NEJMoa020204.
 35. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-33. doi: 10.1056/NEJMoa1503184.
 36. Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(2):195-203. doi: 10.1007/s00018-010-0518-0.
 37. Chester AH, Yacoub MH. The Role of Endothelin-1 in Pulmonary Arterial Hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;2014(2):62-78. doi: 10.5339/gcsp.2014.29.
 38. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346(12):896-903. doi: 10.1056/NEJMoa012212.
 39. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(9):809-18. doi: 10.1056/NEJMoa1213917.
 40. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117(23):3010-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
 41. Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric Oxide and Pulmonary Arterial Hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017;2017(2):14. doi: 10.21542/gcsp.2017.14.
 42. Sim JY. Nitric Oxide and Pulmonary Hypertension. *Korean J Anesthesiol.* 2010;58(1):4-14. doi: 10.4097/kjae.2010.58.1.4.
 43. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2148-57. doi: 10.1056/NEJMoa050010.
 44. Boutou AK, Pitsiou G. Treatment of Pulmonary Hypertension with Riociguat: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(10):1145-55. doi: 10.1080/14656566.2020.1727446.
 45. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655.
 46. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657.
 47. Galie N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.
 48. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination Therapy versus Monotherapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):291-305. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00027-8.
 49. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Pilot Study. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1691-7. doi: 10.1183/09031936.00116313.
 50. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Gibbs JSR, Hoepfer MM, Martin N, et al. Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of The Randomized Controlled Triton Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201:A2928. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928.

Artigo de Revisão

51. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):37-47. doi: 10.1007/s40256-017-0262-z.
52. Fernandes CJCS, Humbert M, Souza R. Challenging the Concept of Adding More Drugs in Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1701527. doi: 10.1183/13993003.01527-2017.
53. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk Assessment, Prognosis and Guideline Implementation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017.
54. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Prediction by the 2015 European Pulmonary Hypertension Guidelines Risk Stratification Model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700740. doi: 10.1183/13993003.00740-2017.
55. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A Comprehensive Risk Stratification at Early Follow-up Determines Prognosis in Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehx257.
56. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison with ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019;156(2):323-37. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.004.
57. Alves JL Jr, Souza R. Prognostic Relevance of Appropriate Renal Function Evaluation in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(6):692-3. doi: 10.1016/j.healun.2018.02.005.
58. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Diseases: An Update. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(1):5-24. doi: 10.1111/1756-185X.13001.
59. Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJCS, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2015;147(2):495-501. doi: 10.1378/chest.14-1036.
60. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline Characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376-87. doi: 10.1378/chest.09-1140.
61. Assad APL, Oleas FG, Alves JL Jr, Fernandes CJCS, Sampaio-Barros PD, Souza R. Survival of Connective Tissue Disease Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):186.
62. Hao YJ, Jiang X, Zhou W, Wang Y, Gao L, Wang Y, et al. Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in Chinese Patients. *Eur Respir J*. 2014;44(4):963-72. doi: 10.1183/09031936.00182813.
63. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis in European Caucasians and Metaanalysis of 5 Studies. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2290-8. doi: 10.3899/jrheum.100245.
64. Ruiz-Irastorza G, Garmendia M, Villar I, Egurbide MV, Aguirre C. Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence, Predictors and Diagnostic Strategy. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):410-5. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.010.
65. Kim JS, Kim D, Joo YB, Won S, Lee J, Shin J, et al. Factors Associated With Development and Mortality of Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Lupus*. 2018;27(11):1769-77. doi: 10.1177/0961203318788163.
66. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-Based Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301.
67. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major Lung Complications of Systemic Sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(9):511-27. doi: 10.1038/s41584-018-0062-0.
68. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: Different Phenotypes. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170056. doi: 10.1183/16000617.0056-2017.
69. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic Sclerosis and the Heart: Current Diagnosis and Management. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(6):545-54. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834b8975.
70. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening Strategies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl K):9-20. doi: 10.1093/eurheartj/suz204.
71. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. A Comparison of the Predictive Accuracy of Three Screening Models for Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):7. doi: 10.1186/s13075-015-0517-5.
72. Jaïs X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchéran C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus- and Mixed Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Retrospective Analysis of Twenty-three Cases. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):521-31. doi: 10.1002/art.23303.
73. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive Therapy in Connective Tissue diseases-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2006;130(1):182-9. doi: 10.1378/chest.130.1.182.
74. Hachinski V, Oveisgharan S, Romney AK, Shankle WR. Optimizing the Hachinski Ischemic Scale. *Arch Neurol*. 2012;69(2):169-75. doi: 10.1001/archneurol.2011.1698.
75. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary Pulmonary Hypertension in HIV Infection. *Chest*. 1991;100(5):1268-71. doi: 10.1378/chest.100.5.1268.
76. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. Comparison with Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 1994;89(6):2722-7. doi: 10.1161/01.cir.89.6.2722.
77. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, et al. HIV-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: Survival and Prognostic Factors in the Modern Therapeutic Era. *AIDS*. 2010;24(1):67-75. doi: 10.1097/QAD.0b013e328331c65e.
78. Jarrett H, Barnett C. HIV-associated Pulmonary Hypertension. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(6):566-71. doi: 10.1097/COH.0000000000000418.
79. Pergola V, Caruso C, Gnarini R, Fazio S, Ferraro S. Efficacy of Sildenafil in HIV-Related Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Med*. 2015;16(Suppl 2):136-7. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283388fb3.
80. Muirhead CJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermans D, Buss N. Pharmacokinetic Interactions Between Sildenafil and Saquinavir/Ritonavir. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(2):99-107. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00245.x.
81. DeJesus E, Saleh S, Cheng S, van der Mey D, Becker C, Frey R, et al. Pharmacokinetic Interaction of Riociguat and Antiretroviral Combination Regimens in HIV-1-Infected Adults. *Pulm Circ*. 2019;9(2):2045894019848644. doi: 10.1177/2045894019848644.
82. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jaïs X, Camara B, et al. Long-term Effects of Bosentan in Patients with HIV-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(1):92-8. doi: 10.1183/09031936.00094808.
83. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (Prostacyclin) Therapy in HIV-Associated Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1846-50. doi: 10.1164/ajrccm.162.5.2004042.
84. Chinello P, Petrosillo N. Pharmacological Treatment of HIV-Associated Pulmonary Hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(5):715-25. doi: 10.1586/17512433.2016.1151785.
85. Kaufmann P, Niglis S, Bruderer S, Segrestaa J, Äänismaa P, Halabi A, et al. Effect of Lopinavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Selexipag an Oral Prostacyclin Receptor Agonist and its Active Metabolite in Healthy Subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):670-7. doi: 10.1111/bcp.12650.

86. Porres-Aguilar M, Zuckerman MJ, Figueroa-Casas JB, Krowka MJ. Portopulmonary Hypertension: State of the Art. *Ann Hepatol*. 2008;7(4):321-30. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31832-0
87. Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJCS, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2015;147(2):495-501. doi: 10.1378/chest.14-1036. (Citação repetida (vide nº 59). Verificar com os autores a possibilidade de incluir outra citação no lugar da 87 ou se será preciso renumerar todas as citações a partir deste ponto.)
88. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe Pulmonary Hypertension in Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl Surg*. 1997;3(5):494-500. doi: 10.1002/lt.500030503.
89. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary Hypertension: Survival and Prognostic Factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):637-43. doi: 10.1164/rccm.200804-613OC.
90. Elliott CG, Barst RJ, Seeger W, Porres-Aguilar M, Brown LM, Zamanian RT, et al. Worldwide Physician Education and Training in Pulmonary Hypertension: Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective. *Chest*. 2010;137(Suppl 6):85-94. doi: 10.1378/chest.09-2816.
91. Cosarderelioglu C, Cosar AM, Gurakar M, Pustavoitau A, Russell SD, Dagher NN, et al. Portopulmonary Hypertension and Liver Transplant: Recent Review of the Literature. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(2):113-20. doi: 10.6002/ect.2015.0351.
92. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, et al. Experience with Inhaled Iloprost and Bosentan in Portopulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1096-102. doi: 10.1183/09031936.00032407.
93. Raevens S, Fallon MB. PORTICO: First Randomized Controlled Trial of Vasomodulator Therapy in Portopulmonary Hypertension. *Hepatology*. 2020;71(5):1870-2. doi: 10.1002/hep.31166.
94. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious Effects of Beta-blockers on Exercise Capacity and Hemodynamics in Patients with Portopulmonary Hypertension. *Gastroenterology*. 2006;130(1):120-6. doi: 10.1053/j.gastro.2005.10.013.
95. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary Hypertension: Results From a 10-year Screening Algorithm. *Hepatology*. 2006;44(6):1502-10. doi: 10.1002/hep.21431.
96. Gavilanes F, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary Arterial Hypertension in Schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(5):408-14. doi: 10.1097/MCP.0000000000000300.
97. Fernandes CJC, Piloto B, Castro M, Oleas FG, Alves JL Jr, Prada LFL, et al. Survival of Patients with Schistosomiasis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Eur Respir J*. 2018;51(6):1800307. doi: 10.1183/13993003.00307-2018.
98. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and Pulmonary Hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(5):675-81. doi: 10.1586/ers.11.58.
99. Fernandes CJC, Dias BA, Jardim CVP, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, et al. The Role of Target Therapies in Schistosomiasis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2012;141(4):923-8. doi: 10.1378/chest.11-0483.
100. Hoette S, Figueiredo C, Dias B, Alves JL Jr, Gavilanes F, Prada LFL, et al. Pulmonary Artery Enlargement in Schistosomiasis Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *BMC Pulm Med*. 2015;15:118. doi: 10.1186/s12890-015-0115-y.
101. Fernandes CJC, Jardim C, Souza R. The Global View. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(5):391-7. doi: 10.1097/MCP.0000000000000603.
102. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JC, Thaulow E, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Adults Born with a Heart Septal Defect: The Euro Heart Survey on Adult Congenital Heart Disease. *Heart*. 2007;93(6):682-7. doi: 10.1136/hrt.2006.098848.
103. Beghetti M, Galie N. Eisenmenger Syndrome a Clinical Perspective in a New Therapeutic Era of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):733-40. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.025.
104. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in Eisenmenger Syndrome is Associated with Biventricular Dysfunction and Decreased Pulmonary flow Velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):634-42. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.056.
105. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal Oxygen Therapy in Patients with the Eisenmenger Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1682-7. doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2106076.
106. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan Therapy in Patients with Eisenmenger Syndrome: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Circulation*. 2006;114(1):48-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715.
107. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric Pulmonary Arterial hypertension: Updates on Definition, Classification, Diagnostics and Management. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801916. doi: 10.1183/13993003.01916-2018.
108. Olsson KM, Jais X. Birth Control and Pregnancy Management in Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(5):681-8. doi: 10.1055/s-0033-1355438.
109. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, Safdar Z, Wilson VJ, Al Hazmi M, et al. Statement on Pregnancy in Pulmonary Hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ*. 2015;5(3):435-65. doi: 10.1086/682230.
110. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, et al. Pregnancy and Contraception in Heart Disease and Pulmonary Arterial Hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006;32(2):75-81. doi: 10.1783/147118906776276486.
111. Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016;25(142): 431-7. doi: 10.1183/16000617.0079-2016
112. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, Swan L, Sinagra G, Caruana M, et al. Pulmonary Hypertension and Pregnancy Outcomes: Data From the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1119-28. doi: 10.1002/ehf.594.
113. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension During Pregnancy: A Retrospective, Multicenter Experience. *Chest*. 2013;143(5):1330-1336. doi: 10.1378/chest.12-0528.
114. Thomas E, Yang J, Xu J, Lima FV, Stergiopoulos K. Pulmonary Hypertension and Pregnancy Outcomes: Insights From the National Inpatient Sample. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006144. doi: 10.1161/JAHA.117.006144.
115. Terek D, Kayikcioglu M, Kultursay H, Ergenoglu M, Yalaz M, Musayev O, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Pregnancy. *J Res Med Sci*. 2013;18(1):73-6.
116. Madden BP. Pulmonary hypertension and pregnancy. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18(2):156-64. doi: 10.1016/j.ijoa.2008.10.006.
117. Galie N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Reggiani MLB, et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2808-2817. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.597.
118. Kajita LJ, Martinez EE, Ambrose JA, Lemos PA, Esteves A, Gama MN, et al. Extrinsic Compression of the Left Main Coronary Artery by a Dilated Pulmonary Artery: Clinical, Angiographic, and Hemodynamic Determinants. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;52(1):49-54. doi: 10.1002/1522-726x(200101)52:1<49::aid-ccd1012>3.0.co;2-0.
119. Fernandes CJ, Steigner ML, Piazza G, Goldhaber SZ. Collaborative Cardiology and Pulmonary Management of Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2019;156(2):200-202. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.099.

Artigo de Revisão

120. Saia F, Dall'Ara G, Marzocchi A, Dardi F, Palazzini M, Manes A, et al. Left Main Coronary Artery Extrinsic Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Technical Insights and Long-Term Clinical Outcomes After Stenting. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(3):319-21. doi: 10.1016/j.jcin.2018.08.002.
121. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and Clinical Relevance of Supraventricular Tachyarrhythmias in Pulmonary Hypertension. *Am Heart J.* 2007;153(1):127-32. doi: 10.1016/j.ahj.2006.09.008.
122. Drakopoulou M, Nashat H, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Wort SJ, et al. Arrhythmias in Adult Patients With Congenital Heart Disease and Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart.* 2018;104(23):1963-69. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312881.



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

Impacto da Pandemia por COVID-19 nos Procedimentos Cirúrgicos de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis em um Centro de Referência Terciário

Impact of the COVID-19 Pandemic on Cardiac Implantable Electronic Devices Procedures in a Tertiary Referral Center

Roberto Costa,¹ Katia Regina da Silva,¹ Sarah Caroline Martins Saucedo,¹ Laís Arruda Silva,¹ Elizabeth Sartori Crevelari,¹ Wagner Tadeu Jurevicius Nascimento,¹ Thiago Gonçalves Silveira,¹ Alfredo Fiorelli,¹ Martino Martinelli Filho,¹ Fabio Biscegli Jatene²

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,² São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A pandemia da COVID-19 mudou o panorama da prática cirúrgica das diversas especialidades médicas no mundo inteiro.¹⁻⁴ Mudanças nas rotinas dos serviços de estimulação cardíaca artificial foram apoiadas pelas sociedades médicas da especialidade, que estabeleceram recomendações para a definição da gravidade dos casos e da urgência dos procedimentos cirúrgicos.^{5,6}

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto das medidas implementadas para enfrentamento da pandemia nos procedimentos cirúrgicos realizados na área da estimulação cardíaca artificial, pela comparação dos dados obtidos durante o pico da pandemia aos do período imediatamente anterior. Para tanto, avaliamos o número de pacientes atendidos, o perfil clínico dos pacientes, o perfil dos procedimentos e a taxa de diagnósticos comprovados de COVID-19 nessa população.

Métodos

Estudo prospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Plataforma Brasil: 26587419.7.0000.0068).

Foram avaliados consecutivamente 557 pacientes submetidos a implante inicial ou reoperação de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI). Dados especificamente relacionados à COVID-19 foram adicionados para análise no estudo.

Em 21 de março de 2020, a direção do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade

de São Paulo (InCor-HCFMUSP) determinou medidas específicas para o enfrentamento da pandemia: isolamento dos pacientes com COVID-19, adiamento dos procedimentos eletivos e realização apenas de procedimentos urgentes para salvar a vida ou impedir o comprometimento hemodinâmico dos pacientes. Para tanto, os procedimentos foram classificados em urgentes ou eletivos (Tabela 1), de acordo com as recomendações internacionais.^{5,6}

Os pacientes estudados foram hospitalizados a partir de atendimento na unidade de emergência do próprio hospital, por encaminhamento externo ou pela análise da lista de espera cirúrgica. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados segundo a rotina habitual. Todos os pacientes foram seguidos por 30 dias após a alta hospitalar. De acordo com o momento das operações, os pacientes foram agrupados em: Grupo 1 - período anterior à pandemia (1º janeiro a 20/março); Grupo 2 - período do pico da pandemia (21/março a 31/julho). Os dados foram coletados e gerenciados no software REDCap.⁷

Foram comparados os procedimentos realizados durante a pandemia com o período anterior por meio de análise univariada, adotando-se o nível de significância de 5%. Para a comparação de médias dos dois períodos empregou-se o teste t de Student e, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

Resultados

Entre os 557 pacientes estudados, houve equilíbrio entre os sexos, predominância da raça branca (86,5%) e a média de idade foi 64,5 ± 20,4 anos. Durante a pandemia houve aumento significativo na taxa de pacientes com doença cardíaca estrutural (p=0,016), hipertensão arterial (p=0,047), fibrilação atrial (p=0,047), valvulopatias (p= 0,048) e neoplasias (p= 0,011) (Tabela 2).

Durante o pico da pandemia, uma média de 2,3 pacientes foram operados por dia, em comparação a uma média de 3,2 pacientes/dia no período anterior, resultando assim, em redução de 27% no número de pacientes atendidos (Figura 1). Houve modificação no perfil dos procedimentos, com predomínio de reoperações (p=0,070) e aumento da taxa de utilização de dispositivos unicamerais (p=0,007) (Tabela 1).

O tempo de permanência hospitalar foi menor (p<0,001) durante o pico da pandemia, sem diferenças nas taxas de

Palavras-chave

Desfibriladores Implantáveis; Marca-passo Artificial; Estimulação Cardíaca Artificial; Pandemia; COVID-19; Hospitalização; Contaminação; Qualidade de Assistência à Saúde.

Correspondência: Roberto Costa •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Unidade de Estimulação Elétrica e Marca-passo - Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: rcosta@incor.usp.br

Artigo recebido em 29/12/2020, revisado em 22/03/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201378>

Tabela 1 – Classificação dos procedimentos cirúrgicos para implante de dispositivos cardíacos eletrônicos durante a pandemia de COVID-19

Procedimentos Urgentes	Procedimentos Eletivos
Implantes iniciais	Implantes iniciais
MP por bloqueio atrioventricular avançado irreversível Doença do nó sinusal com sintomas graves ou pausas longas	MP por bloqueio atrioventricular não avançado estável Doença do nó sinusal pouco sintomática
CDI para prevenção secundária	CDI para prevenção primária
TRC para insuficiência cardíaca refratária grave	TRC em pacientes estáveis
Trocas de geradores de pulsos	Trocas de geradores de pulsos
MP ou CDI com mínima carga de bateria restante	MP ou CDI com mais de 6 semanas de bateria restante
Troca de cabos-eletrodos	Mudança de modo de estimulação (upgrade)
Disfunção de cabos-eletrodos em paciente dependente de MP ou que já recebeu terapia inapropriada do CDI	Upgrade para CDI somente em casos de prevenção secundária Upgrade para TRC somente em casos de insuficiência cardíaca refratária grave
Extração de cabos-eletrodos	Extração de cabos-eletrodos
Tratamento de infecção relacionada ao DCEI	Cabos-eletrodos não infectados à exceção de quando existe necessidade de obtenção de via de acesso para implantar eletrodo fundamental para o adequado funcionamento do DCEI

CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; DCEI: dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis; MP: marca-passo; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

complicações pós-operatórias, readmissões ou mortalidade entre os grupos estudados (Tabela 3).

Um total de 15 (2,7%) pacientes tiveram o diagnóstico confirmado de COVID-19. Desses, 2 (0,4%) pacientes haviam sido operados antes da pandemia e permaneciam internados. Dos 13 pacientes operados durante a pandemia, 6 (1,1%) pacientes tiveram o diagnóstico de COVID-19 confirmado durante a hospitalização, e 7 (1,3%) durante os 30 dias que após a alta hospitalar.

Morte por qualquer causa foi observada em 18 (3,2%) pacientes, não tendo sido observada diferença significativa entre os grupos (Tabela 3). Dos 15 pacientes que tiveram o diagnóstico de COVID-19, 7 morreram e, em todos eles, essa doença foi considerada a causa primária do óbito. Dentre as demais mortes ocorridas, a causa cardiovascular foi a mais frequente, responsável por 7 (1,3%) óbitos, seguida por infecção não relacionada ao DCEI em 2 (0,4%), complicação cirúrgica em 1 (0,2%) e neoplasia avançada em 1 (0,2%) caso.

Discussão

Este estudo mostrou que as mudanças nas rotinas assistenciais permitiram o atendimento seguro e eficiente dos pacientes com indicação cirúrgica de estimulação cardíaca artificial durante a pandemia da COVID-19. Essas mudanças causaram, entretanto, redução no número de implantes iniciais e na complexidade dos dispositivos utilizados e aumento relativo nas trocas de gerador de pulsos por desgaste de bateria.

A despeito do aumento da gravidade dos pacientes atendidos durante a pandemia, o tempo de permanência hospitalar reduziu significativamente, tanto por redução do período pré-operatório quanto do período pós-operatório. Por outro lado, não houve diferenças significativas nos tipos de complicações relacionadas ao DCEI, na necessidade de reintervenções cirúrgicas ou na taxa de readmissões

hospitalares nos 30 dias que se seguiram à alta, quando comparados os dois períodos estudados, ou quando comparado ao perfil histórico da instituição.⁸

Infelizmente, as medidas adotadas não foram suficientes para evitar a contaminação de pacientes pelo coronavírus, o que ocorreu em 2,7% dos pacientes do estudo. A falta de insumos para a aplicação de testes para detecção da COVID-19 pode ter causado subnotificação, como ocorreu em outras experiências publicadas,⁹ assim como a não identificação de indivíduos já infectados no momento da hospitalização. Pelo menos dois pacientes operados anteriormente à pandemia com internação prolongada apresentaram a doença. Dentre os operados durante a pandemia, seis pacientes manifestaram a COVID-19 durante a hospitalização e nos demais, o diagnóstico foi feito nos 30 dias que se seguiram à alta hospitalar, não sendo possível saber com certeza se a doença foi contraída durante a internação ou após a saída do hospital.

Embora sem significância estatística, a mortalidade total dos pacientes operados durante a pandemia foi maior em relação ao período anterior, e influenciada pela morte de sete dos 15 pacientes que contraíram a COVID-19 durante o estudo. A alta taxa de comorbidades dos pacientes que contraíram essa doença foi determinante para a evolução desfavorável deste subgrupo.

No momento atual, em que recomendações específicas para a retomada das atividades no período pós-pandemia começam a ser discutidas,¹⁰ a experiência ora reportada pode servir como embasamento para as atitudes que deverão ser tomadas numa possível recorrência do pico da pandemia.

Limitações

Os resultados obtidos neste estudo refletem as práticas assistenciais de um centro de referência em estimulação cardíaca artificial, podendo ter sido influenciados pela

Tabela 2 – Características clínicas e cirúrgicas da população estudada

Características clínicas e cirúrgicas	Total (N= 557)	Grupo 1 Antes da pandemia (N= 253)	Grupo 2 Pico da pandemia (N= 304)	p
Sexo masculino, n (%)	281 (50,4)	135 (53,4)	146 (48,0)	0,210
Idade (anos)	64,5 ± 20,4	65,6 ± 19,7	63,6 ± 20,9	0,248
Classe Funcional (NYHA), n (%)				
I – II	453 (81,6)	212 (83,8)	241 (79,8)	0,378
III - IV	102 (18,4)	41 (16,2)	61 (20,2)	
Doença cardíaca estrutural, n (%)				
Apenas distúrbios da condução ou ritmo	204 (36,6)	109 (43,1)	95 (31,3)	0,016
Cardiopatía isquêmica	101 (18,2)	48 (19,0)	53 (17,4)	
Cardiopatía não-isquêmica	252 (45,2)	96 (37,9)	156 (51,3)	
Comorbidades, n (%)				
Hipertensão arterial	360 (64,9)	153 (60,5)	207 (68,5)	0,047
Diabetes mellitus	151 (27,2)	66 (26,1)	85 (28,2)	0,587
Fibrilação atrial	143 (25,8)	55 (21,7)	88 (29,1)	0,047
Valvulopatias	96 (17,3)	35 (13,8)	61 (20,2)	0,048
Insuficiência renal crônica	59 (10,6)	25 (9,9)	34 (11,3)	0,600
Neoplasia em tratamento atual ou recente	15 (2,7)	2 (0,8)	13 (4,3)	0,011
Procedimento realizado, n (%)				
Implantes iniciais	269 (48,3)	138 (54,6)	131 (43,1)	0,007
Reoperações	288 (51,7)	115 (45,4)	173 (56,9)	
Indicação - Implantes iniciais, n (%)				
Bradiarritmia sintomática	202 (75,1)	107 (77,5)	95 (72,5)	0,533
Profilaxia da morte súbita cardíaca	30 (11,2)	15 (10,9)	15 (11,5)	
Ressincronização cardíaca	37 (13,8)	16 (11,6)	21 (16,0)	
Indicação - Reoperações, n (%)				
Depleção natural do gerador de pulsos	192 (66,7)	72 (62,6)	120 (69,4)	0,204
Disfunção em cabos-eletrodos	44 (15,3)	16 (13,9)	28 (16,2)	
Mudança do modo de estimulação	25 (8,7)	11 (9,6)	14 (8,1)	
Infecção no DCEI	10 (3,5)	5 (4,3)	5 (2,9)	
Outras	17 (5,9)	11 (9,6)	6 (3,5)	
Tipo de DCEI, n (%)				
Marca-passo ventricular	76 (13,6)	21 (8,3)	55 (18,1)	0,007
Marca-passo atrioventricular	322 (57,8)	155 (61,3)	167 (54,9)	
Cardioversor-desfibrilador implantável ventricular	23 (4,1)	8 (3,2)	15 (4,9)	
Cardioversor-desfibrilador implantável atrioventricular	49 (8,8)	28 (11,1)	21 (6,9)	
Terapia de ressincronização cardíaca	82 (14,7)	37 (14,6)	45 (14,8)	
Remoção do DCEI	5 (0,9)	4 (1,6)	1 (0,3)	

NYHA: New York Heart Association; DCEI: dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis.

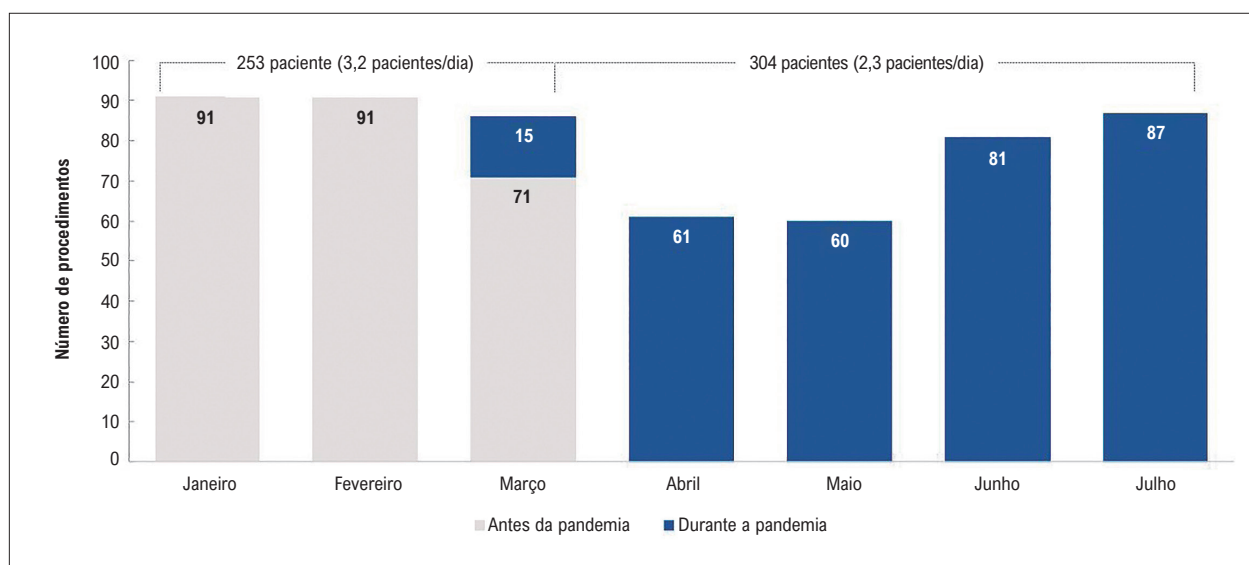


Figura 1 – Número de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos antes e durante o pico da pandemia da COVID-19.

Tabela 3 – Desfechos estudados no período pós-operatório de pacientes submetidos a implante de dispositivos cardíacos eletrônicos antes da pandemia da COVID-19 e durante o pico da pandemia

Desfechos do estudo	Total (N= 557)	Grupo 1 Antes da pandemia (N= 253)	Grupo 2 Pico da pandemia (N= 304)	p
Tempo entre a admissão hospitalar e o procedimento (dias)	5,4 ± 12,3	7,7 ± 15,3	3,5 ± 8,7	<0,001
Tempo entre o procedimento e a alta (dias)	2,9 ± 7,3	3,5 ± 9,1	2,4 ± 5,4	<0,001
Tempo total de permanência hospitalar (dias)	8,3 ± 16,6	11,2 ± 20,7	5,9 ± 11,8	<0,001
Óbito hospitalar, n (%)	11 (2,0)	4 (1,6)	7 (2,3)	0,542
Óbito em 30 dias, n (%)	7 (1,3)	2 (0,8)	5 (1,6)	0,367
Readmissão hospitalar em 30 dias, n (%)	16 (2,9)	9 (3,6)	7 (2,3)	0,377
Reoperação relacionada ao DCEI, n (%)	21 (3,8)	10 (4,0)	11 (3,6)	0,837
Diagnóstico confirmado da COVID-19, n (%)	15 (2,7)	2 (0,8)	13 (4,3)	0,011

DCEI: dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis.

expertise da equipe cirúrgica e pela infraestrutura especializada em assistência cardiovascular. Além disso, durante o período estudado, adaptações frequentes do atendimento e maior conhecimento do manejo da COVID-19 ocorreram com o passar das semanas epidemiológicas. Ainda não é possível medir o impacto do adiamento ou do cancelamento das operações eletivas ou, até mesmo, do fato de pacientes se absterem de ir ao hospital por medo de contrair a doença.

Conclusões

Os dados do presente estudo mostram que as modificações assistenciais adotadas para o enfrentamento da pandemia da COVID-19 tiveram impacto no número e no perfil das cirurgias realizadas. Essas mudanças permitiram a realização segura dos procedimentos cirúrgicos durante a pandemia, mas não foram suficientes para evitar a transmissão

intra-hospitalar da COVID-19 e o seu impacto negativo na evolução de pacientes reconhecidamente de alto risco pela doença cardiovascular e comorbidades subjacentes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Costa R, Silva KR; Obtenção de dados: Saucedo SCM, Silva LA, Crevelari ES, Nascimento WTJ, Silveira TG, Fiorelli A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa R, Silva KR, Saucedo SCM, Silva LA, Crevelari ES, Nascimento WTJ, Silveira TG, Fiorelli A, Martinelli Filho M, Jatene FB.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP 2019/09155-3.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Melo CML, Silva GAS, Melo ARS, Freitas AC. COVID-19 pandemic outbreak: the Brazilian reality from the first case to the collapse of health services. *An. Acad. Bras. Ciênc.* 2020;92(4):e20200709. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020200799>.
2. Lv M, Luo X, Estill J, Liu Y, Ren M, Wang J, et al. On Behalf of the COVID-Evidence and Recommendations Working Group. Coronavirus disease (COVID-19): a scoping review. *Euro Surveill.* 2020 Apr;25(15):2000125.
3. Mouawad NJ, Woo K, Malgor RD, Wohlaue MV, Johnson AP, Cuff RF, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on vascular surgery practice in the United States. *J Vasc Surg.* 2021 mar;73(3):772-779.e4.
4. COVIDSurg Collaborative. Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg.* 2020 Aug;107(9):1097-103.
5. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):e233-e241.
6. Saenz LC, Miranda A, Speranza R, Texeira RA, Rojel U, Enriquez A, et al. Recommendations for the organization of electrophysiology and cardiac pacing services during the COVID-19 pandemic: Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) in collaboration with: Colombian College Of Electrophysiology, Argentinian Society of Cardiac Electrophysiology (SADEC), Brazilian Society Of Cardiac Arrhythmias (SOBRAC), Mexican Society Of Cardiac Electrophysiology (SOMECC). *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(2):307-13.
7. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of biomedical informatics.* 2009;42(2):377-81.
8. Silva KR, Albertini CMM, Crevelari ES, Carvalho EJ, Fiorelli AI, Martinelli Filho M, et al. Complications after Surgical Procedure in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices: Results of a Prospective Registry. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):245-56.
9. Silva LV, Harb MPAA, Santos AMTB, Teixeira CAM, Gomes VHM, Cardoso EHS, et al. Mortality Underreporting in Brazil: Analysis of Data From Government Internet Portals. *J Med Internet Res.* 2020;22(8):e21413.
10. Lakkireddy DR, Chung MK, Deering TF, Gopinathannair R, Albert CM, Epstein LM, et al. Guidance for Rebooting Electrophysiology Through the COVID-19 Pandemic from the Heart Rhythm Society and the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):e242-e254.



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

Cardiomiopatia Chagásica Na Amazônia Brasileira: Baixa Prevalência Ou Subdiagnóstico?

Chagas Cardiomyopathy in the Brazilian Amazon Region: Low Prevalence or Underdiagnosis?

Jessica Vanina Ortiz,¹ Katia do Nascimento Couceiro,¹ Susan Smith Doria,¹ Débora Raysa Teixeira de Sousa,¹ Henrique Manuel Condinho da Silveira,² Norival Kesper Junior,³ Maria das Graças Vale Barbosa Guerra,^{1,4} Jorge Augusto de Oliveira Guerra,^{1,4} João Marcos Bemfica Barbosa-Ferreira^{1,5}

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Estado do Amazonas,¹ Manaus, AM - Brasil

Instituto de Higiene e Medicina Tropical,² Lisboa - Portugal

Hospital das Clínicas da FMUSP-LIM49,³ São Paulo, SP - Brasil

Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado,⁴ Manaus, AM - Brasil

Fundação Hospital do Coração Francisca Mendes,⁵ Manaus, AM - Brasil

Introdução

A doença de Chagas (DC) foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas, que descreveu o agente etiológico – um protozoário flagelado denominado *Trypanosoma cruzi* – suas características morfológicas e seu ciclo de vida e de transmissão, bem como manifestações clínicas da doença.¹ Apesar de os insetos triatomíneos serem os vetores primários de transmissão da DC, a via oral por meio de alimentos contaminados foi considerada o meio principal de transmissão na Amazônia brasileira.

A doença apresenta duas fases clínicas: uma infecção aguda, predominantemente assintomática com elevada parasitemia, e uma infecção crônica dividida em forma indeterminada assintomática ou forma sintomática (digestiva ou cardíaca).²

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é caracterizada por uma cardiomiopatia dilatada causada por uma inflamação crônica, e é a principal causa de morte entre pacientes com cardiomiopatia não isquêmica na América Latina.^{3,4} A Organização Mundial da Saúde estima que haja oito milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, e aproximadamente 232 mil pessoas com CCC no Brasil.² Há poucos estudos publicados com indivíduos com DC crônica e CCC na região da Amazônia brasileira. O primeiro relato de casos crônicos foi realizado em 1977,⁵ e o do primeiro caso de CCC em 2003.⁶ Xavier et al.⁷ e Ferreira et al.⁸ também relataram novos casos de DC crônica e CCC. Em dez anos, nenhum estudo atualizou as características epidemiológicas de CCC na região.

Palavras-chave

Doença de Chagas; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Chagásica.

Correspondência: João Marcos B. B. Ferreira •

Universidade do Estado do Amazonas - Av. Carvalho Leal, 1777. CEP 69065-001, Manaus, AM - Brasil

Email: jmbemfica@hotmail.com

Artigo recebido em 25/11/2020, revisado em 08/04/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201236>

O diagnóstico de DC crônica é feito por dois testes sorológicos diferentes: ensaios imunoenzimáticos (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI). Exame parasitológico, teste de biologia molecular, e *western blot* são usados como métodos complementares. Técnicas de biologia molecular têm sido amplamente utilizadas para identificar a linhagem do *T. cruzi* circulante na região.^{2,9} O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de DC em pacientes com cardiomiopatia dilatada de causa desconhecida na região da Amazônia brasileira para tentar responder as seguintes perguntas: a CCC está sendo subdiagnosticada? Ou, existe uma baixa prevalência da doença em nossa região?

Métodos

Locais do estudo

Este estudo foi um estudo transversal conduzido no Hospital Universitário Francisca Mendes (Unidade de Cardiologia) e na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (doenças infecciosas / unidade de doença de Chagas), dois centros de atenção terciária especializados no estado do Amazonas, Brasil.

População do estudo

Os participantes foram recrutados de julho 2017 a julho 2018 e foram considerados elegíveis se apresentassem: 1) idade $\geq$ 18 anos; 2) perfil cardíaco de cardiomiopatia dilatada idiopática, em que qualquer outra causa de cardiomiopatia já tiver sido excluída; 3) resultado anormal no ecocardiograma (fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE] reduzido e/ou alterações no segmento) e/ou no eletrocardiograma (bloqueio de ramo, bloqueio atrioventricular, ou arritmias).

Os seguintes fatores de risco epidemiológicos foram considerados: 1) ser originário da região da Amazônia brasileira; 2) ser originário de áreas rurais; 3) ter hábito de ir à floresta; e 4) consumir frutos de palmeiras e/ou carne de animais silvestres.

Pacientes com qualquer evidência de cardiomiopatia isquêmica ou congênita, ou de doença valvular cardíaca não foram elegíveis para inclusão. Ainda, os participantes que relataram ter viajado a outra região brasileira ou a um país estrangeiro foram excluídos do estudo.

Coleta de dados e de amostras de sangue

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar e, aqueles que aceitaram, assinaram o termo de consentimento. Os participantes foram primeiramente avaliados usando um questionário clínico e epidemiológico. Em seguida, as amostras de sangue foram coletadas, centrifugadas, separadas e armazenadas a -20°C.

Exames sorológicos

O diagnóstico de DC foi realizado por ELISA (Chagatest ELISA recombinante v. 4.0, Wiener Laboratorios, Argentina) e imunofluorescência indireta (Imuno-CON Chagas, WAMA Diagnostica, Brasil), seguindo-se as instruções dos fabricantes.

Para resultados indeterminados, utilizou-se o teste de *immunoblotting* para análise de antígenos secretados e excretados por tripomastigota (TESA, do inglês *trypomastigote excreted-secreted antigen*), o TESA-blot. As frações de TESA foram obtidas a partir do sobrenadante de células MK2 infectadas pela cepa Y de *T. cruzi*, seguindo o protocolo descrito previamente.¹⁰

Deteção e caracterização molecular do *T. cruzi*

A extração de DNA foi realizada a partir de sangue periférico, seguindo-se o protocolo do kit comercial PureLink® Genomic DNA Mini (Invitrogen, Life Technologies, California, EUA). Este método foi realizado como um teste complementar para soros com resultados indeterminados nos exames sorológicos, para aumentar a acurácia diagnóstica.¹¹

As amostras foram submetidas à tipagem do DNA mitocondrial pela análise de polimorfismos nos genes que codificam a subunidade II(COII).¹² Os produtos de amplificação de PCR foram purificados utilizando-se o sistema Wizard SV Gel and PCR Clean-up System kit (Promega) e o sequenciamento realizado pelo sequenciador de DNA ABI 3130 (Applied Biosystems). Seguimos o protocolo do kit de sequenciamento BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems) e sequências das cepas padrões: TcI (Sílvia X10 cl1), TcII (Esmeraldo cl3), TcIII (M6241 cl6), TcIV (CANIII cl1), TcV (Mn cl2), e TcVI (CL Brener). A análise de evolução foi conduzida no MEGA X.¹³

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (Manaus, AM, Brasil) (número 69904017.9.0000.0005-2.191.571/28, julho 2017), em concordância com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e diretrizes éticas da Declaração de Helsinki de 1975.

Apresentação e análise dos dados

Os dados clínicos e epidemiológicos foram organizados utilizando o Microsoft Excel 2016 e a análise descritiva realizada utilizando o Stata/MP 13.0. As variáveis categóricas foram descritas em frequências e proporções (%), e as variáveis contínuas em médias e desvios padrões (DP).

Resultados

Prevalência da doença de Chagas

Foram incluídos 53 pacientes, e oito foram excluídos – um morreu antes da coleta de sangue, dois comentaram ter morado em outro local, e cinco não compareceram à coleta de sangue.

Nas 45 amostras viáveis, foram realizados os dois testes sorológicos, o ELISA e a imunofluorescência indireta. Uma amostra foi reagente no teste ELISA mas não reagente na imunofluorescência indireta, e 13 foram reativos na imunofluorescência indireta. Essas 14 amostras (31%) foram submetidas ao teste TESA-blot, e todos deram negativos. Assim, nenhum dos casos suspeitos de CCC foi confirmado por método sorológico.

Deteção e caracterização molecular do *T. cruzi*

As amostras que apresentaram pelo menos uma reação sorológica positiva foram submetidas à análise molecular; dois foram positivos e identificados como TcIII/IV (Figura 1).

Dados clínicos e laboratoriais desses dois pacientes estão resumidos na Tabela 2.

Discussão

Prevalência da doença de Chagas

Por muito tempo, acreditou-se que não existiam casos de DC na Amazônia brasileira. No entanto, isso mudou ao longo dos anos com relatos de muitos casos de DC aguda e crônica.

De acordo com o consenso brasileiro, o diagnóstico de DC deve ser confirmado pela combinação de dois métodos sorológicos. Estudos prévios realizados no estado do Amazonas¹⁴ relataram uma baixa prevalência de baixa morbidade da DC, e discutiram a provável baixa eficácia dos testes sorológicos comerciais disponíveis para as cepas circulantes, considerando que esses testes são realizados com diferentes cepas.¹¹

Até o momento, foram relatados oito casos de CCC,⁶⁻⁸ e quatro desses pacientes (50%) apresentaram aneurisma apical, uma frequência esperada de acordo com estudos com pacientes de áreas endêmicas.¹⁵ Ferreira et al.⁸ estudaram pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo de causa desconhecida, e encontraram uma prevalência de CCC de 8,1%.

Em nosso estudo, os dois pacientes que apresentaram resultado de DNA positivo não apresentaram aneurisma, e um deles apresentou achados eletrocardiográficos normais. Um ECG normal não é comum (5%) segundo estudos prévios, mas é possível mesmo na presença de uma doença cardíaca clínica ou disfunção no ecocardiograma.^{16,17} Vale destacar, no entanto, que a presença de DNA do *T. cruzi* pode não ser suficiente para confirmar CCC, e não podemos excluir uma possível coincidência na identificação do genótipo do parasita no paciente com disfunção ventricular grave, sem aneurisma apical ou diagnóstico sorológico, e com um ECG normal. O segundo paciente com DNA positivo apresentou bloqueio de ramo direito e bloqueio fascicular anterior esquerdo no ECG. Nesse paciente, a presença de DNA de *T. cruzi* e alterações típicas no ECG torna o diagnóstico de CCC possível mesmo sem diagnóstico sorológico.

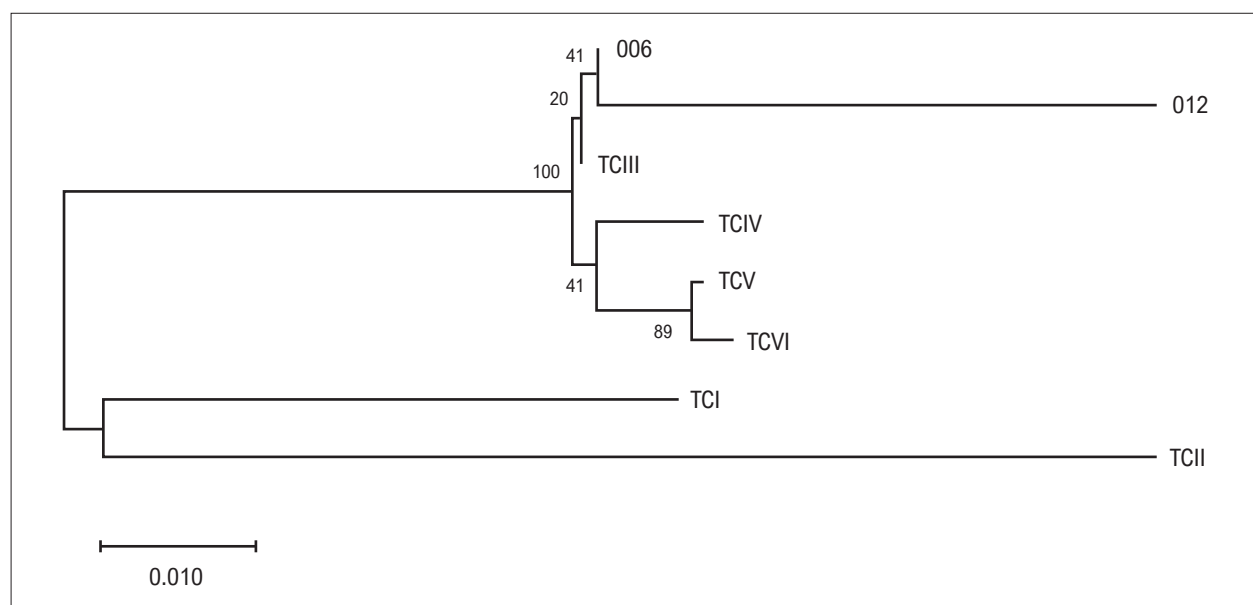


Figura 1 – Posição filogenética do *Trypanosoma cruzi* nas amostras 006 e 012 baseada nas sequências genéticas da subunidade II da citocromo oxidase.

Embora o presente estudo não tenha identificado novos casos de CCC, como proposto inicialmente, nossos resultados levantam algumas questões: a doença de Chagas crônica, e consequentemente a CCC, é ainda subdiagnosticada na região da Amazônia brasileira? Os métodos sorológicos disponíveis têm se tornado menos eficiente em relação às cepas circulantes do parasita nesta região?

Detecção e caracterização molecular do *T. cruzi*

Apesar de técnicas moleculares não terem sido utilizadas no diagnóstico de DC devido a possíveis resultados falso positivos, o método foi incluído no estudo com base em estudos prévios que corroboram sua especificidade em infecções crônicas, e seu papel como um método complementar em casos em que resultados nos testes sorológicos persistirem inconclusivos.¹⁸ Nós identificamos o DNA do parasita em duas amostras, e determinamos seu genótipo como TcIII/TcIV.

Esta é a primeira vez em que a cepa TcIII/TcIV do *T. cruzi* é encontrada em uma fase crônica da doença. Este fato pode estar relacionado com a presença de TcIII nos vetores e reservatórios, e TcIV na fase aguda da DC, conforme relatado previamente na região.^{11,19} Outros estudos mostraram uma reatividade satisfatória ao teste sorológico e TESA-blot em regiões endêmicas no Brasil e no Panamá.⁹ No entanto, devido à região amazônica ainda ter uma epidemiologia particular, todos os recursos disponíveis foram usados neste estudo a fim de chegar a um resultado satisfatório para o paciente, incluindo uma PCR qualitativa reativa.²⁰

Limitações do estudo

O pequeno tamanho amostral limitou nossa capacidade de demonstrar o real cenário da CCC em nossa região. Similarmente, temos visto uma baixa reatividade dos kits sorológicos comerciais disponíveis e uma reatividade cruzada moderada com outras doenças endêmicas.

Conclusões

Uma baixa prevalência de CCC foi observada neste grupo de participantes. Em duas das 45 amostras (4%), fragmentos de DNA de *T. cruzi* foram detectados seguindo-se protocolos rígidos. No entanto, é importante lembrar que a maioria das amostras de soro de pacientes desta região tem baixa reatividade sorológica e moderada reatividade cruzada com outras doenças, o que torna difícil o diagnóstico. Assim, é muito importante a continuidade de pesquisas clínicas e epidemiológicas para determinar a real situação da CCC na região da Amazônia.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao Laboratório de Protozoologia – Instituto de Medicina Tropical/SP pelo auxílio com o TESA-blot, e ao Dr. George Villarouco pelo auxílio com as técnicas moleculares.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ortiz JV, Barbosa-Ferreira JMB; Obtenção de dados: Ortiz JV, Couceiro KN, Sousa DRT, Barbosa-Ferreira JMB; Análise e interpretação dos dados: Ortiz JV, Couceiro KN, Doria SS, Sousa DRT, Silveira HMC, Kesper Junior K, Barbosa-Ferreira JMB; Obtenção de financiamento: Barbosa-Ferreira JMB; Redação do manuscrito: Ortiz JV, Kesper Junior K; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Couceiro KN, Silveira HMC, Guerra MGV, Guerra JAO, Barbosa-Ferreira JMB.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas de todos os casos suspeitos de cardiomiopatia chagásica

Variável	Total (n=45)
Idade (anos)	59,3 ± 12,3
Sexo	
Masculino	35 (77,8%)
Feminino	10 (22,2%)
Área	
Rural	34 (75,6%)
Urbana	11 (24,4%)
Origem	
Acre	4 (9,0%)
Amazonas	32 (71,1%)
Maranhão	1 (2,2%)
Pará	6 (13,3%)
Roraima	2 (4,4%)
Fatores de susceptibilidade	
Agricultura/extrativismo/pescaria	27 (60,0%)
Consumo de carne de caça	32 (71,1%)
Consumo de fruto do açaizeiro	30 (66,7%)
Hábito de entrar na floresta	30 (66,7%)
Eletrocardiograma	
Bloqueio de ramo direito	2 (4,4%)
Bloqueio de ramo esquerdo	4 (8,9%)
Bloqueio fascicular anterior esquerdo	2 (4,4%)
Fibrilação atrial	3 (6,7%)
Repolarização ventricular	21 (46,7%)
Normal	13 (28,9%)
Ecocardiograma transtorácico	
FEVE (%)	30,3 ± 10,7
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm)	64,6 ± 9,1
Acinesia localizada	7 (15,6%)
Parede anterior septal	3 (42,8%)
Parede lateral inferior	2 (28,6%)
Parede septal inferior	1 (14,3%)
Parede inferior	1 (14,3%)
Hipocinesia difusa	11 (24,4%)
Comorbidades	
Diabetes mellitus	9 (20,0%)
Hipertensão	22 (49,0%)

Dados expressos em média ± desvio padrão e porcentagens; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) Projeto Universal.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Jessica Vanina Ortiz pela Universidade do Estado do Amazonas - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical.

Referências

1. Chagas C. Nova Tripanozomíase Humana: Estudos sobre a Morfologia e o Ciclo Evolutivo do *Schizotrypanum* Cruzii n. gen., n. sp., Agente Etiológico de Nova Entidade Morbida do Homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909;1(2):159-218. doi: 10.1590/S0074-02761909000200008.
2. World Health Organization. Integrating Neglected Tropical Diseases into Global Health and Development: Fourth WHO Report on Neglected Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Vieira JL, Távora FRF, Sobral MGV, Vasconcelos GG, Almeida GPL, Fernandes JR, et al. Chagas Cardiomyopathy in Latin America Review. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(2):8. doi: 10.1007/s11886-019-1095-y.
4. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical Course of Chagas' Heart Disease: A Comparison with Dilated Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1997;60(2):187-93. doi: 10.1016/S0167-5273(97)00083-1.
5. Ferraroni J, Melo JN, Camargo M. Moléstia de Chagas na Amazônia: Ocorrência de Seis Casos Suspeitos, Autóctones, Sorologicamente Positivos. *Acta Amaz*. 1977;7(3):438-40.
6. Albajar PV, Laredo SV, Terrazas MB, Coura JR. Dilated Cardiomyopathy in Patients With Chronic Chagasic Infection: Report of Two Fatal Autochthonous Cases From Rio Negro, State of Amazonas, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(3):401-7.
7. Xavier SS, Sousa AS, Viñas PA, Junqueira AC, Bóia MN, Coura JR. Chronic Chagasic Cardiopathy in the Rio Negro, Amazon State. Report of Three New Autochthonous Cases Confirmed by Serology, Clinical Examination, Chest X-rays, Electro and Echocardiography. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(2):211-6. doi: 10.1590/S0037-86822006000200015.
8. Ferreira JM, Guerra JA, Magalhães BM, Coelho LI, Maciel MG, Barbosa M. Chronic Chagasic Cardiopathy in Amazon Region: An Etiology to Remember. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):93-109. doi: 10.1590/S0066-782X2009001200028.
9. Caballero EZ, Correa R, Nascimento MS, Villarreal A, Llanes A, Kesper N Jr. High Sensitivity and Reproducibility of in-house ELISAs Using Different Genotypes of *Trypanosoma* *Cruzi*. *Parasite Immunol*. 2019;41(7):e12627. doi: 10.1111/pim.12627.
10. Umezawa ES, Nascimento MS, Kesper N Jr, Coura JR, Borges-Pereira J, Junqueira AC, et al. Immunoblot Assay Using Excreted-Secreted Antigens of *Trypanosoma* *Cruzi* in Serodiagnosis of Congenital, Acute, and Chronic Chagas' Disease. *J Clin Microbiol*. 1996;34(9):2143-7. doi: 10.1128/jcm.34.9.2143-2147.1996.
11. Barbosa M, Ferreira JM, Arcanjo AR, Santana RA, Magalhães LK, Magalhães LK, et al. Chagas Disease in the State of Amazonas: History, Epidemiological Evolution, Risks of Endemicity and Future Perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(Suppl 1):27-33. doi: 10.1590/0037-8682-0258-2013.
12. Freitas JM, Augusto-Pinto L, Pimenta JR, Bastos-Rodrigues L, Gonçalves VF, Teixeira SM, et al. Ancestral Genomes, Sex, and the Population Structure of *Trypanosoma* *Cruzi*. *PLoS Pathog*. 2006;2(3):24. doi: 10.1371/journal.ppat.0020024.
13. Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C, Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Across Computing Platforms. *Mol Biol Evol*. 2018;35(6):1547-9. doi: 10.1093/molbev/msy096.
14. Coura JR, Junqueira AC, Ferreira JMB. Surveillance of Seroepidemiology and Morbidity of Chagas Disease in the Negro River, Brazilian Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(1):17-23. doi: 10.1590/0074-02760170169.
15. Prata A. Clinical and Epidemiological Aspects of Chagas Disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(2):92-100. doi: 10.1016/S1473-3099(01)00065-2.
16. Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The Electrocardiogram in Chronic Chagasic Myocarditis. *Am Heart J*. 1955;50(4):492-527. doi: 10.1016/0002-8703(55)90296-9.
17. Fernandez AB, Nunes MC, Clark EH, Samuels A, Menacho S, Gomez J, et al. Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities in Chagas Disease: Findings in Residents of Rural Bolivian Communities Hyperendemic for Chagas Disease. *Glob Heart*. 2015;10(3):159-66. doi: 10.1016/j.heart.2015.07.004.
18. Hernández C, Cucunubá Z, Flórez C, Olivera M, Valencia C, Zambrano P, et al. Molecular Diagnosis of Chagas Disease in Colombia: Parasitic Loads and Discrete Typing Units in Patients from Acute and Chronic Phases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(9):e0004997. doi: 10.1371/journal.pntd.0004997.
19. Santana RA, Magalhães LK, Magalhães LK, Prestes SR, Maciel MG, Silva GA, et al. *Trypanosoma* *Cruzi* Strain TCI is Associated with Chronic Chagas Disease in the Brazilian Amazon. *Parasit Vectors*. 2014;7:267. doi: 10.1186/1756-3305-7-267.
20. Schijman AG. Molecular Diagnosis of *Trypanosoma* *Cruzi*. *Acta Trop*. 2018;184:59-66. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.02.019.



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

Endocardite Infecçiosa em Idosos: Características Distintas

Infective Endocarditis in the Elderly: Distinct Characteristics

Luiz Henrique Braga Lemos,¹ Leonardo Ribeiro da Silva,¹ Marcelo Goulart Correa,² Wilma Golebiovski,² Clara Weksler,² Rafael Quaresma Garrido,^{2,3} Giovanna Ferraiuoli Barbosa,^{2,4} Cristiane da Cruz Lamas^{1,2,3}

Universidade do Grande Rio (Unigranrio),¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Introdução

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença grave, com mortalidade intra-hospitalar média de 20%.¹⁻³ Apresenta incidência crescente, com destaque para o aumento de sua prevalência na população idosa.⁴⁻⁹ Em pacientes da terceira idade com EI, existem diferenças quanto a apresentação clínica, complicações, presença de comorbidades, abordagem terapêutica e mortalidade.^{4,10-13} Diretrizes de EI não abordam especificamente idosos e não está claro até que ponto elas podem ser utilizadas de maneira adequada nesses pacientes.^{2,14,15} A população idosa claramente beneficiou-se do progresso médico, com técnicas diagnóstico-terapêuticas que influenciam no aumento da expectativa de vida e em procedimentos menos invasivos.¹⁰ Um exemplo é o implante de válvula aórtica transcater na abordagem de doenças da valva aórtica.¹⁵ No entanto, esses procedimentos, em conjunto com o implante crescente de dispositivos eletrônicos cardiovasculares (DEC), contribuem para infecções como a EI. Encontram-se comorbidades em mais da metade de idosos, com consequente necessidade de cuidados prolongados de profissionais da saúde, o que aumenta a probabilidade de aquisição da EI.^{3,16} O diagnóstico de EI em idosos, frequentemente, é atrasado ou esquecido.³ As manifestações podem ser inespecíficas, atribuídas ao envelhecimento e outras condições. A febre pode estar ausente, havendo apenas confusão mental.¹⁷ A EI pode se apresentar com complicações semelhantes a outras condições, como insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico (AVE) ou embolia sistêmica atribuível a fibrilação atrial.^{3,16} No Brasil, apesar de uma população idosa crescente, até o momento não foi publicado nenhum artigo publicado a respeito de EI para esse grupo. O objetivo deste estudo é descrever o grupo de idosos em nossa coorte de EI em adultos e compará-los aos não idosos, ressaltando as diferenças entre os grupos.

Palavras-chave

Endocardite; Idoso; Comorbidade; Mortalidade; Cirurgia Torácica.

Correspondência: Cristiane Lamas •

Instituto Nacional de Cardiologia - Coordenação de Ensino e Pesquisa - Rua das Laranjeiras, 374, 5º andar. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: cristianelamas@gmail.com

Artigo recebido em 21/10/2020, revisado em 17/04/2021, aceito em 12/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201134>

Métodos

O local do estudo é um hospital público terciário especializado em cardiologia de alta complexidade, com cirurgia cardíaca *in loco*. O estudo é retrospectivo de pacientes idosos definidos como pelo Estatuto do Idoso do Brasil,¹⁸ identificados na coorte de pacientes adultos com critério de EI definitiva pelos critérios modificados de Duke e conduzido pelo período de janeiro de 2006 a dezembro de 2019. As variáveis do estudo foram as incluídas em ficha de coleta de dados padrão (*case report form*) descritas previamente.⁴ A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Jamovi®, versão 1.2.2. Os dados foram expressos como frequências, médias $\pm$ desvio-padrão da média, mediana e intervalo interquartil. Para a análise bivariada, foram usados os testes do Qui-quadrado e Exato de Fisher. Para verificar a normalidade da distribuição, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Os testes t de Student não pareado e o de Mann-Whitney foram utilizados para comparar as variáveis numéricas entre os grupos de interesse. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Idosos corresponderam a 97 de 370 casos de EI (26,2%) no período. A idade média foi $68,8 \pm 6,3$ anos; sexo masculino correspondeu a 73 casos (75,2%). A apresentação foi aguda, isto é, sinais e sintomas foram observados em menos de 1 mês de evolução, em 60% dos casos (57/95) e subaguda em 40% (38/95). A aquisição foi comunitária em 49 (50,5%), nosocomial em 37 (38,1%) e relacionada a saúde não nosocomial em 11 (11,3%). Microrganismos mais prevalentes foram enterococos 18 (25,7%). Entre 12 *S. aureus* isolados, 10 (83,3%) eram MRSA e, desses, 6 eram hospitalares e 4 comunitários. Hemoculturas foram negativas em 27,8% (Figura 1). Ecocardiograma transesofágico foi positivo em 88/96 (91,6%), e transtorácico em 75/96 (78,1%). Achados mais encontrados foram insuficiência aórtica em 37/96 (38,5%) e mitral em 43/96 (44,7%); vegetações aórticas em 40/96 (41,6%), mitrales em 36/96 (37,5%), tricúspides em 9/96 (9,3%), e em DEC em 11/96 (11,4%). As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial, insuficiência cardíaca (IC) e doença arterial coronariana (Figura 2); cirurgia cardíaca (CC) prévia foi relatada em 50/97 (51,5%). Havia predisposição de valva nativa em 36/92 (39,1%), prótese valvar em 45/97 (46,4%) e EI prévia em 10/97 (10,7%). As complicações foram IC por insuficiência aórtica ou mitral 57/97 (58,7%), abscesso 24/97 (24,7%), deiscência paravalvar protética 7/45 (15,5%), e perfuração valvar 25/97 (25,7%).

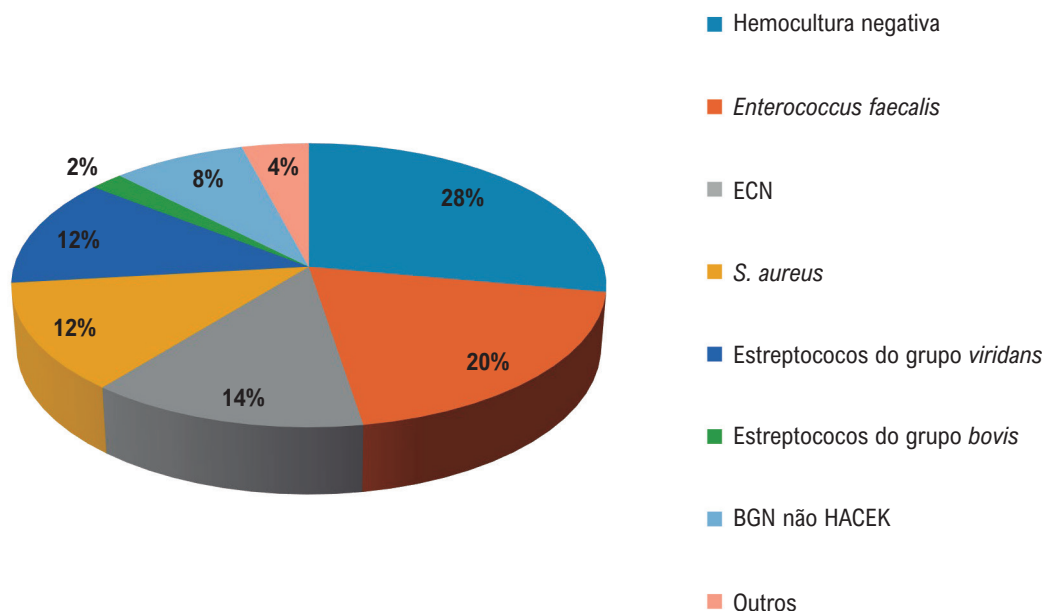


Figura 1 – Agentes identificados em hemoculturas de 97 casos de EI em idosos (2006-2019). Outros: 1 *Granulicatella*; 1 *Trichosporon beigellii*; 1 *Bartonella henselae*; 1 *Listeria monocytogenes*. ECN: estafilococos coagulase-negativos; BGN: bastonetes Gram negativos; HACEK: *Haemophilus* spp, *Aggregatibacter* spp, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

COMORBIDADES

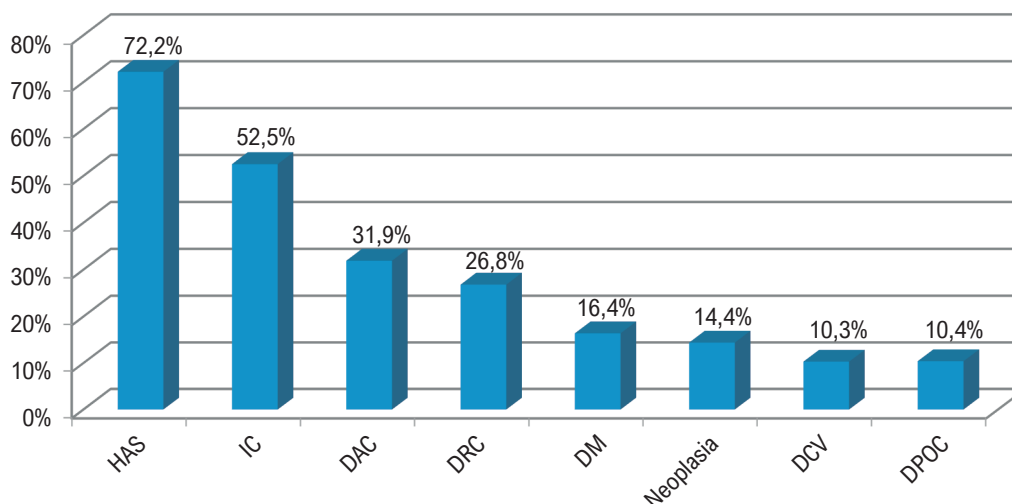


Figura 2 – Comorbidades mais frequentes nos 97 idosos com EI (2006-2019). HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; DRC: doença renal crônica; DM: diabetes melito; DCV: doença cerebrovascular; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fenômenos embólicos esplênicos ocorreram em 28/97 (28,8%) e cerebrais em 18/97 (18,5%).

Dos 80 idosos com indicação cirúrgica (82,4%), 59 (73,7%) foram operados. A mortalidade hospitalar foi de 38 (39,1%); 22/59 (37%) morreram entre os que foram abordados cirurgicamente e 16/38 (42%) entre os que não foram.

Realizou-se uma análise comparativa utilizando dados de 359 pacientes adultos com EI de janeiro de 2006 a setembro de 2019 (Tabela 1). Um total de 266 pacientes tinha idade < 60 anos, enquanto 93 pacientes (25,9%) tinha ≥ 60 anos. A proporção de homens entre idosos foi maior, assim como a evolução aguda e a EI hospitalar.

Tabela 1 – Comparação de características clínicas e laboratoriais, e desfechos entre idosos e não idosos com EI, realizada entre janeiro de 2006 e setembro de 2019

Variável/proporção em percentual (%)	Idosos(n=93)	Não idosos (n=266)	p valor
Gênero masculino	72	60,2	p = 0,04
Evolução aguda	63,3	46,8	p = 0,019
Aquisição hospitalar	39,8	24,5	p = 0,005
Aquisição relacionada a assistência à saúde não hospitalar	10,8	7,2	p = 0,285
Febre	88,2	94,7	p = 0,034
Sopro regurgitante novo	48,8	60,4	p = 0,064
Eventos embólicos	35,2	56,9	P < 0,001
Eventos embólicos para SNC	17,2	29,1	p = 0,025
Esplenomegalia	10,5	26,5	p = 0,002
Enterococos	20,4	7,5	p < 0,001
Estreptococos do grupo <i>viridans</i>	16	26	p = 0,047
Staphylococcus aureus	12,9	10,5	p = 0,531
Valvopatia reumática	20,2	37,7	0,002
Cardiopatía congênita	1,1	18	< 0,001
Prótese valvar*	25,7	11,8	0,006
HAS	72,9	39,2	< 0,001
DM	16,1	10,2	0,123
Dislipidemia	35,0	14,8	< 0,001
Fibrilação atrial	26,1	13,2	0,004
IC pregressa	53,3	35,7	0,003
DPOC	10,9	2,7	0,002
DAC	31,5	6,1	< 0,001
DCV	10,8	4,9	0,047
MP	20,4	8,3	0,002
IRC	27,5	17,7	0,044
Hemodiálise	7,5	7,1	0,902
Neoplasia	12,9	3,9	0,002
CC anterior	52,7	32,2	< 0,001
ICP	10,9	3,4	0,006
RVM	16,2	2,3	< 0,001
Uso de AAS	24,4	5,9	< 0,001
Uso de varfarina	24,4	18,1	0,222
Indicação cirúrgica para EI	81,7	88,7	p = 0,085
Ventilação mecânica**	30,3	18	p = 0,015
Uso de inotrópico**	33,7	21,8	p = 0,028
Óbito intra-hospitalar	43,0	18,1	< 0,001

SNC: sistema nervoso central; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; IC: insuficiência cardíaca; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DAC: doença arterial coronariana; DCA: doença cerebrovascular; MP: marcapasso; IRC: insuficiência renal crônica; CC: cirurgia cardíaca; ICP: intervenções cardíacas percutâneas; RVM: revascularização do miocárdio; AAS: ácido acetilsalicílico; * prótese valvar com mais de 1 ano de inserção; ** no pré-operatório de troca valvar para EI.

Quanto à clínica, pacientes idosos tiveram menos febre, sopro regurgitante novo, eventos embólicos, incluindo eventos para o sistema nervoso central, e menos esplenomegalia. Quanto a etiologia, idosos apresentaram enterococos com maior frequência, a estreptococos do grupo *viridans* em menor e frequência de *S. aureus* semelhante.

Idosos tiveram maior necessidade de ventilação mecânica e de inotrópicos antes da cirurgia. Não houve diferença quanto a insuficiência renal aguda, distúrbios de condução, embolização recorrente e abscessos. Não houve diferença na proporção de indicação cirúrgica entre idosos e NI. Idosos tiveram indicação cirúrgica em 81,7%,

e foram operados em 66,3%; em comparação, dos 88,7% dos pacientes NI para os quais a cirurgia foi indicada, 84% foram operados. A indicação foi insuficiência ventricular secundária a regurgitação mitral ou aórtica aguda em 56,5% de idosos *versus* 63,4% de NI ($p=0,243$). Outras indicações cirúrgicas foram abscesso miocárdico/paravalvar em 21,5% de idosos *versus* 20% de NI ($p=0,757$); deiscência de prótese (6,5% *versus* 4,3%, respectivamente, $p=0,409$) e bacteremia persistente em 9% *versus* 4% de NI ($p=0,062$). A mortalidade foi mais que duas vezes maior em pacientes idosos (Tabela 1).

Discussão

Este estudo é inédito no Brasil, por ter enfoque na EI em idosos. Mais de um quarto dos pacientes com EI em nossa coorte de adultos eram idosos. Em estudos de países desenvolvidos, nota-se aumento da proporção de idosos entre casos de EI.⁴⁻⁹

Verificou-se frequência menor de febre, novo sopro regurgitante e complicações embólicas entre os idosos, o que foi constatado em outras publicações,^{4,12} esta última relacionada ao uso de antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes. Tal situação pode indicar proteção para embolização com uso desses medicamentos; porém, são necessárias mais evidências científicas para comprovar essa hipótese. No estudo, idosos usaram significativamente mais ácido acetilsalicílico, e não varfarina, quando comparados aos NI.

Comorbidades foram mais prevalentes entre idosos, como esperado; tal fator é semelhante em estudo multicêntrico com grande número de pacientes, em que as frequências entre idosos e não idosos, respectivamente, de DM de 22,9% x 11,9% ($p < 0,001$), de câncer geniturinário, de 4,7% x 0,6% ($p < 0,001$) e de câncer do trato gastrointestinal de 3,2% x 0,8% ($p < 0,001$).⁴ Procedimentos invasivos prévios anteriores também foram mais frequentes entre idosos em nosso estudo, como foi nessa mesma publicação (56,2% x 38,5%, $p < 0,001$).⁴ Ratifica-se que a população idosa continua sendo mais exposta a procedimentos diagnósticos/terapêuticos, havendo maior predisposição à EI em função de eventos de bacteremia ocorridos nestes cenários e a presença de material sintético/dispositivos.

Observou-se maior frequência de EI hospitalar entre nossos idosos (39,8%); proporção semelhante é notada na literatura, em que a aquisição nosocomial representa 10,2% a 37% dos casos de EI em idosos.^{6,11,12,19} Na Tabela 2, estão listados os estudos considerados mais relevantes de EI em idosos.

Microrganismos mais prevalentes e observados em nossa série foram enterococos (25,7%), estreptococos do grupo *viridans* (17,1%) e *S. aureus* (17,1%). Ainda que estreptococos orais tenham sido anteriormente responsáveis pela maioria dos casos de EI em idosos, estafilococos predominam nas últimas décadas, especialmente *S. aureus*.^{8,9} Enterococos também estão relacionados a bacteremia por acessos vasculares, tendência epidemiológica que está ligada ao aumento da incidência de EI associada a cuidados de saúde.^{5,6,12} A frequência de EI causada por estreptococos que colonizam o trato digestivo, como *Streptococcus gallolyticus*

e enterococos, acontece por conta da maior incidência de lesões do cólon em pacientes idosos.^{4,8,19} Todos os 7 pacientes com EI por grupo *bovis* tiveram o TGI investigado, mas não aqueles com EI por enterococos.

Em nosso centro de referência em cirurgia cardíaca, houve indicação de troca valvar em mais de 4/5 dos idosos; porém, mais de 1/4 deles não foram operados. Tal fato possui aspecto multifatorial, incluindo idade avançada, múltiplas comorbidades, fragilidade, risco cirúrgico elevado e não aceitação de cirurgia pelo paciente ou sua família, entre outros, como observado através de estudo em EI em octogenários.⁶ Motivos pelos quais idosos que tiveram indicação cirúrgica não foram operados dizem respeito, sobretudo, ao *status* pré-operatório crítico, como observado pela elevada frequência de ventilação mecânica e uso de inotrópicos no pré-operatório. É importante notar que aneurismas micóticos e insuficiência renal aguda não foram mais frequentes entre idosos e NI, e que eventos de SNC foram menos frequentes em idosos. Em alguns estudos, a idade avançada é um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar,^{4,12} o que influencia negativamente na decisão pelo procedimento. Contudo, em estudo recente realizado na China, notou-se que a sobrevida em 1 ano dos idosos que foram submetidos à abordagem cirúrgica foi maior do que nos indivíduos submetidos à terapêutica medicamentosa isoladamente (95,8% x 68,6%, $p = 0,007$).¹¹ Além disso, mesmo entre os octogenários,⁶ os pacientes operados apresentam melhor sobrevida em 1 ano (93,6%) e em 3 anos (75,0%), respectivamente.

A mortalidade entre idosos em nosso estudo foi de 39,1%; na literatura, a taxa de óbitos variou de 16% a 43,2%.^{4-6,11,12,17,19,20} Por fim, notamos que:

Proporção expressiva (um quarto) das EI ocorreu em idosos, mesmo no sistema de saúde pública no Brasil;

Enterococos foi o patógeno mais frequente, e houve elevada proporção de MRSA entre a etiologia estafilocócica, o que sugere aquisição nosocomial ou foco gastrointestinal/geniturinário;

A clínica é menos exuberante em idosos, com menos febre, sopro novo e eventos embólicos;

A mortalidade nos idosos foi alta, o que sugere a contribuição da idade e das comorbidades, e possivelmente de diagnóstico tardio e não realização de cirurgia cardíaca.

Agradecimentos

A todos os colegas do INC que atuam nas enfermarias, unidades fechadas e centro cirúrgico por seu cuidado aos pacientes, e a nossos ecocardiografistas e radiologistas, e especialmente, a Francisca Pereira Ribeiro, do laboratório de Microbiologia, pelo suporte técnico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Lemos LHB, Lamas CC; Obtenção de dados: Lemos LHB, Silva LR, Golebiovski W, Garrido RQ, Barbosa

Tabela 2 – Aspectos da endocardite em idosos em uma revisão da literatura, 2000-2020

Autor	País	Nº do estudo	Período	Idade/sexo	Valvas acometidas	Microorganismos mais frequentes	Condições subjacentes	Complicações	% Cirurgia	Mortalidade
Durante-Mangoni, 2008 ⁴	Vários	2.759	2000-2005	1.056 idosos (65 anos ou mais); fem: (35,8%)	M (50%); Ao (41%); Tri (7%); dispositivos intracardíacos (10%); próteses (26%)	<i>S. aureus</i> (28,3%) (MRSA 35,8%); grupo <i>bovis</i> (8,3%); enterococos (16,5%); ECN (14%); estreptococos do grupo <i>viridans</i> (14,2%)	RM (63%); EA (28%); procedimento invasivo (56,2%); DM (22,9%); CA gentiunário (4,7%); GI (3,2%)	ICC (33,1%); AVE (14,6%); Embolia sistêmica (15,3%); Abscesso (14%); Bacteremia persistente (9,2%)	38,9%	24,9%
Remadi, 2009 ¹⁷	França	348	1991-2006	75 idosos (75 anos ou mais); masc: 47; fem: 28	M: 45,3%; Ao: 54,7%; M-Ao: 16%; El lado direito: 16%; prótese valvar (28%); marcapasso (26,7%)	Estreptococos (37,4%); estafilococos (36 %); ECN (27,8%) em pacientes operados	DM 2 (25,3%); DRC (17,3%); neoplasia (26,7%)	ICC (28%); embolia 18,7%; evento maior de SNC 9,3%; Hemorragia Intracerebral 1,3% Abscessos 18,7%	29,3%	Gerat: 16% Cirúrgica: 9%;
López, 2010 ¹⁹	Espanha	600	1996-2008	Q3 (64-72 anos): 152; Q4 (>72 anos): 148	Nosocomial: 33%-37%; Prótese: 47%-42%; prótese precoce: 36%-39%; M(nat): 51%-61%; M(mec): 54%-35%; Ao (nat): 49%-39%; Ao (mec): 35%-21%; Ao (bio): 12%-33%	ECN: 22%-18%; <i>S. aureus</i> : 14%-14%; MRSA: 18%-33%; enterococos: 12%-13%; grupo <i>viridans</i> : 12%-12%; grupo <i>bovis</i> : 5%-7%.	Reumáticos: 11%-8%; próteses 45- 48%; degeneração 12%-21%; DM: 28%- 29%; CA: 11%-13%; cateter IV: 6%-12%; C. cardíaca prévia: 14%- 12%	ICC: 59-64%; AVE: 18- 23% ; IRA: 40- 46%; Bacteremia Persistente: 32- 37%; Embolia: 24- 28%; Sepses: 14%- 16%; Abscesso perivalvar: 25- 26%.	54%-40%	Gerat: 37%-36%; C. Urg: 44%-39%; C. Ele: 28%-34% Trat. Med.: 40%-36%
Ramirez-Duque 2011 ¹²	Espanha	961	1984-2008	65 anos ou mais: 356; Masc: 63,3%	Nosocomial: 21,1%; valva nativa: 74,5%; prótese tardia: 13,2%; prótese precoce: 12,4%; Ao: 50%; M: 37%; M-Ao: 11,4%;	Grupo <i>viridans</i> : 16,9%; <i>S. aureus</i> : 17,4% MRSA 12,9%; ECN: 17,1%; enterococos: 16,3%; grupo <i>bovis</i> : 5,3%; BGN: 4,2%	80%.	AVE: 26,6%; Embolia: 29,2%; IRA: 39,6%; sepses 16,5%; Complicações Intracardíacas: 27,8%; ICC: 28,9%	36%	Gerat: 43,2%
Bassetti, 2014 ⁵	Itália	436	2004-2011	Grupo B (65-74 anos): 145; fem: 30%; grupo C (75 anos ou mais): 137; fem: 38,6%	Vegetação: 77,2%-78,1%	Enterococos: 11,7%-27%; estreptococos spp.: 33,1%-22,6%; <i>viridans</i> : 15,2%-7,3%; grupo <i>bovis</i> : 12,4%-11,2%; <i>S. aureus</i> : 14,5%-19,7%; ECN: 11%-13,1%	Doença valvar: 47,6%-40,2%; prótese: 40%-40,2%; ICC: 30,3%-47,7%; DRC: 22,1%-29,2%; DM2: 30,3%-23,4%; CA: 23,5%-25,6%; cardite reumática: 7,6%-2,9%	Embolia: 22,1%-13,9% Sinal neurológico focal: 11%-9,5% Abscesso: 15,9%-14,6%	37,9%-22,6%	Gerat: 19,3%-22,6%.

Continuação

Oliver, 2017 ⁸	França	454	2008-2013	G2 (65-80 anos): 173; Masc: 71,7%; G3 (acima de 80 anos): 51; Masc: 64,7%	Hosp.: 19,9%-23,5%; Pós-op...: 11%-11,8%; Valva nativa: 57,8%-58,8%; Ao G2: 42%; M G3: 43,1%; valva protética: 42,2%-41,2%; El aguda: 57,1%-68,8%; El > 3 meses: 14,3%-6,3%; principais portas de entrada (G3): TGI: 33,3%; TGU: 7,8%; pele (23,6%)	Enterococos: 15,6%-21,6%; Grupo <i>bovis</i> : 16,2% -17,7%; <i>viridans</i> : 17,9%-15,7%; ECN 9,3%-5,9%; MSSA: 12,7%-11,8%; MRSA: 2,9%- 2%	El prévia: 11%-11,8%; DM2: 19,1%-25,5%; HAS: 49,1%-58,8%; DAC: 17,8%-17%; AVE: 9,3%-7,8%; DRC: 14,5%-27,5%; CA: 24,3%-29,4%	Embolia em ATB: G3: 21,6%; IRA: G3:51%; Espondilite: 12,6%-23,5% Abscesso: 26,5%-29,4%	Intrahospitalar: 13,3%-15,7%; Em 1 ano: 19,7%-37,3%; Cirúrgica: G3: 6,3%	
Wu, 2019 ¹¹	China	405	2007-2016	G3 (65 anos ou mais): 59; masc: 69,5%	Nativa: 83,1%; mitral: 25,4%; Ao: 30,5%; valvas à D: 6,8%; próteses: 13,6%; marcapasso: 3,4%; comunitária: 79,7%; nosocomial: 10,2%	Estreptococos: 22%; <i>viridans</i> : 5,1%; estafilococos: 18,5%; <i>S. aureus</i> : 3,4%; ECN: 15,3%; enterococos: 1,7%	Reumáticos: 18,6%; cirurgia cardíaca prévia: 23,7%; degenerativa: 10,2%; DPOC: 3,4%; CA: 3,4%; HD: 6,8%; HAS: 42,4%; DM: 16,9%; Má higiene oral: 49,2%.	ICC: 62,7%; Embolia: 39%; IRA: 30,5%; AVE: 23,7%; Arritmia: 39% FA: 33,9%; Abscesso: 13,6%;	Indicação: 96,6% Cirurgia: 40,7% Intra-hospitalar: 20,3%	
Chun-Yu Lin, 2020 ²⁰	Taiwan	179	2005-2015	65 anos ou mais: 38; fem: 36,8%; média de idade: 74,2±6,4	Ao: 50% Troca por: Ao bio: 100%; Ao mec: 0%; M: 36,8 Troca por: M bio: 100%; M mec: 0%	Estreptococos: 28,9%; <i>Viridans</i> : 13,2%; Enterococos: 10,5%; <i>S. aureus</i> : 7,9%.	HAS: 13,2%; DM: 28,9%; DRC: 10,5%	VM: 23,7%; Inotrópicos: 10,5%; Embolia: 23,7%; IRA: 5,3%; FA: 13,2%; ICC: 18,4%; Abscesso: 2,6%	Todos os pacientes realizaram cirurgia, visto que o estudo avalia os pacientes submetidos à mesma	Intra-hospitalar: 26,3%

Fem: feminino; masc: masculino; M: mitral; Ao: aórtica; Tri: tricúspide; MRSA: *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*; ECN: estafilococos coagulase negativo; RM: revascularização miocárdica; EA: estenose aórtica; DM: diabetes melito; CA: câncer; GI: gastrintestinal; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AVE: acidente vascular encefálico; El: endocardite infecciosa; DRC: doença renal crônica; SNC: sistema nervoso central; (mec): mecânica; (nat): nativa; bio: biológica; IRA: injúria renal aguda; C. Urg: cirurgia eletiva; Trat. med.: tratamento medicamentoso; BGN: bacilos gram-negativos; P. val.: procedimento valvar; hosp.: hospitalar; pós-op.: pós-operatório; TGU: trato geniturnário; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronariana; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VM: ventilação mecânica; FA: fibrilação atrial.

GF, Lamas CC; Análise e interpretação dos dados: Lemos LHB, Correa MG, Lamas CC; Análise estatística: Correa MG; Obtenção de financiamento: Lamas CC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Weksler C, Garrido RQ, Barbosa GF, Lamas CC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

Dra. Cristiane Lamas recebeu auxílio à pesquisa pela Fundação Carlos Chagas de Amparo a Pesquisa do Rio de Janeiro (FAPERJ, JCNE), Luiz Henrique Braga Lemos bolsa de Iniciação Científica do Conselho Nacional de

Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq) e Leonardo Ribeiro da Silva bolsa de Iniciação Científica do Santander.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de trabalho de conclusão de graduação de Luiz Henrique Braga Lemos pela Unigranrio.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo 080/12.09.2005 e 171/2006. 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. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. Estatísticas Sociais. Projeção da população 2018: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047 [Internet]. Rio de Janeiro: Agência de Notícias IBGE; c2021 [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21837-projecao-da-populacao-2018-numero-de-habitantes-do-pais-deve-parar-de-crescer-em-2047>.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
3. Ursi MP, Durante-Mangoni E, Rajani R, Hancock J, Chambers JB, Prendergast B. Infective Endocarditis in the Elderly: Diagnostic and Treatment Options. *Drugs Aging*. 2019;36(2):115-24. doi: 10.1007/s40266-018-0614-7.
4. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al. Current Features of Infective Endocarditis in Elderly Patients: Results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095-103. doi: 10.1001/archinte.168.19.2095.
5. Bassetti M, Venturini S, Crapis M, Ansalini F, Orsi A, Della Mattia A, et al. Infective Endocarditis in Elderly: An Italian Prospective Multi-Center Observational Study. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):636-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.184.
6. Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, Salaun E, Hubert S, Casalta JP, et al. Infective Endocarditis in Octogenarians. *Heart*. 2017;103(20):1602-9. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310853.
7. Dhawan VK. Infective Endocarditis in Elderly Patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):806-12. doi: 10.1086/339045.
8. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Leconte T, Chirouze C, Iung B, et al. Prevalence of Staphylococcus Aureus in Infective Endocarditis: A 1-year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1230-9. doi: 10.1093/cid/cis199.
9. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. *PLoS One*. 2013;8(12):e82665. doi: 10.1371/journal.pone.0082665.
10. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique Aspects of Antimicrobial Use in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):997-1004. doi: 10.1086/428125.
11. Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. The Clinical Features and Prognosis of Infective Endocarditis in the Elderly from 2007 to 2016 in a Tertiary Hospital in China. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):937. doi: 10.1186/s12879-019-4546-6.
12. Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, et al. Surgical Treatment for Infective Endocarditis in Elderly Patients. *J Infect*. 2011;63(2):131-8. doi: 10.1016/j.jinf.2011.05.021.
13. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and their Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(3):458-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665.
14. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Fowleraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the Diagnosis and Antibiotic Treatment of Endocarditis in Adults: A Report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):269-89. doi: 10.1093/jac/dkr450.
15. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
16. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing Infective Endocarditis in the Elderly: New Issues for an Old Disease. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1199-206. doi: 10.2147/CIA.S101902.
17. Remadi JP, Nadji G, Goissen T, Zomvuana NA, Sorel C, Tribouilloy C. Infective Endocarditis in Elderly Patients: Clinical Characteristics and Outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(1):123-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.08.033.
18. Brasil. Secretaria Especial dos Direitos Humanos. Estatuto do Idoso: Lei Federal nº 10.741. Brasília, DF (Oct 1 2003).
19. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, et al. Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis: A 3-Center Experience. *Circulation*. 2010;121(7):892-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.877365.
20. Lin CY, Lu CH, Lee HA, See LC, Wu MY, Han Y, et al. Elderly Versus Non-Elderly Patients Undergoing Surgery for Left-Sided Native Valve Infective Endocarditis: A 10-year Institutional Experience. *Sci Rep*. 2020;10(1):2690. doi: 10.1038/s41598-020-59657-1.



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

Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021

Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia – 2021

Realização: Departamento de Aterosclerose (DA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Corrêa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Autores da Atualização: Maria Cristina de Oliveira Izar,¹ Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez,^{2,3} Adriana Bertolami,⁴ Raul Dias dos Santos Filho,⁵ Ana Maria Lottenberg,^{6,7} Marcelo Heitor Vieira Assad,⁸ José Francisco Kerr Saraiva,⁹ Ana Paula M. Chacra,² Tania L. R. Martinez,¹⁰ Luciana Ribeiro Bahia,¹¹ Francisco Antonio Helfenstein Fonseca,¹ Andre Arpad Faludi,⁴ Andrei C. Sposito,¹² Antônio Carlos Palandri Chagas,¹³ Cinthia Elim Jannes,² Cristiane Kovacs Amaral,⁴ Daniel Branco de Araújo,⁴ Dennys Esper Cintra,¹² Elaine dos Reis Coutinho,¹⁴ Fernando Cesena,¹⁵ Hermes Toros Xavier,¹⁶ Isabela Cardoso Pimentel Mota,⁴ Isabela de Carlos Back Giuliano,¹⁷ José Rocha Faria Neto,¹⁸ Juliana Tieko Kato,¹ Marcelo Chiara Bertolami,⁴ Marcio Hiroshi Miname,² Maria Helane Costa Gurgel Castelo,^{19,20,21} Maria Sílvia Ferrari Lavrador,⁶ Roberta Marcondes Machado,⁷ Patrícia Guedes de Souza,²² Renato Jorge Alves,²³ Valeria Arruda Machado,¹ Wilson Salgado Filho²

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),² São Paulo, SP – Brasil

Grupo Fleury,³ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein (FICSAE),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Laboratório de Lipídeos (LIM10),⁷ São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Sociedade Campineira de Educação e Instrução,⁹ Campinas, SP – Brasil

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo,¹⁰ São Paulo, SP – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),¹² Campinas, SP – Brasil

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC),¹³ São Paulo, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Campinas,¹⁴ Campinas, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE),¹⁵ São Paulo, SP – Brasil

Cardio-Point Serviços Médicos e Assessoria LTDA,¹⁶ Santos, SP – Brasil

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC),¹⁷ Florianópolis, SC – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,¹⁸ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Federal do Ceará (UFC),¹⁹ Fortaleza, CE – Brasil

Hospital do Coração de Messejana,²⁰ Fortaleza, CE – Brasil

Professora da Faculdade Unichristus,²¹ Fortaleza, CE – Brasil

Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA),²² Salvador, BA – Brasil

Santa Casa de Misericórdia da São Paulo,²³ São Paulo, SP – Brasil

Esta atualização deverá ser citada como: Izar MCO, Giraldez VZR, Bertolami A, Santos Filho RDS, Lottenberg AM, Assad MHV, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021; 117(4):782-844

Nota: Estas atualizações se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 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
Adriana Bertolami	Nada a ser declarado
Ana Maria Lottenberg	Nada a ser declarado
Ana Paula M. Chacra	Nada a ser declarado
Andre Arpad Faludi	Nada a ser declarado
Andrei C. Sposito	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: Aula médica.
Antônio Carlos Palandri Chagas	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: - Instituto de Vita: Membro do conselho científico; Novo Nordisk: Diabetes/obesidade; Pfizer/ Upjohn: Hipolipemiante.
Cinthia Elim Jannes	Nada a ser declarado
Cristiane Kovacs Amaral	Nada a ser declarado
Daniel Branco de Araújo	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/ Merk do Brasil: Diabetes; Novartis: Dislipidemia. 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: Dislipidemia.
Dennys Esper Cintra	Nada a ser declarado
Elaine dos Reis Coutinho	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis: Atividade não promocional.
Fernando Cesena	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: Dislipidemia; Abbott/ Novo Nordisk: Diabetes; Pfizer: Anticoagulação. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis; Novo Nordisk: Diabetes.

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca	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: Semaglutida; AstraZeneca: Rosuvastatina, Metoprolol, Candesartana; Libbs: Rosuvastatina, Ezetimiba; Sanofi. 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/ Novo Nordisk: Congresso virtual.
Hermes Toros Xavier	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: - Torrent do Brasil: Colesterol; Bayer: Aterotrombose. 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: - Torrent do Brasil: Colesterol.
Isabela Cardoso Pimentel Mota	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: - PTC Therapeutics: Doenças raras.
Isabela de Carlos Back Giuliano	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: - Genzyme do Brasil: Mipomersen.
José Francisco Kerr Saraiva	Nada a ser declarado
José Rocha Faria Neto	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Diabetes; Boehringer Ingelheim: Diabetes, Fibrilação atrial; Sanofi/ Medley: Dislipidemia; Novartis. 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/ Medley: Dislipidemia.
Juliana Tieko Kato	Nada a ser declarado
Luciana Ribeiro Bahia	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: Obesidade; AstraZeneca: Diabetes. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novo Nordisk: Obesidade.

Marcelo Chiara Bertolami	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott: Lipidil; Sanofi: Zinpass e Zinpass eze, Libbs: Plenance eze. 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: - Novo Nordisk: Ozempic; EMS: Hipolipemiantes; Aché: Trezate.
Marcelo Heitor Vieira Assad	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - AstraZeneca: Prevenção cardiovascular; Boehringer: Diabetes/anticoagulação; Novo Nordisk: Diabetes. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boehringer; Novo Nordisk: Diabetes
Marcio Hiroshi Miname	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: Repatha; Novo Nordisk: Ozempic; Libbs. 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: - Kowa: Pemafibrato. 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: - Novo Nordisk: Ozempic.
Maria Cristina de Oliveira Izar	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: Evolocumabe; Amryt: Lomitapide; Aché: Rosuvastatina, Ezetimiba; Libbs. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Novartis; PTC Bio; Amgen: Dislipidemia. C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - PTC Bio; Amgen: Dislipidemia.
Maria Helane Costa Gurgel Castelo	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: - PTC: Palestra e Advisory board sobre SQF; Amgen: Estudo clínico nos últimos 2 anos - Houser; 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: Estudo Houser; Novartis: Estudo Orion.

Maria Sílvia Ferrari Lavrador	Nada a ser declarado
Patrícia Guedes de Souza	Nada a ser declarado
Raul Dias dos Santos 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: - Abbott; Amgen: Dislipidemia; AstraZeneca: Diabetes; EMS; GETZ Pharma; Kowa; Merck; MSD; Novo Nordisk; Novartis; PTC; Pfizer; Hypera; 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: - Amgen, Sanofi; Esperion: Dislipidemia; Kowa.
Renato Jorge Alves	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen: Evolocumabe; PTC: Volanesorsen; Pfizer: Apixaban.
Roberta Marcondes Machado	Nada a ser declarado
Tania L. R. Martinez	Nada a ser declarado
Valeria Arruda Machado	Nada a ser declarado
Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez	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: Agonistas de receptor de GLP1; AstraZeneca: Dapagliflozina; Amgen: Inibidores de PCSK9. 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: - Novo Nordisk: Agonistas de receptor de GLP1.
Wilson Salgado Filho	Nada a ser declarado

Definição de graus de recomendação e níveis de evidência

Classes (graus) de recomendação:

Classe I – Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso de que o procedimento é seguro e útil/eficaz.

Classe II – Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento.

Classe IIA – Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova.

Classe IIB – Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor.

Classe III – Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Níveis de evidência:

Nível A – Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes, e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados.

Nível B – Dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).

Nível C – Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

Sumário

Introdução	790
1. História Natural da Hipercolesterolemia Familiar	790
1.1. Definição.....	790
1.2. Epidemiologia da Doença Aterosclerótica Cardiovascular.....	791
1.3. Aspectos Epidemiológicos da Hipercolesterolemia Familiar no Mundo e no Brasil.....	792
1.4. Impacto da Hipercolesterolemia Familiar na Doença Aterosclerótica Cardiovascular.....	792
2. Metabolismo Lipídico na Hipercolesterolemia Familiar	792
3. Diagnóstico Clínico da Hipercolesterolemia Familiar	793
3.1. Anamnese.....	793
3.2. Exame Físico.....	793
3.3. Rastreamento e Níveis Lipídicos.....	795
3.3.1. Rastreamento Universal.....	795
3.3.2. Rastreamento em Cascata.....	796
3.3.2.1. Rastreamento Genético em Cascata.....	796
3.3.2.2. Cascata Reversa.....	797
3.3.2.3. Diagnóstico Oportunístico.....	797
3.3.3. Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica.....	797
3.4. Recomendações.....	798
4. Teste Genético para Hipercolesterolemia Familiar	798
4.1. Receptor da LDL, Apo B, PCSK9 e Remoção da LDL Circulante.....	798
4.2. Herança Autossômica Dominante.....	798
4.3. Hipercolesterolemia Autossômica Recessiva.....	799
4.4. Outros Genes Candidatos.....	799
4.5. Variabilidade do Fenótipo na Hipercolesterolemia Familiar.....	799
4.6. Racional para Realização do Rastreamento em Cascata.....	799
4.7. Metodologias para Diagnóstico Genético.....	801
4.8. Recomendação.....	801
5. Estratificação de Risco Cardiovascular	802
5.1. Epidemiologia do Risco Cardiovascular na Hipercolesterolemia Familiar.....	802
5.1.1. Recomendações para Estratificação de Risco na HF.....	803
5.2. Papel dos Fatores de Risco na Hipercolesterolemia Familiar.....	803
5.2.1. Recomendação sobre o Papel dos Fatores de Risco na HF.....	803
5.3. Papel de Outros Fatores no Risco Cardiovascular da Hipercolesterolemia Familiar: Lipoproteína (a), Xantoma de Tendão de Aquiles, Proteína C Reativa.....	804
5.3.1. Recomendação.....	804
5.4. Estratificação de Risco Cardiovascular na Hipercolesterolemia Familiar: Uso dos Escores Clínicos para Estratificação de Risco.....	804
5.4.1. Recomendação.....	804
5.5. Escore de Cálculo Coronário.....	805
5.6. Angiotomografia de Coronárias.....	805
5.7. Espessura Íntima Média Carotídea.....	806
5.8. Pesquisa de Isquemia Miocárdica.....	806
5.9. Como Fazer a Estratificação de Risco Cardiovascular dos Pacientes com Hipercolesterolemia Familiar na Prática Clínica.....	806
5.9.1. Muito Alto Risco.....	807
5.9.2. Alto Risco.....	807
5.9.3. Risco Intermediário.....	807
6. Recomendações Nutricionais	807
6.1. Colesterol Alimentar.....	808
6.2. Ação dos Ácidos Graxos sobre a Colesterolemia.....	808
6.2.1. Saturados.....	808
6.2.2. Insaturados.....	809
6.2.3. Ácidos Graxos Ômega 3.....	809
6.2.4. Ácidos Graxos Trans.....	809
6.2.5. Fitosteróis.....	809
6.2.6. Fibras.....	810
6.2.7. Soja.....	810
6.2.8. Chocolate.....	810
6.2.9. Óleos Tropicais.....	811
6.2.9.1. Óleo de Coco.....	811
6.2.9.2. Óleo de Palma.....	811
6.2.10. Lácteos.....	811
6.2.11. Manteiga.....	811
6.3. Recomendações de Consumo Alimentar no Controle da Hipercolesterolemia Familiar	811
7. Tratamento Farmacológico da Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica	812
7.1. Metas Terapêuticas para o LDL-c.....	812
7.1.1. Metas Terapêuticas no Muito Alto Risco.....	812
7.1.2. Metas Terapêuticas no Alto Risco.....	812
7.1.3. Metas Terapêuticas no Risco Intermediário.....	812
7.2. Tratamento Farmacológico.....	813
7.2.1. Estatinas.....	813
7.2.2. Terapia Adjuvante às Estatinas.....	813
7.2.2.1. Ezetimiba.....	813
7.2.2.2. Inibidores de PCSK9.....	814
7.2.2.3. Colestiramina.....	814
8. Terapias Alternativas para Tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Bypass Ileal Parcial	814
8.1. Recomendação.....	815
8.2. Plasmáfere e LDL-aférese.....	815
8.3. LDL-aférese em Crianças Homozigóticas ou Heterozigóticas Compostas.....	815
8.4. LDL-aférese em Pacientes Adultos com HFHo ou HFHe Graves.....	816
8.5. Recomendação para a Indicação de LDL-aférese em Adultos com HFHo ou HFHe Graves e Crianças com HFHo.....	816
8.6. Transplante Hepático.....	816
9. Algoritmos de tratamento na Hipercolesterolemia Familiar em Adultos	816
10. Hipercolesterolemia Familiar na Criança	817
10.1. Triagem.....	817
10.2. Valores do Perfil Lipídico para a Suspeição da Hipercolesterolemia Familiar.....	818
10.3. Fatores Relacionados ao Aumento do Risco Cardiovascular.....	818
10.3.1. Triagem para o Diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar Além do Perfil Lipídico Laboratorial.....	818
10.4. Tratamento.....	819
10.4.1. Tratamento Não Farmacológico.....	823
10.4.1.1. Dieta.....	823
10.4.1.2. Atividade Física.....	824
10.4.2. Tratamento Farmacológico.....	824
10.4.2.1. Estatinas.....	824
10.4.2.2. Inibidores da Absorção do Colesterol.....	824
10.4.2.3. Sequestrantes dos Ácidos Biliares.....	825
10.4.2.4. Suplementos.....	825
10.4.3. Novos Tratamentos.....	825
10.4.4. Particularidades no Manejo da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica.....	825
10.5. Monitoramento do Tratamento.....	825
10.6. Aspectos Psicológicos.....	825
11. Tratamento da Hipercolesterolemia Familiar na Gravidez	826
11.1. Conclusões.....	827
11.2. Classificação dos Agentes Quanto a Possíveis Efeitos no Feto Segundo a FDA.....	827

12. Terapias Hipolipemiantes para as Formas Graves de Hipercolesterolemia Familiar	827
12.1. Anticorpos Monoclonais AntiPCSK9 na Hipercolesterolemia Familiar	827
12.2. Inibidor Microsomal da Proteína de Transferência de Triglicerídeos (Lomitapida)	829
12.3. Oligonucleotídeo Antissentido	830
12.3.1. Inibidores da Síntese de Apo B (Antissentido AntiApo B)	830
12.4. RNA Pequeno de Interferência (siRNA)	830
12.5. Anticorpo Monoclonal Anti-ANGPTL3	830
12.6. Ácido Bempedóico	831
13. Custo-efetividade do Rastreamento e Tratamento da Hipercolesterolemia Familiar	831
13.1. Introdução	831
13.2. Estudo de Custo da Doença	831
13.3. Análises Econômicas em Saúde	831
13.4. Custos da Hipercolesterolemia Familiar	831
13.5. Custo-efetividade do Rastreamento e Tratamento da Hipercolesterolemia Familiar	832
13.6. Considerações Finais	832
Referências	833

Introdução

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma causa genética comum de doença coronariana prematura, especialmente de infarto do miocárdio, devido à exposição ao longo da vida a concentrações elevadas de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). Caracteriza-se por ser uma forma grave de dislipidemia de base genética, em que aproximadamente 85% dos homens e 50% das mulheres podem ter um evento coronariano antes de completar os 65 anos de idade, se não tratados adequadamente.

A HF é considerada um problema de saúde pública, devido à sua alta prevalência (em torno de 1:200 a 1:300 indivíduos da população geral) e à sua associação com doença arterial coronariana (DAC) precoce, com redução da expectativa de vida observada em várias famílias. Além disso, cerca de 200.000 pessoas no mundo vão a óbito a cada ano por ataques cardíacos precoces devido à doença, os quais poderiam ser evitados com tratamentos apropriados. Se a HF não for tratada, homens e mulheres com a forma heterozigótica desenvolverão DAC antes dos 55 e 60 anos, respectivamente. Já os homozigotos comumente desenvolvem DAC muito cedo na vida e, se não tratados, podem morrer antes dos 20 anos de idade. No entanto, quando o diagnóstico é feito e o tratamento é instituído, pode-se modificar a história natural da doença aterosclerótica.

O diagnóstico precoce é fundamental, pois torna possível o início antecipado da medicação hipolipemiante e a mudança na história natural da doença, devendo ser guiado por diretrizes e podendo ser facilitado pelo uso de algoritmos. A identificação dos casos de maior gravidade e o cuidado integrado são estratégias para minimizar o impacto da HF na doença cardiovascular. A abordagem diagnóstica, as medidas nutricionais e o emprego de fármacos potentes, como o tratamento com estatinas de alta intensidade, a combinação de medicamentos e o uso de novos agentes hipolipemiantes, podem modificar a história natural da doença nesses indivíduos.

É importante também o reconhecimento da HF como condição genética autossômica dominante, pois o rastreamento em cascata de familiares de indivíduos afetados é imperativo, uma medida custo-efetiva e que propicia o reconhecimento precoce e a instituição de terapêutica que vise retardar ou impedir o aparecimento da doença aterosclerótica. Atenção especial a crianças e adolescentes, gestantes e HF grave são assuntos abordados nesta diretriz.

O Departamento de Aterosclerose e os maiores especialistas do país reuniram-se com o objetivo de transmitir as melhores informações disponíveis para melhoria da prática clínica no Brasil, de forma clara e objetiva, para a prevenção e o tratamento da doença aterosclerótica cardiovascular prematura e para tranquilizar famílias afetadas por essa condição.

Sinceramente,

Profa. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar, MD, PhD

1. História Natural da Hipercolesterolemia Familiar

1.1. Definição

A HF é uma doença genética do metabolismo das lipoproteínas, cujo modo de herança é autossômico codominante. Caracteriza-se por níveis muito elevados do LDL-c e pela presença de sinais clínicos específicos, como xantomas tendíneos, arco corneal e doença aterosclerótica cardiovascular (DASCV) antes dos 45 anos.^{1,2}

As primeiras observações sobre a doença foram feitas pelo patologista Harbitz em meados do século XVIII, quando relatou casos de morte súbita em portadores de xantomas. E em 1938, Müller³ descreveu a HF como uma entidade clínica e observou que a associação de hipercolesterolemia, xantomas e manifestações de DAC eram achados comuns em algumas famílias e herdados como um traço dominante. Cerca de 50 anos mais tarde, Brown e Goldstein,⁴⁻⁶ ao estudarem pacientes e culturas de células, elucidaram a complexa via da síntese endógena do colesterol e identificaram o defeito na internalização da lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês, *low density lipoprotein*) ligada ao seu receptor. Em 1983, esse gene foi clonado e mapeado no braço curto do cromossomo 19,⁷ sendo então denominado gene do receptor da LDL, ou gene *LDLR*, em 1989.⁸

A HF tinha uma prevalência “histórica” estimada de 1:500 indivíduos afetados na forma heterozigótica e de 1:1.000.000 na forma homozigótica.^{9,10} Khachadurian¹⁰ foi quem discriminou essas duas manifestações da HF. No entanto, estudos mais recentes sugerem que a prevalência da doença seja maior, 1:200 a 1:300 na HF heterozigótica (HFHe) e 1:160.000 a 1:300.000 na HF homozigótica (HFHo), com base em critérios clínicos e moleculares.^{11,12}

As concentrações plasmáticas de LDL-c nos indivíduos com HFHe são, em geral, duas a três vezes maiores do que em pessoas sem a doença, e os portadores da afecção apresentam maior probabilidade de desenvolver DASCV prematura na segunda ou terceira décadas de vida. Já aqueles com HFHo têm concentrações de LDL-c cerca de seis a oito vezes maiores e

desenvolvem DASCV muito cedo em sua vida, frequentemente morrendo até a idade de 20 anos, se não tratados.^{9,13}

O fenótipo clínico de HF é geralmente decorrente de defeitos no gene *LDLR*, que codifica o LDLR,^{5,10} sede de mais de 2.251 mutações descritas até o momento.¹⁴ Mutações pontuais, ou por substituição de uma única base (polimorfismo de nucleotídeo único [SNP, do inglês, *single nucleotide polymorphism*]), são responsáveis por mais de 84% das mutações, enquanto rearranjos maiores ocorrem em 16% de todas as mutações descritas no gene *LDLR*.

O fenótipo clínico da HF pode também ser secundário a defeitos no gene *APOB*, que codifica a apolipoproteína B-100 (Apo B-100)¹⁵ – quando defeituosa, apresenta menor afinidade pelo LDLR –, ou ainda quando existe catabolismo acelerado do LDLR devido a mutações com ganho de função no gene *proteína convertase subtilisina/kexina* tipo 9 (*PCSK9*), que codifica a proteína NARC-1,¹⁶ a qual participa do catabolismo do LDLR.

Na maioria dos casos, a HF é causada por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas na captação e no catabolismo do LDLR. Os genes *LDLR*, apolipoproteína-B (*APOB*) e *PCSK9* são considerados genes ligados ao desenvolvimento de HF, resultando na homeostase defeituosa das partículas de LDL e, consequentemente, na elevação das concentrações plasmáticas de LDL-c. Desse modo, frequentemente, pacientes com diagnóstico molecular de HF apresentam variantes patogênicas no gene *LDLR*,¹⁷ enquanto as mutações dos genes *APOB* e *PCSK9* respondem por menor percentual da HF na forma autossômica dominante (ADH).¹⁸ A HF autossômica recessiva (ARH), por outro lado, é uma forma rara e ocorre quando os indivíduos herdam mutações patogênicas em ambas as cópias do gene *low-density lipoprotein adaptor protein 1* (*LDLRAP1*), que codifica a proteína adaptadora do receptor de LDL.¹⁹ No entanto, sabe-se ainda que a HF pode ser decorrente de variantes patogênicas em genes não conhecidos, ou mesmo de vários genes, sendo conhecida como HF poligênica.²⁰

O fenótipo clínico é muito semelhante entre as formas mais comuns de HF; porém, os defeitos do gene *APOB* são mais comuns entre algumas populações europeias (1:300 a 1:700 na Europa Central), enquanto mutações do gene *PCSK9* não têm uma frequência estabelecida (em geral, ~1%). A HF apresenta penetração elevada;²⁰⁻²² assim, a maioria dos portadores de mutações causais para a doença apresentam o fenótipo clínico. Pelo seu modo de herança autossômico codominante, a metade dos descendentes em primeiro grau de um indivíduo afetado serão portadores do defeito genético e apresentarão níveis elevados de LDL-c desde o nascimento e ao longo de sua vida, sendo homens e mulheres igualmente afetados.^{9,22}

Os heterozigotos possuem metade dos receptores de LDL funcionantes, enquanto, nos homozigotos, por defeito no *LDLR*, ambos os receptores têm perda de função ou função nula.²³ A importância do diagnóstico genético reside no fato de que os critérios clínicos/laboratoriais muitas vezes não são conhecidos pelos pacientes, dificultando a confirmação diagnóstica.

De acordo com normatização recente,²³ a HF inclui múltiplos fenótipos, devido a diferentes etiologias moleculares e fatores genéticos adicionais. Os níveis de LDL-c, o número

de mutações e fatores adicionais protetores ou patogênicos determinam o risco de DAC; portanto, indivíduos sob risco pela história familiar, bem como aqueles com fenótipo de HF, devem ser genotipados. Os resultados desse teste podem fornecer três categorias de indivíduos:

1. Genótipo positivo, fenótipo negativo
2. Genótipo positivo, fenótipo positivo
3. Genótipo negativo, fenótipo positivo.

Em alguns casos, outras etiologias moleculares devem ser pesquisadas,²³ como mutações no gene *apo (a)*, *LIPA*, que codifica a lipase ácida lisossomal, além da forma poligênica. O risco de DAC é maior em portadores de mutações patogênicas, se comparado àqueles sem mutações para qualquer valor de LDL-c. Acima de 190 mg/dl, o risco de DAC chega a ser mais de 3 vezes maior para um mesmo nível de LDL-c nos portadores de mutações causais, comparado aos não portadores de mutações; isso provavelmente em função da exposição ao longo da vida a níveis muito elevados de LDL-c.²⁴

A HF é considerada um problema de saúde pública devido à elevada prevalência de doença coronariana precoce e à redução da expectativa de vida observada em várias famílias. Aproximadamente 85% dos homens e 50% das mulheres podem ter um evento coronariano antes de completarem os 65 anos de idade, se não tratados adequadamente. Estudos revelam que cerca de 200.000 pessoas no mundo vão a óbito a cada ano por ataques cardíacos precoces devido à HF, os quais poderiam ser evitados com tratamentos apropriados.²⁰

1.2. Epidemiologia da Doença Aterosclerótica Cardiovascular

A DASCV e suas complicações no Brasil e no mundo são um grave problema de saúde pública. Segundo dados fornecidos pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no país, com aproximadamente 27,65% do total de óbitos.²⁵ Analisando-se a mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório, as afecções isquêmicas do coração são responsáveis por 32% das mortes.²⁵ Dados publicados em 2016 por Ribeiro et al.²⁶ mostram que o sistema público financiou 940.323 hospitalizações para DCV em 2012. No período de 2008 a 2012, as taxas de internações por insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial foram reduzidas, enquanto aquelas motivadas por angioplastia e infarto agudo do miocárdio (IAM) aumentaram.²⁶

No mundo, dentre as dez principais causas de morte, estão as doenças isquêmicas do coração e o acidente vascular encefálico (AVE), que ocupam o primeiro e segundo lugares, respectivamente, e juntos são responsáveis por mais de 15,2 milhões de óbitos. Essas afecções permanecem líderes globais de morte nos últimos 15 anos.²⁷ Em estudo realizado nos Estados Unidos de 1989 a 1998, 51% das mulheres e 41% dos homens com morte súbita cardíaca faleceram antes do primeiro contato médico. As síndromes coronarianas agudas foram responsáveis por 27% dessas mortes.²⁸

A maioria dos óbitos por IAM ocorre nas primeiras horas de manifestação da doença, sendo 40 a 65% na primeira hora e aproximadamente 80% nas primeiras 24 horas.²⁹ Entre

os sobreviventes, 19% em média evoluem com insuficiência cardíaca, importante causa de internações e morbidade.^{30,31}

Embora conhecidos fatores de risco cardiovascular sejam responsáveis pela maioria dos casos de DASCV e suas complicações,³²⁻³⁶ existem condições clínicas que aumentam o risco e antecipam sua ocorrência, como a HF.³⁷⁻⁴⁰

1.3. Aspectos Epidemiológicos da Hipercolesterolemia Familiar no Mundo e no Brasil

A HF tem uma prevalência dita *histórica* de 1:500 na população geral.²² No entanto, atualmente, sabe-se que, com base nos dados do *Copenhagen General Population Study*, a prevalência estimada da doença é de 1:223 por critérios clínicos³⁷ e de 1:217 utilizando teste genético.³⁸ Um relato do governo da Dinamarca concluiu que, com uma prevalência de 1:200 a 250, apenas 11 a 13% dos portadores de HFHe seriam identificados (a falha no diagnóstico é particularmente importante nas crianças).

Na forma homozigótica, estimava-se sua prevalência em 1:1.000.000 de indivíduos; porém, hoje se sabe que ela pode acometer 1 em cada 300.000 pessoas, podendo ser maior (1:160.000) quando há um efeito “fundador”. Isso significa que a HFHo pode ser mais prevalente em algumas populações, como os sul-africanos (1:100.000), libaneses (1:170.000), franco-canadenses (1:270.000) e finlandeses, devido à presença de casamentos consanguíneos.^{13,14}

Assim, dada a estimativa do estudo dinamarquês, uma prevalência de HFHe de 1:220 se traduz em uma frequência alélica de 1:440, assumindo-se uma frequência de HFHo de 1:193.600 casos. Com base nessas estimativas, são preditos cerca de 28 casos de HFHo na Dinamarca; porém, na verdade, bem poucos são reconhecidos,^{38,39} e na maioria dos países, a entidade permanece não diagnosticada (menos de 1% no Brasil).¹⁴ Estima-se que no mundo todo existam mais de 34.000.000 indivíduos portadores de HF.^{9,14} No entanto, menos de 10% tem diagnóstico conhecido, e menos de 25% recebe tratamento hipolipemiante.³⁸ Assumindo-se a mesma prevalência no Brasil, o país deve ter cerca de 1.033 casos de HFHo.

Não existem dados objetivos sobre a prevalência da HF no Brasil. Com base nos dados clínicos e laboratoriais e na história familiar, obtidos a partir do estudo ELSA-Brasil, da população adulta das instituições participantes, e adotando-se os critérios da *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN), há uma estimativa de casos de HF de 1:263, o que corresponde a uma população afetada de 766.000 indivíduos no Brasil.⁴¹ Essa prevalência ainda varia com o gênero (0,38% em mulheres e 0,30% em homens), a raça (0,25% em brancos, 0,47% em etnia mista e 0,67% em negros) e com a idade (0,10% de 35 a 45 anos; 0,42% de 46 a 55 anos; 0,60% de 56 a 65 anos; e 0,26% de 66 a 75 anos).⁴¹ Recentemente, dados de meta-análise, demonstraram a prevalência global da HF na população geral de 1:311, sendo 18 vezes maior entre os indivíduos com doença cardiovascular aterosclerótica.⁴² Outra meta-análise evidenciou maior prevalência da HF naqueles com doença isquêmica do coração, doença cardíaca isquêmica prematura e hipercolesterolemia grave, em 10, 20 e 23 vezes, respectivamente.⁴³

1.4. Impacto da Hipercolesterolemia Familiar na Doença Aterosclerótica Cardiovascular

A HF é uma causa genética comum de doença coronariana prematura, especialmente de infarto do miocárdio (IAM) e angina *pectoris*, devido à exposição a concentrações elevadas de LDL-c ao longo da vida.^{44,45} Se não for tratada, homens e mulheres com HFHe e colesterol total de 310 a 580 mg/dl desenvolverão DAC antes dos 55 e 60 anos, respectivamente. Os homozigotos com colesterol total entre 460 a 1.160 mg/dl geralmente desenvolvem DAC muito cedo na vida e, se não tratados, podem morrer antes dos 20 anos de idade. No entanto, quando o diagnóstico é feito e o tratamento é instituído, pode-se modificar a história natural da doença aterosclerótica.⁴⁶

Embora não existam dados a respeito do risco de DASCV ou da taxa de tratamento hipolipemiante na HF, em uma grande amostra da população geral de Copenhague, na Dinamarca, a prevalência de DAC entre aqueles com diagnóstico provável ou certeza de HF (segundo a DLCN) foi de 33%,³⁷ dos quais apenas 48% recebiam estatinas. O risco de DAC aumentou em 13 vezes (IC 95%: 10 a 17 vezes) em indivíduos com HF provável ou com certeza que não recebiam estatinas. Dados semelhantes foram observados em outras coortes com HF.⁴⁷

Por outro lado, o aumento do risco de DASCV em portadores de HF recebendo estatinas é 10 vezes maior (IC 95%: 8 a 14 vezes), o que sugere que as doses de estatinas resultaram em tratamento hipolipemiante insuficiente, ou foram introduzidas tarde na vida, quando a aterosclerose já se desenvolvia de maneira grave. Outros estudos sugerem os mesmos dados sobre o tratamento.⁴⁸⁻⁵⁰

Na HF, o risco de DASCV prematura é muito elevado, e 5 a 10% dos eventos coronarianos ocorrem antes dos 50 anos.^{47,51} Sem tratamento, portadores de HF jovens apresentam um risco de morte 90 vezes maior.^{47,51} A doença é ainda responsável por número significativo de internações hospitalares e perda de produtividade, em função da alta incidência de DASCV.⁴⁷

Por isso, o diagnóstico precoce é fundamental, pois torna possível o início antecipado da medicação hipolipemiante e a mudança na história natural da doença, devendo ser guiado por diretrizes⁵²⁻⁵⁴ e podendo ser facilitado pelo uso de algoritmos.⁵⁵ Além disso, a identificação dos casos de maior gravidade^{56,57} e o cuidado integrado à HF⁵⁸ são estratégias para minimizar o impacto da HF na doença cardiovascular.

2. Metabolismo Lipídico na Hipercolesterolemia Familiar

A quantidade de colesterol circulante depende, por um lado, do balanço, principalmente, entre sua síntese hepática e sua absorção intestinal, e por outro, de sua excreção, especialmente pelas vias biliares. Quando ocorre desequilíbrio nesse processo, como ocorre na HF, o colesterol pode elevar-se significativamente e formar depósitos como xantomas e aterosclerose mais precoce.²² A entrada e a saída do colesterol corpóreo são reguladas por sistema de retroalimentação, em que o aumento da sua absorção na dieta determina diminuição da síntese hepática. Ao contrário das gorduras alimentares, que

são absorvidas pelo intestino quase completamente, o colesterol é absorvido de modo parcial, e quando sua quantidade na dieta aumenta, a absorção diminui proporcionalmente. No homem, a LDL transporta a maior parte do colesterol. As LDL são produto de metabolismo das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, do inglês, *very low density lipoprotein*), ricas em triglicerídeos, mas que, sobretudo como remanescentes (lipoproteína de densidade intermediária (IDL, do inglês, *intermediate-density lipoprotein*)), fornecem também colesterol para formação das placas. Além disso, ao serem deslipidadas em seu conteúdo de triglicerídeos, originam LDL menores e mais densas, consideradas muito aterogênicas. As LDL são removidas da circulação para o interior das células por receptores da membrana celular que reconhecem a Apo B-100, única proteína existente na LDL. Remanescentes e IDL são removidos também por esses receptores, mas de maneira bem mais rápida que a LDL. Isso acontece porque essas partículas, além da Apo B-100, têm Apo E na superfície, a qual apresenta afinidade bem maior pelos receptores do que a Apo B-100.

Na HF também ocorrem defeitos genéticos que afetam o receptor da LDL e que resultam em diminuição da endocitose da lipoproteína.⁵⁹ A existência da endocitose da LDL mediada por receptor e os defeitos que resultam em deficiência da função dos receptores e em hipercolesterolemia foram descritos por Brown e Goldstein na década de 1970. As várias centenas de polimorfismos no gene do receptor podem afetar tanto a estrutura do receptor que liga a Apo B-100 da LDL quanto outros domínios da proteína e até mesmo a recirculação dos receptores que normalmente são reciclados após a endocitose, voltando à membrana celular. Entretanto, apenas parte desses polimorfismos do receptor LDL se associam ao fenótipo da HF. Defeitos da Apo B e aqueles relacionados com ganho de função da PCSK9 que participa do catabolismo do receptor da LDL constituem aproximadamente 5%, e menos de 1% do fenótipo de HF.²

Outra possibilidade ainda muito mais rara é o defeito em homozigose da proteína adaptadora do receptor de LDL, uma vez que esse polimorfismo é recessivo. Entretanto, estima-se entre 5 e 30% os pacientes com fenótipo de HF em que não se encontra o gene causal, sugerindo uma origem a partir de genes não identificados ou pela combinação (poligênica). Assim, a HF resulta da incapacidade de remoção eficiente do colesterol das LDL, determinando sua elevação plasmática e depósitos nos vasos e tecidos.⁵⁹

A HF resulta geralmente da transmissão de gene de um dos pais, como herança monogênica autossômica dominante, determinando mais frequentemente sua forma heterozigótica, estimada em 1:200 a 1:250 na Europa e ao redor de 1:250 no Brasil. Entretanto, não é infrequente a concomitância de aumento da lipoproteína (a) (Lp[a]) ou ainda a concomitância de defeito no metabolismo de triglicerídeos, determinando gravidade ainda maior da dislipidemia.

A ocorrência de xantomas na infância ou adolescência, junto com níveis muito elevados de LDL-c (> 500 mg/dl), doença aterosclerótica prematura e estenose valvar aórtica, sugere a forma homozigótica da HF, de muito maior gravidade e dificuldade no tratamento.¹³ Nessa situação, a maioria dos indivíduos tem os pais com HFHe, geralmente por mutações no gene *LDLR*, mas que também podem ocorrer nos outros genes (*APOB* ou *PCSK9*). Pode haver ainda a combinação de

polimorfismos de diferentes genes (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9* ou *LDLRAP-1*). Na forma homozigótica também é frequente a concomitância de baixos níveis de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), possivelmente por remoção acelerada da Apo A-I ou defeito no efluxo de colesterol. Manifestações homozigóticas também devem ser suspeitadas por elevações menos marcantes de LDL-c (> 300 mg/dl) na ocorrência de xantomas antes dos 10 anos.¹³

3. Diagnóstico Clínico da Hipercolesterolemia Familiar

Os critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da HF são arbitrários e baseiam-se nos seguintes dados:

- Sinais clínicos de depósitos extravasculares de colesterol
- Taxas elevadas de LDL-c ou colesterol total no plasma
- História familiar de hipercolesterolemia e/ou doença aterosclerótica prematura
- Identificação de mutações e polimorfismos genéticos que favoreçam o desenvolvimento da HF.

Alguns critérios têm sido propostos na tentativa de uniformizar e formalizar o diagnóstico de HF, como os do *US Make Early Diagnosis Prevent Early Death Program (USA MEDPED)*,⁶⁰ os da *DLCN (Dutch MEDPED)*, ver Tabela 1,⁶¹ e os do *Simon Broome Register Group*.⁶² No Brasil é utilizado o *Dutch MEDPED*.

Essa diretriz recomenda a utilização de critérios simples para a suspeita diagnóstica de HF e para a decisão de se iniciar o tratamento (ver adiante). Um algoritmo com base no *Dutch MEDPED* pode ser empregado para melhor precisão diagnóstica, embora não esteja disponível até o momento validação para a população brasileira.

3.1. Anamnese

Dada a alta prevalência de HF na população geral e o seu grande impacto nas taxas de doença cardiovascular e mortalidade, toda anamnese deve incluir a pesquisa de histórico familiar de hipercolesterolemia, de uso de medicamentos hipolipemiantes e de doença aterosclerótica prematura, incluindo a idade de acometimento. A possibilidade de HF é sempre reforçada com história familiar de hipercolesterolemia e/ou doença aterosclerótica prematura.

3.2. Exame Físico

A pesquisa pelos sinais clínicos da HF (xantomas, xantelasmas e arco córneo) deve fazer parte do exame físico rotineiro e pode ser complementada por exames subsidiários, como o ultrassom de tendão, em casos selecionados. Tais sinais clínicos não são muito sensíveis, mas podem ser bastante específicos, ou seja, embora não haja necessidade deles para o diagnóstico da HF, quando identificados, sugerem fortemente essa etiologia.

Os xantomas tendinosos (Figura 1) são mais comumente observados no tendão de Aquiles e nos tendões extensores dos dedos, mas também podem ser encontrados nos tendões patelar e do tríceps. Eles devem ser pesquisados não só pela inspeção visual, mas também pela palpação. São praticamente patognomônicos de HF, mas ocorrem em menos de 50%

Atualização

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de HF heterozigótica com base nos critérios da *Dutch Lipid Clinic Network* (Dutch MEDPED)⁶¹

Parâmetro	Pontos
História familiar	
Parente de primeiro grau portador de doença vascular/coronariana prematura (homens com menos de 55, mulheres com menos de 60 anos) OU Parente adulto com colesterol total > 290 mg/dl*	1
Parente de primeiro grau portador de xantoma tendíneo e/ou arco corneano OU Parente de primeiro grau < 16 anos com colesterol > 260 mg/dl*	2
História clínica	
Paciente portador de doença coronariana prematura (homens com menos de 55, mulheres com menos de 60 anos)	2
Paciente portador de doença cerebral ou periférica prematura (homens com menos de 55, mulheres com menos de 60 anos)	1
Exame físico	
Xantoma tendíneo	6
Arco corneano < 45 anos	4
Níveis de LDL-c (mg/dl)	
≥ 330	8
250 a 329	5
190 a 249	3
155 a 189	1
Análise do DNA	
Presença de mutação funcional do gene do receptor de LDL, Apo B-100 ou PCSK9*	8
Diagnóstico de HF	
Certeza se	> 8
Provável se	6 a 8
Possível se	3 a 5

* Modificado de *Dutch Lipid Clinic Network*, adotando um critério do *Simon Broome Register Group*.⁶² LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; DNA: ácido desoxirribonucleico; HF: hipercolesterolemia familiar.



Figura 1 – Xantoma tendinoso em tendão calcâneo.

dos casos.⁶³ Podem ocorrer também xantomas planares intertriginosos, especialmente na HF homozigótica (Figura 2).

Os xantomas tuberosos amarelo-alaranjados (Figuras 3 e 4) e os xantelasma de pálpebras não são específicos de HF e devem ser valorizados quando encontrados em pacientes com idade em torno de 20 a 25 anos. A presença de arco córneo, parcial ou total, sugere HF quando observada antes dos 45 anos de idade (Figura 5). Portadores da forma homozigótica da HF podem apresentar também sopro sistólico ejetivo decorrente de estenose da valva aórtica e da região supra-aórtica.

3.3. Rastreamento e Níveis Lipídicos

A coleta de sangue para determinação das taxas de colesterol total e LDL-c visando rastrear a HF é de fundamental importância para o diagnóstico do maior número possível de casos e, consequentemente, para reduzir o impacto da doença sobre a morbimortalidade cardiovascular na população geral. Esse rastreamento pode ser realizado por meio de dois métodos: o chamado rastreamento universal e o rastreamento em cascata.^{23,52}

3.3.1. Rastreamento Universal

Todas as pessoas acima dos 10 anos de idade devem ser submetidas à análise do perfil lipídico.⁵² A obtenção dos lipídeos plasmáticos também deve ser considerada a partir dos 2 anos de idade nas seguintes situações:⁵²

Quando houver história familiar de doença aterosclerótica prematura (homens com menos de 55 anos ou mulheres com menos de 65 anos) e/ou dislipidemia.

Se a própria criança apresentar xantomas ou arco córneo, fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade) ou doença aterosclerótica.

A periodicidade recomendada para a determinação dos lipídeos plasmáticos é motivo de debate. Em geral, se o perfil lipídico for normal, mas existirem outros critérios de possível HF, como história familiar de doença aterosclerótica precoce ou

hipercolesterolemia significativa, o exame poderá ser repetido após um ano. Na ausência desses fatores, o exame pode ser repetido em até cinco anos. Alguns dados, como idade, presença de outros fatores de risco para aterosclerose, grau de controle dos fatores de risco, hábitos de vida e eventual uso de medicamentos que possam interferir no metabolismo lipídico, podem ser considerados para individualizar a periodicidade das dosagens lipídicas.

O diagnóstico positivo de HF deve sempre ser suspeitado em adultos (≥ 20 anos) com valores de LDL-c ≥ 190 mg/dl. Na população geral, a probabilidade de ter a doença é de aproximadamente 80% no caso de LDL-c ≥ 250 mg/dl em indivíduos com 30 anos ou mais, ou LDL-c ≥ 220 mg/dl em pessoas entre 20 e 29 anos, ou LDL-c ≥ 190 mg/dl nos que têm menos de 20 anos.⁶¹ O diagnóstico de HF é também mais provável em portadores de LDL-c ≥ 190 mg/dl cujas famílias são caracterizadas por distribuição bimodal do LDL-c, nas quais alguns membros apresentam taxas tipicamente baixas (LDL-c < 130 mg/dl), enquanto outros (os afetados por HF) exibem taxas tipicamente elevadas, ≥ 190 mg/dl.⁶²

Antes do diagnóstico de HF, no entanto, devem ser afastadas causas secundárias de hipercolesterolemia, incluindo hipotireoidismo e síndrome nefrótica. Deve-se ressaltar também que a presença de hipertrigliceridemia não exclui o diagnóstico de HF.

No Brasil, desde 2017 os laudos laboratoriais destacam valores de colesterol total ≥ 310 mg/dl em adultos e ≥ 230 mg/dl em crianças e adolescentes como sugestivos de HF.⁶⁴

Por fim, deve-se considerar que a determinação do perfil lipídico está sujeita a uma série de variações relacionadas tanto ao método e aos procedimentos utilizados como a fatores peculiares do indivíduo, como estilo de vida, uso de medicações e doenças associadas. Desse modo, a confirmação de alteração laboratorial com nova amostra, idealmente coletada com intervalo mínimo de uma semana após a primeira coleta, aumenta a precisão diagnóstica.

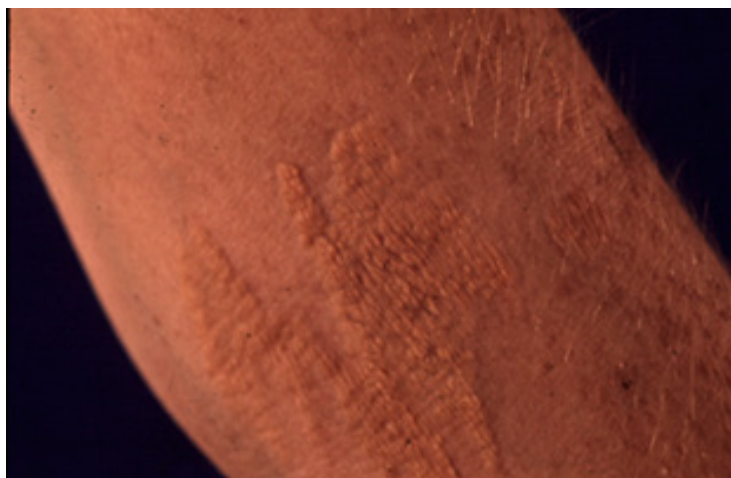


Figura 2 – Xantoma plano.



Figura 3 (A e B) – Xantomas tuberosos em joelhos.

3.3.2. Rastreamento em Cascata

O rastreamento em cascata envolve a determinação do perfil lipídico em todos os parentes de primeiro grau (pai, mãe e irmãos) dos pacientes diagnosticados com HF. As chances de identificação de outros portadores da doença a partir de um caso-índice são: 50% nos familiares de primeiro grau, 25% nos de segundo grau e 12,5% nos de terceiro grau.⁶³ À medida que novos casos vão sendo identificados, novos parentes vão sendo recomendados para o rastreamento. Essa medida é

considerada a que tem a melhor relação custo-eficácia para a identificação de portadores de HF.

3.3.2.1. Rastreamento Genético em Cascata

O rastreamento genético é custo-efetivo e pode ser realizado em todos os pacientes e familiares em primeiro grau das pessoas com diagnóstico de HF. O rastreamento em cascata mais custo-efetivo é o que utiliza informação



Figura 4 – Xantomas tuberosos em mãos.



Figura 5 – Arco córneo.

genética de indivíduos afetados nos quais uma mutação causadora da doença tenha sido identificada.⁶³

3.3.2.2. Cascata Reversa

Trata-se da investigação de familiares de primeiro, segundo e terceiro grau a partir de uma criança como caso-índice e, portanto, de maneira reversa. Muitas vezes, a criança com HF é a primeira a ser diagnosticada pelo pediatra, e seus pais desconhecem se são também portadores dessa condição. Portanto, é uma oportunidade de identificação e de tratamento de pai(s) afetados assintomáticos e que nunca utilizaram medicação.²³

3.3.2.3. Diagnóstico Oportunístico

É a situação em que o rastreamento do perfil lipídico se faz no momento da imunização. No Brasil, essa não é uma prática comum, mas seria uma oportunidade de diagnóstico precoce de crianças assintomáticas.^{23,59}

3.3.3. Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

Historicamente, a prevalência da HFHo é muito rara, estimada em 1:1.000.000 de indivíduos na população ao redor do mundo. Entretanto, atualmente, são registradas prevalências maiores do que as inferidas em uma população

geral, que variam de 1:160.000 a 1:300.000.^{13,52} Os critérios diagnósticos de HFHo são apresentados no Quadro 1.

3.4. Recomendações

Sinais clínicos de HF e história familiar de doença aterosclerótica precoce e/ou dislipidemia devem ser pesquisados em todos os indivíduos (recomendação classe I, nível de evidência C).

O perfil lipídico deve ser obtido em todos os indivíduos acima dos 10 anos de idade (recomendação classe I, nível de evidência C).

A determinação do perfil lipídico deve ser considerada a partir dos 2 anos de idade na presença de fatores de risco, sinais clínicos de HF ou doença aterosclerótica, bem como no caso de história familiar de doença aterosclerótica prematura e/ou de dislipidemia (recomendação classe I, nível de evidência C).

O perfil lipídico deve ser obtido em todos os parentes de primeiro grau dos indivíduos diagnosticados como portadores de HF (recomendação classe I, nível de evidência C).

4. Teste Genético para Hipercolesterolemia Familiar

A HF é uma doença autossômica codominante. É causada, principalmente, por alterações genéticas capazes de provocar perda de função no receptor da LDL, na APOB e, com menos frequência, quando ocorrem alterações que promovem ganho de função na proteína PCSK9, responsável pela degradação do receptor da LDL.

4.1. Receptor da LDL, Apo B, PCSK9 e Remoção da LDL Circulante

O receptor da LDL está localizado na superfície das células hepáticas e de outros órgãos, ligando-se à LDL via Apo B. Isso leva à sua captação, realizada por um mecanismo de internalização e endocitose do complexo LDL/Apo B/LDLR. Esse processo é mediado pela proteína adaptadora do LDLR tipo 1 (LDLRAP1) presente nas depressões revestidas com clatrina (*clathrin-coated pits*). Após internalização, a partícula de LDL e o LDLR separam-se no endossoma, e o LDLR pode sofrer degradação lisossomal facilitada pela PCSK9 ou ser transferido de volta à superfície da célula, sendo o colesterol liberado na célula para metabolismo ou eliminação. Alternativamente, o LDLR pode ser degradado via ligação da PCSK9 exógena ao LDLR na superfície celular, na qual é internalizada e processada

para degradação lisossomal.¹⁶ Quando os LDLR apresentam alguma alteração genética que modifique sua estrutura ou função, o nível de remoção de LDL do plasma diminui e, consequentemente, o nível plasmático de LDL-c aumenta em proporção inversa ao número de receptores funcionais presentes.⁶⁵

4.2. Herança Autossômica Dominante

Classicamente a HF é causada por variantes patogênicas nos genes *LDLR*, *APOB* e *PCSK9*. O gene que codifica o receptor de LDL (*LDLR*) compreende aproximadamente 45.000 pares de bases de DNA e localiza-se no cromossomo 19, sendo formado por 18 éxons e 17 íntrons. O LDLR é uma proteína composta de 839 aminoácidos, incluindo um peptídeo sinal de 21 aminoácidos com vários domínios funcionais.

A análise das mutações descritas no gene *LDLR* demonstra que não existem regiões principais em sua sequência (*hot spots*) para o aparecimento de alterações.^{66,67} Apesar disso, mutações no éxon 4, responsável pela ligação à LDL via Apo B, parecem estar correlacionadas a fenótipos mais graves da doença.⁶⁶⁻⁷⁰ De modo interessante, mutações “de novo” no gene *LDLR* parecem ser raras.⁷¹ A produção é finamente regulada por um mecanismo de retroalimentação sofisticado, que controla a transcrição do gene *LDLR* em resposta a variações no conteúdo intracelular de esteróis e da demanda celular de colesterol.⁷²

Existem cerca de 2.900 alterações genéticas associadas à HF,⁷³ e aproximadamente 85 a 90% ocorrem no gene *LDLR*. A HF é mais comumente atribuível a alterações no gene *LDLR* (incluindo missense, nonsense e inserções e deleções), resultando em LDLR com reduções funcionais (parcial a completa) em sua capacidade de remover a LDL da circulação. Dependendo do impacto da mutação sobre a proteína resultante, o indivíduo pode ser receptor-negativo, que expressa pouco ou nenhum LDLR, ou receptor-defeituoso, que expressa isoformas de LDLR com afinidade reduzida para LDL na superfície dos hepatócitos.^{70,74-77}

Em indivíduos heterozigotos, um alelo com alteração patogênica é herdado de um dos pais, e um alelo normal, do outro. Como dois alelos funcionais são necessários para manter o nível plasmático normal de LDL-c, a ausência de um funcional pode causar um aumento no nível de LDL para aproximadamente duas vezes o normal já na infância.⁷² Os indivíduos homozigotos herdam dois alelos com variantes patogênicas; consequentemente, os LDLR têm funcionalidade muito reduzida, e os pacientes são portadores de uma hipercolesterolemia muito grave (400 a 1.000 mg/dl).⁷²

Quadro 1 – Critérios diagnósticos na hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo)

1. Confirmação genética de dois alelos mutantes nos genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, ou no locus do gene *LDLRAP1* OU
2. LDL-c sem tratamento > 500 mg/dl ou LDL-c tratada > 300 mg/dl mais algum dos seguintes critérios:
xantomas cutâneos ou tendinosos antes dos 10 anos OU
valores de LDL-c elevados consistentes com HF heterozigótica em ambos os pais*

* Exceto no caso de hipercolesterolemia autossômica recessiva. HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade. Os valores de LDL-c são apenas indicativos de HF homozigótica, mas devem ser considerados valores menores para o diagnóstico de heterozigotos compostos ou duplos, na presença de outros critérios.

Existem cinco principais classes de alterações no gene *LDLR*.^{70,76}

- Classe I (mutações nulas): essas alterações afetam a região promotora ou a região codificante do gene, o que resulta na total ausência de síntese do LDLR ou na síntese de um receptor não funcional.
- Classe II: ocasionadas por defeitos no processamento pós-tradução ou falha no transporte do LDLR do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi, resultando em menor expressão na superfície celular.
- Classe III: a LDL não se liga corretamente ao LDLR na superfície da célula, graças a um defeito no domínio de ligação do substrato ou no domínio que apresenta homologia estrutural ao Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), presentes no LDLR.
- Classe IV: o LDLR liga-se normalmente à LDL, mas esta não é internalizada eficientemente pelo mecanismo de endocitose via depressões revestidas com clatrina (*clathrin-coated pits*).
- Classe V: o LDLR não é reciclado de volta para a superfície celular.

O gene *APOB* tem 42 kb, é formado por 29 éxons e 28 íntrons, e dá origem a duas isoformas de proteínas: uma pequena, denominada Apo B-48, e uma grande, chamada de Apo B-100. A primeira é produzida no intestino, sendo um componente dos quilomícrons e seus remanescentes; a segunda é produzida no fígado e é um componente de várias lipoproteínas, como VLDL, IDL, LDL e lipoproteína(a) [Lp(a)]. A hipercolesterolemia, devido à mutação no gene *APOB*, resulta em um fenótipo clínico de HF semelhante ao causado por mutações em outros genes, sendo referida classicamente como defeito familiar da *APOB* (FDB, do inglês, *familial defective Apo B*).¹⁵ Entretanto, é importante enfatizar que, atualmente, o FDB é considerado um dos tipos de HF, e sua distinção é feita apenas do ponto de vista acadêmico.

Em contraste com o gene *LDLR*, apenas 353 variantes estão descritas para o gene *APOB*,⁸⁰ e a maioria delas encontra-se no éxon 26.⁷⁸⁻⁸⁰ A mutação mais comum no gene *APOB* é a substituição Arg3500Gln, que causa o rompimento da estrutura da proteína. Essa variante corresponde a 5 a 10% dos casos de HF nas populações do norte da Europa, sendo, porém, rara em outras populações.^{79,80}

Outra possível condição que leva a um fenótipo da HF é o aumento da atividade de PCSK9, também chamada de HF3, na qual mutações com ganho de função levam a maior degradação do LDLR.^{16,80,81} Essa é a causa menos comum de HF, representando 1 a 3% dos casos de HF clinicamente diagnosticados.^{80,81} O gene *PCSK9* tem 25 kb, contém 12 éxons e dá origem a uma proteína de 692 aminoácidos.

4.3. Hipercolesterolemia Autossômica Recessiva

Além dos genes descritos anteriormente, tem-se considerado como uma das causas do fenótipo da HF as alterações da *LDLRAP1*. Diferentemente da HF clássica, esses distúrbios têm herança autossômica recessiva, sendo essa forma denominada hipercolesterolemia autossômica recessiva (ARH, do inglês, *autosomal recessive hypercholesterolemia*). Nela a expressão

reduzida da *LDLRAP1* dificulta a associação do LDLR nas depressões revestidas com clatrina da superfície celular,^{82,83} consequentemente reduzindo ou impedindo a internalização do complexo LDL/LDLR no hepatócito. O gene *LDLRAP1* tem 25 kb, é composto por nove éxons e dá origem a uma proteína de 308 aminoácidos. Apenas indivíduos com mutações no gene em homozigose ou heterozigose composta são afetados; os heterozigotos simples são considerados apenas portadores, pois geralmente não apresentam hipercolesterolemia. Entretanto, existem casos descritos na literatura de portadores com níveis de LDL-c mais altos que outros membros da família e que não apresentam nenhuma alteração.⁸⁴

4.4. Outros Genes Candidatos

Além dos genes apresentados, outros candidatos a serem causadores de HF são: *APOE*, *IDOL* (*MYLIP*), *HCHOLA4*, *STAP1* e *LIPA*.⁸⁵

Formas raras de ARH (também denominadas fenocópias da HF) incluem sitosterolemia ou fitosterolemia, em razão de mutações em dois genes adjacentes e com orientações opostas (*ABCG5* e *ABCG8*), que codificam proteínas transportadoras da família ABC (*ATP-binding cassette*), denominadas esterolina-1 e esterolina-2.⁸⁶ Elas estão envolvidas na eliminação de esteróis de plantas, que não podem ser utilizados pelas células humanas, e na deficiência de colesterol 7-alfa hidroxilase (*CYP7A1*), que é a enzima da primeira etapa na síntese de ácidos biliares, resultando em colesterol intra-hepático e aumentado e expressão reduzida de LDLR na superfície do hepatócito. A deficiência de *CYP7A1* é a menos comum das condições autossômicas recessivas que podem causar graves hipercolesterolemias.⁸⁷

4.5. Variabilidade do Fenótipo na Hipercolesterolemia Familiar

Estudos atuais mostram que a HF engloba um espectro de fenótipos clínicos com base, em parte, na gama de variantes patogênicas. Assim, indivíduos com mais de uma alteração no mesmo gene e em alelos diferentes (heterozigotos compostos em trans, geralmente do *LDLR*) podem ter um fenótipo similar ao de um homozigoto verdadeiro (mesma variante em dois alelos).^{23,88} A Tabela 2 mostra a variabilidade da distribuição dos valores pré-tratamento de LDL-c para vários genótipos de HF.²³

É importante ressaltar que já foram descritos níveis normais de LDL-c em indivíduos com alterações patogênicas em famílias portadoras de HF, e nem sempre é identificada alteração patogênica em pessoas com fenótipo da doença. Desse modo, a presença de um fenótipo compatível com HF sem identificação de alteração patogênica nos clássicos genes *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* pode estar ligada à herança poligênica. Talmud et al.⁸⁹ descreveram conjuntos de 12 polimorfismos em diferentes genes em indivíduos hipercolesterolêmicos em que não foi encontrada uma alteração causal.⁸⁹ Segundo os autores, a herança poligênica explicaria até 88% dos casos de hipercolesterolemia em geral e cerca de 20% daqueles com fenótipo de HF na ausência de causas monogênicas clássicas.⁹⁰

4.6. Racional para Realização do Rastreamento em Cascata

Na HF, o rastreamento genético em cascata vem sendo utilizado como ferramenta para a identificação de novos indivíduos afetados. As alterações patogênicas

Tabela 2 – Variabilidade no fenótipo da hipercolesterolemia familiar por ordem decrescente de concentrações de LDL-c

Valores de LDL-c	Genótipos possíveis
400 a 1.000 mg/dl	Variantes patogênicas em homozigose
	Homozigoto <i>LDLR</i> “nulo”
	Verdadeiro homozigoto <i>LDLR</i>
	Heterozigoto composto <i>LDLR</i>
130 a 450 mg/dl	Variantes patogênicas em heterozigose
	<i>LDLR</i> “nulo”
	<i>LDLR</i> defeituoso
	Ganho de função da <i>PCSK9</i>
	APOB
130 a 200 mg/dl	Formas poligênicas (múltiplos SNP que elevam o LDL-c)
	Lipoproteína (a) elevada
	Hipercolesterolemia comum

Adaptada de Sturm et al.²³ LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; *LDLR*: receptor da LDL; *PCSK9*: proproteína convertase subutilisina/kexina tipo 9; APOB: apolipoproteína B; SNP: polimorfismo de nucleotídeo único.

correlacionadas à doença podem ser identificadas em 30 a 80% dos pacientes, dependendo dos critérios de inclusão e da sensibilidade dos métodos utilizados para o rastreamento.^{91,92} A técnica nada mais é do que o sequenciamento das alterações em parentes de primeiro grau de indivíduos identificados com HF.⁹³ Em rodadas de rastreamento, os parentes de primeiro grau identificados com a afecção passam a ser os casos-índices, e seus respectivos parentes começam a ser rastreados (Figura 6).

A cascata genética é a estratégia mais custo-efetiva para a identificação de indivíduos portadores de HF.⁹³⁻⁹⁵ Marks et al.⁹³ analisaram essa custo-efetividade, e foi determinado que o custo incremental por ano de vida adquirido era de £ 3.300 por vida ao ano. O programa foi o mais custo-efetivo na Dinamarca, e o custo por vida ao ano foi de US\$ 8.700,00, demonstrando uma estimativa de custos menor que o gasto com prevenção secundária em indivíduos não portadores de HF.⁹⁶

Estudos mostram que pouquíssimos indivíduos com HF são diagnosticados. Em geral, estima-se que aproximadamente 20% dos pacientes com a doença recebem diagnóstico, e menos de 10% têm tratamento adequado.¹⁰ Assim, o rastreamento em cascata aumenta o número de diagnósticos e diminui a idade com que o indivíduo é diagnosticado, oferecendo-lhe maior chance de tratamento precoce e diminuição do risco cardiovascular global.

O teste genético geralmente não é necessário para diagnóstico ou tratamento clínico de um caso-índice, mas pode ser útil quando o diagnóstico é incerto e para a identificação de familiares de um indivíduo afetado. O método de rastreamento em cascata tem sido utilizado por vários países, como Espanha,⁹⁶ Inglaterra, Holanda,⁹⁷ Portugal⁹⁸ e, mais recentemente, no Brasil,⁹⁹ como ferramenta bastante custo-efetiva na identificação de novos portadores de HF.

Em publicação realizada em um consórcio de estudos genéticos,²⁴ a presença de uma variante patogênica causadora

da HF foi encontrada em 2% dos casos graves (LDL-c > 190 mg/dl encontrado em cerca de 7% da população). Indivíduos com a variante monogênica causadora da HF tinham um risco 22 vezes maior de eventos cardiovasculares do que os normolipídêmicos sem alterações genéticas e 4 vezes maior do que os hipercolesterolêmicos sem alterações.²⁴ Essa elevação foi atribuída principalmente à exposição dos portadores de HF a colesterol alto desde o nascimento, diferentemente da hipercolesterolemia poligênica, que pode manifestar-se mais tardiamente. Esses dados sugerem fortemente que a presença de variante genética patogênica causadora da HF tem implicação prognóstica.

Além disso, a identificação de uma alteração causal pode fornecer uma motivação adicional para alguns pacientes iniciarem o tratamento adequado, e o teste genético é padrão-ouro para o diagnóstico de certeza de HF. Pode ser particularmente útil nos casos de familiares com diagnóstico clínico equivocado ou apenas com nível de LDL-c sugestivo da doença. Testes genéticos também podem ser importantes para a identificação de uma alteração causal em famílias recém-identificadas ou com forte suspeita de HF. Ademais, quando encontrada a alteração, o teste fornece uma resposta simples e definitiva para o diagnóstico da HF, tornando-se ferramenta incontestável para a doença como traço familiar.²³

No entanto, os testes genéticos têm limitações. Entre os pacientes hipercolesterolêmicos com diagnóstico de possível HF, a taxa de identificação de uma alteração causal por meio do teste genético é de 50% ou menos, enquanto, em pacientes com HF definitiva segundo critérios clínicos, a taxa de identificação da mutação pode ser tão alta quanto 86%.^{23,100} Desse modo, é importante ressaltar que um teste genético negativo não exclui a HF. Além disso, indivíduos com LDL-c elevado permanecem em alto risco cardiovascular e devem ser tratados de acordo com diretrizes aceitas, independentemente dos resultados dos testes genéticos.



Quadro 2 – Benefícios e limitações do teste genético em cascata.²³

Benefícios

1. Fornece diagnóstico definitivo para a HF.
2. Fornece informações prognósticas e a capacidade de realizar estratificação de risco refinado, porque a detecção de uma variante patogênica indica maior risco cardiovascular.
3. Resultados de testes genéticos positivos mostraram aumentar a iniciação da terapia hipolipemiante, a adesão à terapia e as reduções nos níveis de LDL-c.
4. A detecção precoce oferece a oportunidade para modificações mais precoces no tratamento e no estilo de vida.
5. Quando o teste genético no probando é positivo, leva a testes genéticos em cascata em membros da família em risco com alta sensibilidade e especificidade.
6. Pode excluir HF nos membros da família em risco que não herdaram a(s) variante(s) patogênica(s).
7. O teste genético proporciona discriminação a nível molecular entre indivíduos com HFHe, HFHe composta, HF de duplo heterozigoto, HFHo, HF autossômica recessiva e os sujeitos sem uma variante patogênica identificável, mas com o fenótipo de HF. Os riscos de recorrência para parentes e as implicações para o planejamento familiar diferem entre esses cenários.
8. O teste genético possibilita a identificação potencial de “fenocópias” de HF que podem requerer terapias específicas e ter padrões de herança diferentes dos da HF.
9. Pode fornecer motivação adicional para os indivíduos terem maior aderência aos medicamentos prescritos.
10. Fornece uma explicação para o fracasso da dieta e exercício de controle para controlar níveis elevados de lipídios.
11. Fornece uma explicação útil para a história familiar de doença cardíaca prematura e níveis de LDL-c difíceis de tratar.

Limitações

1. O teste genético para a HF não é completamente sensível ou específico.
2. Nem todos os pacientes com diagnóstico clínico de HF terão variante(s) patogênica(s) identificável(s).
3. Alguns pacientes terão uma variante de significância incerta (VUS, do inglês, *variant of uncertain significance*) identificada, que pode ser reclassificada como patogênica ou benigna ao longo do tempo, à medida que mais informações são obtidas.

Custo

1. Indivíduos podem querer passar por testes genéticos, mas o custo deles pode ser um fator limitante.

Adaptado de Sturm et al.²³

HF: hipercolesterolemia familiar; HFHe: HF heterozigótica; HFHo: HF homozigótica; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

grau testados para hipercolesterolemia. Caso o resultado seja positivo, deverá ser realizada uma triagem em cascata em outros familiares (de segundo e terceiro graus). Grau de recomendação: I, nível de evidência: A.

2) Triagem genética: O teste genético deverá ser oferecido para o caso-índice; se positivo, deverá ser realizado em seus familiares de primeiro grau. Caso o resultado seja positivo, deverá ser realizada uma triagem em cascata em outros familiares (de segundo e terceiro graus). Grau de recomendação: II, nível de evidência: A.

5. Estratificação de Risco Cardiovascular

5.1. Epidemiologia do Risco Cardiovascular na Hipercolesterolemia Familiar

A associação entre HFHe e DAC está bem estabelecida.^{51,105} isso porque, na ausência de terapia hipolipemiante, existe um risco cumulativo de doença coronariana fatal e não fatal de aproximadamente 50% em homens e 33% em mulheres até 60 anos.⁵¹ No estudo do *Simon Broome Register Group*, realizado no período de 1980 até 1995, apesar do tratamento, constatou-se aumento do risco relativo de evento coronariano fatal

de 125 vezes entre mulheres com HF e de 20 a 39 anos (mortalidade anual de 0,17%) em relação à população geral da Inglaterra e do País de Gales. Em homens com HF e idade entre 20 e 39 anos, o risco relativo aumentou em 48 vezes (mortalidade anual de 0,46%).⁴

Estudos mais recentes corroboram o risco aumentado de DAC entre indivíduos com HF (LDL-c $\geq$ 190 mg/dl), seja de causa monogênica ou poligênica. No estudo de Khera et al.,²⁴ observou-se risco aumentado de eventos cardiovasculares entre indivíduos com LDL-c $\geq$ 190 mg/dl, mesmo na ausência de mutação para HF identificada, em relação àqueles com colesterol normal.²⁴ De 1.386 pessoas com LDL-c $\geq$ 190 mg/dl (6,7% do total), apenas 24 (1,7%) tinham mutação detectada. Aquelas com LDL-c $\geq$ 190 mg/dl e sem mutação apresentaram seis vezes mais risco de DAC em relação ao grupo-controle (LDL-c < 130 mg/dl e sem mutação), enquanto as com LDL-c $\geq$ 190 mg/dl e com mutação demonstraram 22 vezes mais risco.²⁴

Em outro estudo recente, entre pacientes com HF de diagnóstico clínico, a presença de uma causa monogênica da doença se mostrou associada a risco cardiovascular significativamente aumentado (HR ajustado 1,96; IC 95% 1,24 a 3,12; p = 0,004), enquanto o risco cardiovascular em pacientes com hipercolesterolemia poligênica não foi

diferente em comparação àqueles sem causa genética identificada. No entanto, a presença de escore poligênico em indivíduos com HF monogênica aumentou ainda mais o seu risco cardiovascular (HR ajustado 3,06; IC 95% 1,56 a 5,99; $p = 0,001$).¹⁰⁶

A despeito do risco aumentado de DAC nos pacientes com HF, o tratamento com estatina associa-se a significativa redução do risco de eventos cardiovasculares. O estudo de Versmissen et al.⁴⁶ mostrou que indivíduos tratados com a substância apresentaram uma redução de 76% (HR 0,24; IC 95% 0,18 a 0,30; $p < 0,001$) no risco de eventos coronarianos em relação aos “não tratados” (com atraso no início do tratamento). No entanto, apesar da importante queda nas chances de eventos cardiovasculares com terapia hipolipemiante, pesquisas recentes evidenciam risco residual de eventos nesses pacientes. Em estudo com 821 pacientes com HF (mediana de idade 47,4; 35,3 a 58,3) em uso de terapia hipolipemiante por período de 9,5 anos (5,1 a 14,2), 102 pacientes (12%) apresentaram DCV. Os pacientes mais propensos tinham histórico de evento cardiovascular prévio, história familiar prematura de DCV, hipertensão, maior LDL-c e menor HDL-c sob tratamento, além de serem mais tabagistas em relação a indivíduos sem evento cardiovascular.¹⁰⁷

O registro CASCADE FH avaliou desfechos cardiovasculares de pacientes com HF nos EUA. Em uma coorte de 1.900 indivíduos com idade média de 56 ± 15 anos, seguimento médio de 20 ± 11 anos e prevalência de DCV aterosclerótica prévia de 37%, apenas 48% alcançaram LDL-c < 100 mg/dL e 22% alcançaram LDL-c < 70 mg/dL, apesar do uso de terapia hipolipemiante em 92,8%. Um total de 107 eventos ateroscleróticos ocorreram em 69 (3,6%) do total de pacientes durante o seguimento, correspondendo a uma incidência anual de eventos de 2,2/100 pacientes-ano.¹⁰⁸ Desse modo, portadores de HF apresentam risco aumentado de eventos ateroscleróticos mesmo sob tratamento hipolipemiante. Esse risco é variável, a depender do controle do LDL-c e da presença de diversos outros fatores, sugerindo a importância da estratificação desses pacientes.

5.1.1. Recomendações para Estratificação de Risco na HF

O risco cardiovascular na HF é maior. No entanto, embora aumentado, ele é variável de acordo com a presença de fatores de risco. Portanto, recomenda-se a estratificação de risco nesses pacientes (recomendação classe I, nível de evidência B).

5.2. Papel dos Fatores de Risco na Hipercolesterolemia Familiar

Os fatores de risco clássicos para DAC na HF são de grande importância na estratificação dessa população. Por exemplo, assim como na população geral, o risco cardiovascular entre pacientes com HF é maior em homens do que em mulheres, como demonstrado em diferentes pesquisas. O estudo de coorte holandês de Jansen et al.¹⁰⁹ observou que o risco de um evento cardiovascular foi quase

três vezes maior em homens em comparação às mulheres (RR 2,82, IC 95% 2,37 a 3,36).¹⁰⁹ Uma meta-análise recente que incluiu 27 estudos e 41.831 participantes quantificou a associação entre vários fatores de risco e DCV em indivíduos com HF. Nela, o risco para homens com DCV foi de cerca de 2 vezes maior (OR: 1,95; CI 95% 1,68 a 2,23).¹¹⁰ Nessa meta-análise e em outros estudos, o tabagismo também apresenta forte associação com o desenvolvimento de DAC em pacientes com HF, com risco em torno de 1,7 a 1,8 vezes maior.¹⁰⁹⁻¹¹¹

O diabetes melito é um importante fator de risco cardiovascular na população geral. Em meta-análise do *Emerging Risk Factors Collaboration*, com 102 estudos prospectivos, a doença foi associada a um aumento duas vezes maior de DCV, independentemente de outros fatores de risco.¹¹² Como esperado, o diabetes em indivíduos com HF também está ligado a risco aumentado em comparação a pacientes com HF sem a doença. A meta-análise de Akioyamen et al.¹¹⁰ encontrou uma relação duas vezes maior entre diabetes e DCV nesses pacientes (OR: 1,95; IC 95% 1,33 a 2,57), assim como a hipertensão arterial (OR: 2,11; IC 95% 1,64 a 2,58). O tabagismo, a hipertensão e o diabetes foram responsáveis por mais de um quarto do risco cardiovascular em indivíduos com HF nesse estudo.¹¹⁰

Além de fatores de risco tradicionais, outros também aumentam o risco de eventos em indivíduos com HF, como os antecedentes familiares de DCV, que se mostraram associados a maior risco de DCV em indivíduos com HF. Na meta-análise de Akioyamen et al.,¹¹⁰ o risco foi quase duas vezes maior entre indivíduos com história familiar de DCV (OR: 1,83; IC 95% 1,58 a 2,07).

Alguns estudos prévios falharam em demonstrar a associação entre LDL-c e DCV em HF, apesar de o LDL-c elevado ser a principal característica dessa condição. Contudo, existem várias explicações para isso. Por exemplo, a comparação entre indivíduos com LDL-c alto e aqueles com LDL-c similarmente elevado pode não ter eficácia para mostrar efeitos das diferenças de LDL-c, em especial quando a comparação envolve pequeno número de participantes. Além disso, pacientes com LDL-c mais elevado são, em geral, tratados mais agressivamente, introduzindo um fator de confusão nas análises. No entanto, na meta-análise recente de Akioyamen et al.,¹¹⁰ análises de metarregressão demonstraram que níveis mais altos de colesterol total e LDL-c não tratados estavam associados a maior risco de DCV, com aumento de 51% para cada aumento de 1 mmol/L de colesterol. Além disso, níveis baixos de HDL-c (< 1 mmol/L) também estiveram relacionados a risco cardiovascular aumentado em indivíduos com HF, ao contrário dos triglicerídeos séricos e das apolipoproteínas A-I e B.

5.2.1. Recomendação sobre o Papel dos Fatores de Risco na HF

Vários fatores apresentam importante papel no risco cardiovascular de pacientes com HF e devem ser pesquisados ativamente nessa população (recomendação classe I, nível de evidência A).

5.3. Papel de Outros Fatores no Risco Cardiovascular da Hipercolesterolemia Familiar: Lipoproteína (a), Xantoma de Tendão de Aquiles, Proteína C Reativa

A lipoproteína (a), ou Lp(a), consiste em uma lipoproteína composta por partícula semelhante a LDL, cuja Apo B se encontra covalentemente ligada a uma apolipoproteína (a).

De acordo com evidência acumulada ao longo de vários anos, a Lp(a) elevada é considerada um fator de risco cardiovascular independente na população geral, inclusive com implicação causal.¹¹²⁻¹¹⁴ Em indivíduos com HF, a condição também consiste em fator de risco adicional, observação de grande relevância nesse grupo, considerando-se o potencial para níveis elevados de Lp(a) nessa população.

5.3.1. Recomendação

A dosagem de Lp(a) deve ser considerada em indivíduos com HF (recomendação classe IIa, nível de evidência B).

O xantoma de tendão de Aquiles é um sinal peculiar da FH e faz parte dos seus critérios diagnósticos. Cerca de 30 a 50% dos indivíduos com HFHe e diagnóstico genético apresentam xantoma tendinoso. Estudo de Civeira et al.¹¹⁵ mostrou que pessoas com HF e portadores de xantomas apresentam maior prevalência de DCV prematura em comparação àquelas sem xantomas (36,7% versus 13,8%, $p = 0,001$).¹¹⁵ Na meta-análise de Oosterveer et al.,¹¹⁶ em indivíduos com HF geneticamente confirmada, observou-se um risco três vezes maior de DCV entre os portadores de xantoma tendinoso.¹¹⁶

Um estudo brasileiro mais recente também avaliou a associação de xantomas de tendão de Aquiles com a presença e carga de aterosclerose subclínica em indivíduos com HFHe. Nele, os indivíduos com xantomas (21%) apresentavam concentrações mais elevadas de LDL-c e Lp(a), assim como escore de cálcio mais elevado. Além disso, a associação de xantoma com escore de cálcio persistiu positiva e independente após ajustes para idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial, uso prévio de estatina, HDL-C, LDL-c e Lp(a).¹¹⁷

Apesar da associação positiva entre xantomas e DCV em estudos prévios, na recente meta-análise de Akioyamen et al.,¹¹⁰ os dados disponíveis não apontaram os xantomas de tendão como fatores de risco na HF.

Outras recomendações incluem:

1. O xantoma de tendão de Aquiles parece estar relacionado com risco cardiovascular mais alto na HF. Como sua pesquisa se baseia geralmente apenas no exame físico, deve ser estimulada (recomendação classe IIa, nível de evidência B).

2. A associação da proteína C reativa com doença cardiovascular na HF é pautada em estudos pequenos de sua associação com aterosclerose subclínica e com resultados controversos.^{118,119}

3. Não existe evidência para dosagem rotineira de PCR na HF (recomendação classe IIB, nível de evidência C).

5.4. Estratificação de Risco Cardiovascular na Hipercolesterolemia Familiar: Uso dos Escores Clínicos para Estratificação de Risco

A estratificação de risco habitual utilizando escores clínicos amplamente empregados, como o escore de Framingham, o de Framingham Global, o da AHA/ACC, entre outros, não foi elaborada para pacientes portadores de HF.²² De fato, um indivíduo com longa exposição a elevados níveis de colesterol ao longo do tempo (*"cholesterol years score"*) não pode ser abordado como eventual baixo risco cardiovascular ao se utilizar um desses escores tradicionais.

Portanto, estudos atuais sobre estratificação de risco na HF precisam considerar, se possível, um desenho prospectivo, o diagnóstico molecular e os efeitos atenuantes pelo uso prévio de estatina. Nessa perspectiva, Paquete et al.¹²⁰ estabeleceram o *escore de risco de Montreal* para portadores de HF, avaliando 670 indivíduos com diagnóstico molecular confirmado e submetidos a tratamento prévio com estatina.¹²⁰ Os fatores sexo masculino, idade, hipertensão e tabagismo foram associados de maneira independente com a incidência da DCV aterosclerótica. Mais recentemente, os autores validaram sua equação de risco em outra população de 718 portadores de diagnóstico molecular de HF com boa discriminação estatística;¹²¹ entretanto, esses estudos são ainda considerados limitados pelo seu desenho retrospectivo e pela incidência relativamente pequena de eventos.

Perez de Isla et al.,¹²² utilizando o registro prospectivo SAFEHEART (*Spanish Familial Hypercholesterolemia*), estabeleceram uma nova equação, acrescentando aos marcadores de risco definidos no escore de Montreal: presença de evento cardiovascular aterosclerótico, índice de massa corporal (IMC) elevado ($> 30 \text{ kg/m}^2$), concentração de LDL-c residual elevada (> 100 ou $> 160 \text{ mg/dl}$) e níveis de Lp(a) acima de 50 mg/dL .¹²² O uso desses parâmetros revelou associação independente com um primeiro evento cardiovascular aterosclerótico ou sua recorrência. De fato, o SAFEHEART escore mostrou um bom índice de discriminação (0,85 global e 0,81 na prevenção primária), com excelente calibração para as prevenções primárias e secundárias. Entretanto, ele foi limitado pela incidência relativamente baixa de eventos (5,6%), pela existência de um possível efeito confundidor, pelo uso prévio de estatina e por um período relativamente curto de seguimento. Finalmente, de modo semelhante ao escore de Montreal para HF, a equação do registro SAFEHEART se mostrou limitada pela falta de validação em outras populações com HF.¹²³

5.4.1. Recomendação

1. Uso do escore de Montreal para HF: recomendação classe IIb, nível de evidência B.

2. Uso do escore SAFEHEART: recomendação classe IIa, nível de evidência B.

3. Uso do escore de Framingham ou de outros escores clínicos na HF: recomendação classe III, nível de evidência B.

5.5. Escore de Cálcio Coronário

O escore de cálcio coronário (CAC) é uma forma de quantificar a carga total de placa aterosclerótica coronariana: quanto maior o escore de cálcio, maior a carga de placa que o indivíduo apresenta. A maneira mais difundida de avaliar o CAC é pelo método de Agatston, que corresponde à soma ponderada das lesões com densidade acima de 130 unidades Hounsfield (UH). Então, multiplica-se a área do cálcio por um fator relacionado à atenuação máxima da placa: fator 1 – se atenuação máxima < 200 UH; fator 2 – se atenuação máxima entre 200 e 300 UH; fator 3 – se atenuação máxima entre 300 e 400 UH; fator 4 – se atenuação máxima $\geq$ 400 UH.¹²⁴

Existem diversos estudos que demonstraram a associação de CAC elevado com evento coronariano.^{125,126} Uma meta-análise publicada em 2004 por Pletcher et al.¹²⁷ mostra uma relação linear entre a quantidade de CAC e o risco de eventos coronarianos. Aqueles com uma pontuação CAC > 400 unidades Agatston (UA) apresentavam risco mais alto de eventos cardiovasculares. Os estudos mais emblemáticos a respeito da associação de CAC com a predição de DAC são o MESA¹²⁵ e o Heinz Nixdorf Recall Study (HNR),¹²⁶ os quais mostraram que CAC é um marcador independente de morte e infarto do miocárdio. O escore não apenas adicionou poder discriminativo, mas também melhorou a reclassificação de risco para DAC comparado aos fatores de risco clássicos. No estudo MESA, uma avaliação prospectiva de 6.814 pacientes seguidos por uma média de 3,8 anos, as taxas de risco para um evento coronariano foram 7,73 para aqueles com pontuação CAC 101 a 300 UA e 9,67 para CAC $\geq$ 300 UA ($P < 0,001$) em comparação àqueles com CAC ausente.¹²⁵ Em contrapartida, CAC zero está associado a baixa taxa de eventos coronarianos mesmo em médio prazo (11 anos).¹²⁸

Não há estudos randomizados para tratamento do perfil lipídico guiado por CAC, mas existem estudos observacionais demonstrando que indivíduos portadores de CAC mais elevado apresentam maior benefício da terapêutica com estatinas.^{129,130} A Diretriz Brasileira de Dislipidemia de 2017 recomenda que indivíduos de prevenção primária com escore de cálcio elevado (> 100 UA) sejam considerados como de alto risco cardiovascular e tratados com metas lipídicas pertinentes para tal categoria de risco.⁵² A diretriz do American College of Cardiology/American Heart Association de 2018 dá um passo adiante e coloca a possibilidade de adiar tratamento com estatina em pacientes de prevenção primária, idade entre 40 e 75 anos, sem diabetes melito, com LDL-c entre 70 e 189 mg/dl e que apresentam CAC zero.⁵³

Os pacientes portadores de HF apresentam CAC mais elevado em comparação aos não HF pareados por sexo e idade.¹¹⁸ Os determinantes da calcificação coronariana na HF são os fatores de risco clássicos para aterosclerose. De fato, Martinez et al.¹¹⁸ demonstraram que a carga de exposição ao LDL-c correspondente ao LDL years score (LDL-c multiplicado pela idade), escore de Framingham e sexo masculino estavam associados ao CAC. Um estudo francês também mostrou associação de CAC com colesterol years score (colesterol total multiplicado pela idade).¹³¹

As diretrizes de tratamento da dislipidemia consideram os pacientes portadores de HF como pelo menos de alto

risco cardiovascular por apresentarem LDL-c elevado desde a infância.^{52,132} Desse modo, um questionamento que ficaria nesse contexto seria a utilidade do CAC na estratificação de risco da HF, em se tratando de uma população de alto risco cardiovascular. Uma subanálise do estudo MESA mostra associação de CAC com DCV mesmo no contexto de LDL-c elevado (LDL-c > 190 mg/dl). Os pacientes com CAC zero apresentaram baixa taxa de eventos cardiovasculares (risco em 10 anos: 3,7%, risco por ano: 0,4%) quando comparados aos portadores de CAC > 0 (risco em 10 anos: 20%; risco por ano: 2,0%). Os fatores associados a CAC zero foram: idade < 65 anos, sexo feminino e ausência de diabetes melito. A análise da associação de CAC com evento cardiovascular foi feita em uma coorte brasileira de indivíduos portadores de HF com diagnóstico molecular comprovado e em prevenção primária. Esse estudo mostra associação de CAC com evento cardiovascular na HF, mesmo sob tratamento com estatinas de alta potência.¹³³ A média de idade foi de 45 anos, e foram documentados 15 eventos cardiovasculares. A taxa anual de eventos por 1.000 pacientes para CAC zero, 1 a 100 e > 100 foi, respectivamente: 0; 26,4 (IC 95% 12,9 a 51,8) e 44,1 (IC 95% 26,0 a 104,1). Apesar de ser um estudo com tamanho amostral pequeno ($n = 206$) e tempo de seguimento relativamente curto (mediana 3,7 anos), demonstra que possivelmente CAC zero também pode ser utilizado como marcador de bom prognóstico na população com HF.¹³³

Desse modo, o CAC pode ser considerado uma ferramenta adicional na estratificação de risco de pacientes com HFHe de prevenção primária (classe IIb, nível de evidência B).

5.6. Angiotomografia de Coronárias

Comparada ao escore de cálcio, a angiotomografia de coronárias é um exame que apresenta como vantagens a visualização de placas não calcificadas e estimativas do grau de estenose luminal.¹³⁴ Contudo, as desvantagens seriam: necessidade de infusão de contraste endovenoso, custo mais elevado e dose maior de radiação.

O uso da angiotomografia de coronárias apresenta claros benefícios em pacientes sintomáticos de baixo risco para DAC, tanto na emergência como no âmbito ambulatorial. Isso porque afasta a doença como causadora dos sintomas.¹³⁵ Entretanto, o benefício dessa metodologia sobre o CAC na estratificação de risco de pacientes assintomáticos é bem discutível. O registro CONFIRM, por exemplo, não demonstrou vantagem da angiotomografia de coronárias sobre o CAC nos indivíduos assintomáticos.¹³⁶ Porém, dois “subestudos” do CONFIRM mostraram que o exame poderia melhorar a estratificação em relação ao CAC em pacientes de maior risco, em particular nos mais idosos¹³⁷ e naqueles com CAC de valor intermediário.¹³⁸

Estudos prévios demonstraram que portadores de HF apresentam maior carga de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias, o que é representado por maior número de pacientes com placas, estenose luminal e segmentos com placas, quando comparado a controles normolipidêmicos.^{139,140} Essa condição está associada a maior risco de desfechos cardiovasculares em população

não portadora de HF.¹⁴¹ A dúvida, então, seria a utilidade da angiotomografia de coronárias nos portadores de HF assintomáticos de prevenção primária. Assim, um pequeno estudo japonês com 101 pacientes portadores de HF demonstrou que um escore tomográfico com base em segmentos com estenose na angiotomografia de coronárias estava associado a eventos cardíacos maiores.¹⁴² No entanto, esse estudo não deu uma resposta definitiva devido ao pequeno tamanho da amostra, ao desenho retrospectivo e ao fato de muitos eventos terem ocorrido próximo à realização do exame, o que possivelmente leva à possibilidade de muitos eventos de revascularização terem sido “provocados” por ele. O único estudo clínico randomizado para avaliar influência da angiotomografia de coronárias em desfechos clínicos em pacientes assintomáticos foi realizado em uma população diabética e não demonstrou benefício.¹⁴³ Diante disso, por enquanto, não é recomendada a realização de angiotomografia de coronárias em portadores de HFHe assintomáticos de prevenção primária (classe III, nível de evidência B).

Entretanto, a utilidade da angiotomografia de coronárias na HFHo merece outro ponto de vista. Isso porque a doença está associada a aterosclerose acelerada e pode cursar com evento cardiovascular e estenose aórtica supraavalar de modo muito precoce.¹³ Existem estudos com tamanho amostral pequeno demonstrando que a HFHo pode evoluir com aterosclerose coronariana e acometimento aterosclerótico de raiz de aorta detectada pela angiotomografia de coronárias em idade prematura.^{144,145}

O exame pode ser realizado em portadores de HFHo mesmo assintomáticos desde o diagnóstico, para melhor avaliação do seu perfil de risco cardiovascular, e repetido a critério clínico (recomendação classe IIa, nível de evidência B).

5.7. Espessura Íntima Média Carotídea

A espessura íntima média carotídea (EIMC) é definida como a distância entre a interface lúmen-íntima e média-adventícia. Está ligada a fatores de risco cardiovasculares, prevalência e incidência de DCV e grau de aterosclerose em diferentes sítios arteriais. Sua progressão pode ser revertida ou atenuada com intervenção em fatores de risco, em associação a redução de eventos cardiovasculares,¹⁴⁶ achados que colocam a EIMC como potencial marcador substituto de aterosclerose. A EIMC já foi estudada na população com HF por Martinez et al.,¹¹⁸ que demonstrou maior valor dela no grupo com HF em relação aos controles.

A EIMC foi utilizada na população com HF como um marcador substituto de aterosclerose para avaliação de progressão de aterosclerose com medicação hipolipemiante.^{147,148} Mesmo na infância, foi demonstrada maior EIMC nas crianças com HF, se comparadas às não afetadas. Além disso, estudo prévio com pessoas de 8 a 18 anos mostra uma tendência à regressão da EIMC com pravastatina, enquanto uma tendência à progressão foi observada no grupo placebo.¹⁴⁹ O uso da rosuvastatina em crianças a partir de 6 anos de idade foi capaz de desacelerar a progressão da EIMC, chegando a igualar os valores após 2 anos de tratamento, em comparação às crianças não afetadas.¹⁵⁰

Entretanto, a potencial utilização da EIMC na prática clínica esbarra na variabilidade da metodologia para sua aferição, que inclui: local da medida, influência do ciclo cardíaco (não houve padronização se medida na sístole ou diástole nos diferentes estudos), utilização de medida média ou máxima, definição de EIMC alterada, entre outras dificuldades na uniformização do método.¹⁵¹ Além disso, o estudo MESA comparou a reclassificação de risco entre diversos biomarcadores em pacientes de risco intermediário e encontrou baixo poder de reclassificação da EIMC em comparação ao CAC: *net reclassification improvement* (NRI) da EIMC foi de 0,060, e de CAC foi de 0,406, demonstrando a superioridade deste último método.¹⁵²

Outra informação que o ultrassom de carótidas pode fornecer é se há placas carotídeas. O risco relativo da presença delas varia de maneira ampla, de 1,16 a 6,71 em diferentes estudos, possivelmente em decorrência das suas diferentes definições: EIMC >1,2 mm; EIMC >1,0 mm com protrusão para lúmen; análise subjetiva; espessamento focal > 50% da EIMC ao redor ou >1,5 mm; entre outras. Além disso, considerar apenas presença ou ausência de placa carotídea pode ser simplista demais frente à diversidade dos fenótipos de placa (calcificada, não calcificada, focal etc.).¹⁵³ Desse modo, o ultrassom doppler de carótidas em portadores de HF assintomáticos para avaliação da EIMC e pesquisa de placa carotídea pode ser considerado para otimizar sua estratificação de risco cardiovascular (classe IIb, nível de evidência B).

5.8. Pesquisa de Isquemia Miocárdica

A pesquisa de isquemia miocárdica com teste ergométrico é indicada em indivíduos que iniciarão atividade esportiva de alta intensidade e/ou competitiva. Estudo prévio com 639 portadores de HFHe diagnosticados por critério clínico encontrou 9% de testes positivos para isquemia miocárdica. Ele também demonstrou que parâmetros do teste ergométrico, como menor capacidade de exercício, atraso na redução da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação e aumento no pico da pressão de pulso, foram preditores de eventos coronarianos.¹⁵⁴ Outro estudo com 194 indivíduos com HF detectou 21% de testes ergométricos positivos.¹⁵⁵

Apesar de não haver estudos randomizados com teste ergométrico na HF e de os poucos que existem utilizarem critério diagnóstico clínico, a realização de teste ergométrico periodicamente na HFHe pode ser útil para os indivíduos assintomáticos que desejam iniciar atividade física recreativa ou competitiva, bem como para aqueles que apresentam fatores de risco adicional para doença coronariana ou com início de tratamento hipolipemiante tardio, podendo ser repetido a cada 3 a 5 anos (classe IIb, nível de evidência C). Com base nessas informações, podem ser considerados fatores ou marcadores adicionais de risco em portadores de HF os apresentados na Tabela 3.

5.9. Como Fazer a Estratificação de Risco Cardiovascular dos Pacientes com Hipercolesterolemia Familiar na Prática Clínica

Conforme discutido previamente, os pacientes com HF apresentam elevado risco de evento cardiovascular na

Tabela 3 – Fatores/marcadores de risco cardiovascular na hipercolesterolemia familiar.

Fator/marcador de risco	Grau de recomendação	Nível de evidência
Diabetes melito	I	B
Hipertensão arterial sistêmica	I	B
Tabagismo	I	B
História familiar de DAC prematura em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos)	I	B
Início de tratamento hipolipemiante após os 40 anos de idade	IIa	B
HDL-c < 40 mg/dl	I	B
Lipoproteína (a) > 50 mg/dl (ou > 125 nmol/L)	IIa	B
Xantoma de tendão de Aquiles	IIb	B
Escore de cálcio > 100 UA ou > percentil 75	IIa	B
Presença de placa aterosclerótica com obstrução > 50% em qualquer território arterial	IIa	C

DAC: doença arterial coronariana; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

prevenção primária, comparados aos não portadores da doença. Contudo, a presença dos fatores de risco clássicos para DAC aumenta mais ainda esse risco, o que acaba por contribuir para a sua heterogeneidade. Mesmo no cenário da prevenção secundária, existe evidência de que o risco de recorrência de evento cardiovascular é mais do que duas vezes maior na HF após evento-índice, quando comparado ao não portador de HF.¹⁵⁶

Santos et al.⁵⁶ consideraram os portadores de HF de acordo com a presença de fatores de risco adicionais: idade > 40 anos e sem tratamento, tabagismo, sexo masculino, lipoproteína (a) > 50 mg/dl (ou > 125 nmol/L), HDL-c < 40 mg/dL, hipertensão arterial, diabetes melito, história familiar de DAC prematura em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos), doença renal crônica (taxa de filtração glomerular [TFG] < 60 ml/min) e IMC > 30 kg/m² –, que caracterizam situação de maior risco.

Com base na presença de doença aterosclerótica manifesta ou subclínica significativa, fatores de risco adicionais, LDL-c muito elevado, os indivíduos portadores de HF poderão ser classificados em três categorias de risco, conforme a seguir.¹³²

5.9.1. Muito Alto Risco

- Quando diante de doença aterosclerótica clinicamente manifesta, assim definida como: infarto prévio do miocárdio, angina *pectoris*, revascularização miocárdica prévia, acidente vascular isquêmico ou transitório ou claudicação intermitente.

- Na presença de doença subclínica aterosclerótica avançada diagnosticada com: escore de cálcio superior a 100 UA ou 75% do percentil para a idade e sexo, ou angiotomografia computadorizada coronariana apresentando obstruções coronárias em mais de 50% ou a presença de placas não obstrutivas em mais de um vaso.

5.9.2. Alto Risco

- Na prevenção primária da HFHe, com LDL-c > 400 mg/dl, mesmo sem fatores de risco.

- Na prevenção primária da HFHe, mas com fatores adicionais de risco.

Obs.: se o LDL-c for > 310 mg/dl com uma das situações de alto risco; LDL-c > 190 mg/dl com duas das condições de alto risco.

5.9.3. Risco Intermediário

- Na prevenção primária da HFHe, sem fatores adicionais de risco.

6. Recomendações Nutricionais

O seguimento de padrão alimentar saudável é fundamental no tratamento da HF, uma vez que a dieta inadequada pode amplificar o risco cardiovascular já estabelecido nesses pacientes.¹⁵⁷ A última diretriz para o tratamento dietético da doença, elaborada em conjunto com o American College of Cardiology (ACC), a American Heart Association (AHA) e outras sociedades americanas,⁵³ é embasada na diretriz publicada por essas mesmas sociedades em 2013.¹⁵⁸ Recomenda-se o seguimento de padrões alimentares saudáveis, com valor calórico adequado, exclusão de ácidos graxos *Trans*, adequação de ácidos graxos saturados (SAT) e estímulo ao consumo de ácidos graxos monoinsaturados (MONO) e poli-insaturados (POLI) em quantidades adequadas.¹⁵⁸ As ações desses ácidos graxos sobre o colesterol plasmático foram exaustivamente avaliadas em diversos estudos experimentais, clínicos e epidemiológicos.^{158,159} Muitos dos resultados controversos encontrados foram devido às diferenças quanto à duração dos estudos, ao tamanho da amostra e ao tipo de nutriente utilizado para comparação.¹³² Além disso, os diferentes ácidos graxos são provenientes de diversas matrizes alimentares, como carnes, leite, óleos ou alimentos industrializados, podendo, assim, induzir efeitos distintos sobre os lipídeos do plasma.¹⁶⁰

Nos últimos anos, o tipo de alimento consumido tem sido mais valorizado que o nutriente utilizado isoladamente. Desse modo, padrões alimentares como a dieta do Mediterrâneo^{161,162} e a dieta DASH,¹⁶³ que contemplam a

inclusão de alimentos como grãos, frutas, hortaliças, carnes magras, produtos lácteos com menor teor de gorduras e frutas oleaginosas (nozes e castanhas), passaram a ser recomendados pelas principais diretrizes internacionais. Além disso, indica-se para o preparo dos alimentos o uso moderado de óleos vegetais ricos em POLI (ômega 3 e ômega 6) e MONO (ômega 9).⁵³ A recomendação deles no preparo dos alimentos é evidenciada em dois importantes estudos. O recente *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology* (CHARGE) mostrou que a concentração plasmática e tecidual de biomarcadores de ácidos graxos ômega 6 associou-se a menos eventos cardiovasculares.¹⁶⁴ O mesmo resultado foi observado com biomarcadores plasmáticos das séries ômega 3 e ômega 6, que se associaram a menor risco cardiovascular.¹⁶⁵

A Diretriz da European Society of Cardiology (ESC), elaborada em conjunto com a European Atherosclerosis Society (EAS),¹³² reitera essas recomendações e adverte que alimentos como óleo de palma, óleo de coco, bacon, biscoitos, produtos de panificação ricos em gordura e produtos lácteos integrais devem ser consumidos ocasionalmente e em quantidades mínimas por indivíduos com HF.⁵³

6.1. Colesterol Alimentar

Nos últimos anos, tanto as diretrizes da AHA^{53,158} como o Guia Alimentar Americano (2015-2020)¹⁶⁶ não mais estabelecem limite máximo de consumo de colesterol, em razão das poucas evidências associando sua ingestão a doença aterosclerótica¹⁶⁷ e DAC.¹⁶⁸ Apesar disso, no Guia Alimentar Americano, é sugerida a importância de considerar o colesterol da dieta no sentido de estabelecer padrões alimentares saudáveis, o que vai ao encontro das recomendações do Instituto de Medicina,¹⁶⁹ que ressaltaram o benefício do baixo consumo de colesterol.

O colesterol alimentar apresenta menor ação hipercolesterolêmica quando comparado aos ácidos graxos saturados, razão pela qual os guias alimentares enfatizaram suas orientações para redução do consumo desse ácido graxo. Assim, a diminuição de saturados de origem animal garante menor taxa de colesterol, uma vez que ambos se encontram nos mesmos alimentos. De modo geral, o balanço entre ingestão e síntese endógena de colesterol é responsável pela homeostase da colesterolemia;¹⁷⁰ entretanto, o aumento da sua ingestão pode contribuir significativamente para a elevação da concentração plasmática de LDL-c,¹⁷¹ resposta sujeita a grande variabilidade interpessoal, dependente de fatores metabólicos e genéticos.^{170,172,173}

De fato, a Diretriz 2018 AHA/ACC/Guideline on the Management of Blood Cholesterol, que referencia o mesmo documento publicado em 2014, informa não haver evidência para determinar se a redução do colesterol alimentar reduz o LDL-c.¹⁵⁸

Os estudos observacionais e as meta-análises que avaliaram a influência do colesterol da dieta no risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, DAC e AVE não são claros,^{168,171,173-177} ou mostram ausência de associação com DCV e mortalidade.¹⁷⁸ No entanto, uma pesquisa que avaliou o banco de dados dos estudos Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA),

Framingham Heart Study (FHS), Framingham Offspring Study (FOS), Jackson Heart Study (JHS) e Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) mostrou que o aumento do consumo de colesterol está ligado de forma dose-dependente ao aumento de DCV e de mortalidade total,¹⁷⁹ possivelmente em razão de seu impacto nas concentrações de LDL-c.¹⁸⁰

Com relação ao ovo, apesar de ser fonte de colesterol, é também altamente nutritivo, com perfil excelente de proteínas de alto valor biológico, vitaminas e minerais, além de grande viabilidade econômica. Diante de tais qualidades nutricionais, recomenda-se sua inclusão na dieta, desde que integrante de um padrão alimentar saudável.

O aumento de mortalidade e de eventos cardiovasculares em decorrência de maior consumo de colesterol total e de ovo é independente da qualidade da dieta consumida. Portanto, recomenda-se moderação no consumo de ovos e outras fontes de colesterol,¹⁷⁹ especialmente entre indivíduos com maior concentração de lipídios plasmáticos e entre aqueles hiper-responsivos ao consumo de colesterol.

6.2. Ação dos Ácidos Graxos sobre a Colesterolemia

6.2.1. Saturados

Os ácidos graxos classificam-se em SAT, MONO, POLI ou *Trans* e influenciam de forma distinta a concentração plasmática de colesterol total e LDL-c. Dentre os principais ácidos graxos saturados presentes nos alimentos em geral, têm-se: láurico (12:0), mirístico (14:0), palmítico (16:0) e esteárico (18:0), mas apenas o palmítico é encontrado amplamente na natureza. O óleo de coco é fonte exuberante dos ácidos láurico e mirístico, enquanto as carnes apresentam conteúdo elevado de palmítico, e o leite, de esteárico e mirístico. Produtos de origem vegetal, como a palma e o cacau, também apresentam, de forma respectiva, conteúdo elevado dos ácidos graxos palmítico e esteárico.^{181,182} Os ácidos graxos pentadecílico (15:0) e magárico (17:0) são encontrados, em pequena quantidade, em derivados lácteos, e a sua concentração plasmática é um marcador de consumo deles.^{183,184} Além disso, os alimentos também fornecem ácidos graxos de cadeia mais longa, como araquídico (20:0), behênico (22:0) e lignocérico (24:0), os quais são encontrados em frutas oleaginosas, como amendoim e macadâmia.^{185,186}

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos mostraram aumento do risco cardiovascular com maior consumo de SAT,¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ por induzirem aumento nas concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c.¹⁵⁹ Vários mecanismos foram propostos para justificar essa ação, como: (a) apresentam cadeia retilínea de carbono, empacotando-se no centro das lipoproteínas, o que possibilita a acomodação de maior quantidade de colesterol;¹⁸⁹ (b) em associação ao colesterol, SAT reduz a atividade, a proteína e o mRNA do LDLR,¹⁹⁰⁻¹⁹² alteração que diminui a metabolização das partículas de LDL.^{193,194}

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma revisão sistemática de estudos clínicos (consumo médio de SAT: 9,8%) e mostrou que a substituição isocalórica de ácidos graxos saturados por POLI ou MONO reduziu as concentrações plasmáticas de colesterol total e de

LDL-c.¹⁵⁹ Além disso, foi demonstrado que a substituição de carboidratos por ácido palmítico, mirístico ou láurico também induziu uma elevação dos mesmos parâmetros lipídicos, efeito não observado com ácido esteárico. Isso reforça a afirmação de que ácidos graxos saturados se comportam diferentemente em relação ao seu efeito sobre os lipídios plasmáticos. O ácido esteárico não eleva o colesterol do plasma porque é rapidamente convertido a ácido oleico sob ação da enzima hepática Stearoyl CoA Dessaturase 1 (SCD1).¹⁹⁵

O estudo Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE)¹⁹⁶ avaliou a dieta de 135.000 pessoas em 18 países, mostrando que o maior consumo de gorduras (35% das calorias) está relacionado com menor mortalidade, em comparação com o menor consumo (10% das calorias). Vale ressaltar que esse percentual de gorduras está dentro da faixa de recomendação (25 a 35% do valor calórico total, VCT) que vem sendo preconizada nas últimas décadas, e que a mediana do consumo variou entre 2,8 e 13,2% das calorias. Nesse estudo, foi demonstrado que o aumento do consumo de SAT associou-se à elevação do LDL-c.¹⁹⁶

Uma revisão sistemática publicada pela Biblioteca Cochrane em 2015, que avaliou os dados de estudos clínicos randomizados, totalizando 59.000, mostrou que a diminuição do consumo de saturados em relação à dieta habitual reduziu em 17% os eventos cardiovasculares.¹⁹⁷ Além disso, os resultados evidenciaram redução dos mesmos eventos em 27% quando SAT é substituído por POLI.

Se determinados ácidos graxos saturados relacionam-se com maior risco cardiovascular, outros apresentam associação inversa, como o pentadecílico (15:0) e o magárico (17:0),¹⁸³ bem como aqueles de cadeia muito longa, como lignocérico, behênico e araquídico.¹⁸⁵

Assim, recomenda-se consumo de até 10% das calorias na forma de ácidos graxos saturados, com limite de 7% para indivíduos hipercolesterolêmicos, de acordo com a ESC/EAS 2019^{132,158} e o ACC/AHA.

6.2.2. Insaturados

O principal ácido graxo monoinsaturado é o ácido oleico (18:1), cujas fontes são azeite de oliva, óleo de canola e frutas e sementes oleaginosas. Os ácidos graxos poli-insaturados da série ômega 6 são: o linoleico (18:2), encontrado nos óleos de milho, girassol, soja e canola, e o araquidônico (20:4), presente em ovos, óleo de peixe e carne.¹⁹⁸ Os ácidos graxos da série ômega 3 podem ser de fonte vegetal ou animal, sendo o α -linolênico (18:3) encontrado nos óleos vegetais, como de linhaça, canola e soja, e o eicosapentaenoico (20:5) e docosa-hexaenoico (20:6) encontrados em peixes de águas muito frias.

Em substituição aos saturados, os MONO e POLI não elevam a concentração plasmática de colesterol e de LDL-c, um benefício que parece ser maior com POLI, uma vez que ácidos graxos monoinsaturados exibem ação neutra sobre a colesterolemia.¹⁵⁸

6.2.3. Ácidos Graxos Ômega 3

Diversos estudos clínicos mostram que a suplementação com doses farmacológicas (2 a 4 g) de ácidos graxos

eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) ao dia pode diminuir as concentrações plasmáticas de triglicerídeos em até 25 a 30%, além de aumentar discretamente as de HDL-c (1 a 3%). Pode também elevar as concentrações de LDL-c em até 5 a 10%, com pouca ou nenhuma diferença sobre o colesterol total sérico.¹⁹⁹⁻²⁰²

No entanto, quando utilizadas formulações contendo exclusivamente ácidos graxos ômega 3 purificados, esse aumento de LDL-c pode não ocorrer, conforme demonstrado no Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS).^{203,204} Pesquisas sobre o efeito do ômega 3 em pacientes com HF ainda são muito escassas, e parece que sua suplementação pode influenciar a progressão da aterosclerose nesses pacientes de alto risco, carecendo de mais investigação.²⁰⁵⁻²⁰⁷

6.2.4. Ácidos Graxos *Trans*

O consumo de ácidos graxos *Trans* presentes nos alimentos industrializados aumenta o risco cardiovascular porque induz um perfil lipídico aterogênico por elevar a concentração plasmática de LDL-c, diminuir o catabolismo de Apo B,²⁰⁸ reduzir o HDL-c e induzir aumento do catabolismo da Apo A-I.²⁰⁹ Além disso, os ácidos graxos *Trans* aumentam a gravidade das lesões ateroscleróticas na DAC²⁰⁹ e induzem disfunção endotelial.²¹⁰

Os resultados de estudos controlados discutidos em uma meta-análise mostraram que, a cada 1% de substituição das calorias de *Trans* por saturados, poli-insaturados ou monoinsaturados, houve redução da razão Col/HDL, respectivamente, em 0,31, 0,54 e 0,67.²¹¹ Já a avaliação dos estudos prospectivos da mesma pesquisa revelou que, a cada 2% de substituição de *Trans* pelos demais ácidos graxos, diminui em 17% o risco de DAC.²¹¹ Posteriormente, demonstrou-se que o maior consumo de *Trans* observado em um período de 10 anos em diversos países está associado a um aumento de 4% na mortalidade por doença coronariana.²¹² Em outro estudo, foi avaliada a taxa de mortalidade atribuída à dieta em 195 países, e observou-se considerável número de mortes por causa cardiovascular atribuídas ao consumo de ácidos graxos *Trans*.²¹³ Além dos efeitos adversos sobre o metabolismo lipídico, o *Trans* é capaz de induzir perfil pró-inflamatório, agravando ainda mais os seus efeitos deletérios.²¹⁴ Por todas as suas ações adversas, os ácidos graxos *Trans* utilizados em alimentos industrializados devem ser excluídos da dieta.^{53,158,208,213,215}

6.2.5. Fitosteróis

Os fitosteróis, fitostanóis e seus ésteres são componentes bioativos presentes em alimentos vegetais, cuja estrutura química é muito similar à do colesterol.²¹⁶ Seu efeito hipocolesterolemizante está bem documentado na literatura científica. Após incorporação às micelas, os fitosteróis são transportados para o interior do enterócito via proteína transportadora NPC1-L1, e, sequencialmente, a maior parte retorna ao lúmen intestinal por meio dos transportadores ABCG5/ABCG8,²¹⁷ mantendo baixas as suas concentrações plasmáticas. O mecanismo de redução da concentração plasmática de colesterol total e LDL-c é explicado pela

maior solubilidade dos fitosteróis nas micelas, o que desloca colesterol, promovendo sua excreção. O consumo médio de fitosterol na população é de 100 a 400 mg/dia, mas um estudo brasileiro revelou um consumo médio de 160 mg/dia.²¹⁸ Já se demonstrou que a suplementação diária de 2 g de fitosteróis reduz as concentrações plasmáticas de LDL-c entre 8 e 10%.^{217,219} Apesar do seu efeito pequeno sobre a redução da colesterolemia, a diretriz atual do ESC/EAS⁵³ indica que seu uso pode ser benéfico para adultos e crianças com elevação moderada de colesterol.²¹⁷ Entretanto, é importante salientar que nem todos os indivíduos respondem igualmente ao uso de fitosteróis; portanto, sua eficácia deve ser avaliada individualmente.²²⁰

Os fitosteróis podem ser administrados por meio de cápsulas contendo entre 650 e 900 mg ou creme vegetal; duas colheres de sopa fornecem a dose recomendada. Seu uso deve ser acompanhado de alimentação e hábitos de vida saudáveis para obtenção dos efeitos almejados. O consumo do fitosterol junto das refeições principais parece ser a melhor opção, em razão do mecanismo de ação de competição na absorção do colesterol da dieta.²²¹

Em pacientes portadores de HF, o uso de fitosterol pode auxiliar no alcance de metas para o LDL-c, quando usado em associação com estatina/ezetimiba.²²² Dados de meta-análise sobre o efeito dos fitoesteróis em crianças demonstraram redução do colesterol total (7 a 11%) e do LDL-c (10 a 15%).²²³ De acordo com o *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*, a suplementação de fitosteróis (2 g/dia) pode ser boa opção para crianças e adolescentes com HF que ainda não podem receber tratamento farmacológico,²²⁴ pois eles são bem tolerados e não apresentam efeitos adversos significativos. No Brasil, os fitosteróis são aprovados para uso pediátrico a partir dos 5 anos de idade; porém, poucos estudos testaram o seu uso na gestação e lactação, sendo recomendada cautela nesses casos.²²⁵ É importante salientar que seu uso é contraindicado para os portadores de sitosterolemia.

6.2.6. Fibras

O consumo alimentar de fibras parece estar associado à redução significativa do colesterol total, por meio de mecanismos que envolvem: 1) redução da absorção de colesterol induzida pela viscosidade;²²⁶ 2) aumento da excreção fecal de colesterol e ácido biliar,²²⁷ induzindo maior atividade da 7 α -hidroxilase,²²⁸ enzima-chave na formação de ácidos biliares a partir de colesterol;²²⁹ 3) redução da atividade da 3-hidroxi-3- metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase;²³⁰ 4) redução do conteúdo hepático de colesterol;²³¹ 5) alteração da composição da microbiota intestinal, levando a maior produção de ácidos graxos de cadeia curta e aumento da excreção de esteroides neutros e ácidos biliares;²³² ou mesmo associação entre os mecanismos descritos.

Uma meta-análise de estudos que investigaram o efeito do consumo de fibra solúvel (β -glucana) sobre lipídios plasmáticos verificou que a sua ingestão (> 3

g/dia) promoveu modesta redução das concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c (11,6 e 9,6 mg/dl, respectivamente, em relação ao controle), sem efeito em HDL-c e triglicerídeos.²³³ Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane²³⁴ avaliou o efeito das fibras na prevenção primária de DCV e observou redução de colesterol total e LDL-c (7,7 e 8,5 mg/dl, respectivamente) devido ao aumento do consumo de fibras. Todavia, os autores ressaltam que estudos de coorte randomizados, bem conduzidos e com maior tempo de duração são fundamentais para se determinar com segurança o efeito das fibras na saúde cardiovascular.²³⁴

Em consonância com a atual diretriz do ESC/EAS,⁵³ recomenda-se uma dieta rica em fibras, especialmente solúveis. Elas estão presentes em legumes, frutas, verduras e grãos integrais, contemplando um padrão alimentar saudável.

6.2.7. Soja

Os resultados controversos dos estudos que avaliaram a ação da suplementação de proteína de soja, livre de gorduras, com ou sem isoflavonas, sobre as concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c podem, em parte, ser atribuídos às diferentes metodologias utilizadas nos estudos, à presença de outras substâncias, como fibras e fosfolipídios e à utilização de diferentes concentrações de proteína de soja ou isoflavonas.^{235,236} As evidências sugerem ser a proteína da soja a responsável pela modesta redução alcançada (~3%) nas concentrações plasmáticas de colesterol, e não a isoflavona isolada.²³⁷ De toda forma, não há evidência para a indicação de suplementos de isoflavona no tratamento da hipercolesterolemia. No entanto, produtos derivados de soja têm baixas concentrações de saturados e são ricos em fibras, vitaminas, minerais e ácidos graxos insaturados, podendo fazer parte de um plano alimentar saudável.

6.2.8. Chocolate

O cacau é extraído da semente do cacaueiro (*Theobromacacao* L.), originário principalmente da América do Sul e Costa Oeste da África. O chocolate é obtido a partir da mistura de derivados de cacau (massa de cacau, cacau em pó ou manteiga de cacau) com outros ingredientes, como açúcar, leite, lecitina, castanhas e frutas. Desse modo, além de ter alta densidade calórica, ele é também rico em gorduras e açúcares. Cerca de 60% da gordura do cacau é constituída pelos ácidos graxos saturados esteárico e palmítico, e aproximadamente 30% estão sob a forma de ácido oleico. Os poli-insaturados compreendem em torno de 3 a 5% dos ácidos graxos presentes no cacau.²³⁸ Já está descrito que o alto consumo de saturados eleva as concentrações plasmáticas de colesterol; entretanto, os resultados de duas meta-análises mostraram que o chocolate, rico em cacau (escuro), parece não exercer ação hipercolesterolêmica,^{239,240} possivelmente pelo fato de o esteárico, principal ácido graxo do cacau, ser rapidamente convertido a ácido oleico por meio da ação da SCD1 no fígado.²⁴¹ Contudo, é importante ressaltar

que o chocolate pode ser importante fonte de açúcar simples e calorias; por isso, seu consumo deve ser orientado com cautela, de modo que não contribua para o ganho de peso. Além disso, o chocolate é normalmente produzido com outras fontes de gorduras.

6.2.9. Óleos Tropicais

6.2.9.1. Óleo de Coco

O óleo de coco (*Coco nucifera*) é composto principalmente por gordura saturada (82%), da qual 42% estão sob a forma de ácido láurico, 16% como mirístico, 9% como palmítico, e o restante é composto por caprílico, cáprico e esteárico.²⁴² O óleo de coco contém baixa concentração de insaturados e não apresenta o ácido graxo essencial α -linolênico (18:3).^{181,243} Quando comparado ao consumo de óleo de oliva²⁴⁴ e cártamo,²⁴⁵ o óleo de coco aumenta as concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c. Estudo em indivíduos normolipidêmicos habitantes do Sri Lanka evidenciou que a substituição isocalórica do óleo de coco por óleo de soja reduziu as concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos.²⁴⁶ Resultados semelhantes foram observados em indivíduos dislipidêmicos, com substituição do óleo de coco por óleo de milho.²⁴⁷ O aumento das concentrações de HDL-c observado com o consumo de óleo de coco foi acompanhado de elevação concomitante de LDL-c, um dos principais fatores de risco cardiovascular.²⁴⁸

Além disso, por ser rico em ácido láurico,²⁴⁹ o óleo de coco pode acionar vias de sinalização inflamatória, por meio da ativação de receptores ligados à resposta imune inata, os *toll-like receptors* (TLR).²⁴⁹⁻²⁵¹ Estudo em macrófagos observou que o ácido láurico aumentou a expressão de ciclo-oxigenase 2 (COX 2) por meio da ativação das vias NF- κ B/TLR 2 e 4.²⁵² Com relação à capacidade oxidativa, não foi observada diferença no metabolismo energético e oxidação lipídica ao se comparar o efeito agudo do consumo de óleo de coco ou azeite de oliva em mulheres com sobrepeso.²⁵³

6.2.9.2. Óleo de Palma

Apesar de se tratar de óleo vegetal, cerca de 50% do óleo de palma é composto por ácidos graxos saturados (45% de palmítico e 5% de esteárico), e o restante, por insaturados (40% oleico e 10% linoleico). Com isso, sua maior ingestão, seja adicionado ao preparo de alimentos ou por meio do consumo de produtos industrializados, eleva as concentrações de saturados na dieta. O consumo de óleo de palma, quando comparado ao de óleos vegetais ricos em insaturados, aumenta as concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c.²⁵⁴ Resultados de meta-análise que comparou o consumo de óleo de palma ao de óleos vegetais, como de canola, soja e oliva, mostraram que o óleo de palma elevou as concentrações de colesterol total, LDL-c e HDL-c, este último de forma modesta.²⁵⁵ Isso mostrou que, em relação aos lipídios plasmáticos, o óleo de palma se comporta de maneira análoga às gorduras de origem animal, a qual é rica em saturados.^{255,256} Sendo assim, seu consumo deve ser mantido dentro do percentual de recomendação de consumo de saturados.

Até o momento, em linha com diretrizes do ACC/AHA¹⁵⁸ e da ESC/EAS,⁵³ o uso dos óleos tropicais em substituição aos óleos vegetais ricos em ácidos graxos insaturados não é indicado.

6.2.10. Lácteos

O leite e seus derivados são importantes fontes de cálcio e proteína de alto valor biológico. Contudo, o consumo dos integrais eleva a ingestão de ácidos graxos saturados, especialmente mirístico, que apresenta forte correlação com o aumento da concentração plasmática de colesterol.¹⁵⁹ Entretanto, no estudo MESA, o consumo de lácteos foi associado a redução do risco cardiovascular¹⁸³ e não se associou ao aumento do risco de AVE.²⁵⁷ Mais recentemente, dados do estudo European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Italy, conduzido em 45.009 indivíduos com seguimento de 14,9 anos, mostraram que o consumo de 160 mL a 200 mL de leite está ligado a menor mortalidade por todas as causas, mas esse benefício se perde com ingestão superior a 200 mL.²⁵⁸ No mesmo estudo, demonstrou-se que o consumo de leite desnatado está relacionado com menor mortalidade por causa cardiovascular.

6.2.11. Manteiga

Em uma porção de manteiga (10 g), cerca de 51,5% dos ácidos graxos encontram-se sob a forma de saturados, com predomínio de palmítico (24%), esteárico (10%), mirístico (8%) e láurico (2%). Já os monoinsaturados contribuem com cerca de 22% dos ácidos graxos da manteiga, e os insaturados, com apenas 1,5%.²⁵⁹

Um estudo randomizado demonstrou que o consumo de manteiga aumentou as concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c e Apo B, comparado ao consumo do mesmo percentual de insaturados.²⁶⁰ O estudo de coorte Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), que acompanhou por 20 anos cerca de 6.800 indivíduos não diabéticos, sem DCV prévia,¹⁸¹ o maior consumo de manteiga (até 5 g/dia) não se associou a DCV. Estudo conduzido em idosos mostrou resultado semelhante.²⁶¹ O consumo de manteiga foi ainda inversamente associado à incidência de diabetes melito 2 em estudo de coorte prospectivo.²⁶² Seu efeito foi avaliado em revisão sistemática de estudos de coorte de alto grau de evidência, o qual mostrou que o consumo médio de 14 g/dia não se associou a riscos de DCV.²⁶³

O uso de manteiga deve respeitar as recomendações de consumo de saturados, permanecendo menos de 10% do VCT e ainda mais reduzido (menos de 7%) para pessoas com hipercolesterolemia (EAS/ESC 2019).⁵³ Além disso, a fim de evitar ganho de peso e desenvolvimento de obesidade, é preciso levar em consideração as calorias contidas no produto, cujo consumo deve estar inserido em padrão alimentar saudável, rico em frutas, verduras, legumes e grãos integrais.⁵³

6.3. Recomendações de Consumo Alimentar no Controle da Hipercolesterolemia Familiar

As recomendações de consumo alimentar em pacientes com hipercolesterolemia familiar são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Recomendações de consumo alimentar no controle da hipercolesterolemia familiar

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Seguimento de padrão alimentar saudável: adequação calórica, inclusão de grãos, frutas, hortaliças, carnes magras e produtos lácteos com menor teor de gorduras	I	A
Colesterol alimentar: < 300 mg/dia	IIa	A
Ácidos graxos saturados: < 7% do VCT	I	A
Ácidos graxos Trans: deve ser excluído da dieta	III	A
Chocolate: quando rico em cacau, não está relacionado com o aumento do colesterol	I	B
Óleos tropicais: consumo ocasional, em porções mínimas	III	B
Ovo: consumo moderado, não excedendo as recomendações diárias de colesterol	IIa	A
Fitosterol: 2 g/dia proporciona redução moderada do colesterol (↓~10%)	I	A
Fibras: redução do colesterol total e LDL-C (↓~5%)	I	A

VCT: valor calórico total; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

7. Tratamento Farmacológico da Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica

O tratamento dos portadores de HF grave é um ponto crucial. Considerando-se as complicações oriundas da evolução da doença e da precocidade com que algumas delas ocorrem, deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico. O conceito do colesterol cumulativo ao longo da vida justifica essa abordagem.

7.1. Metas Terapêuticas para o LDL-c

É fundamental considerar a existência de condições de alto risco, assim discriminadas: idade superior a 40 anos sem tratamento prévio, tabagismo, sexo masculino, Lp (a) maior que 50 mg/dL (> 125 nmol/L), HDL-c < 40 mg/dL, percentil do escore de cálcio coronário (CAC) calculado pelo critério do MESA.

Dessa maneira, foi proposto que as metas para tratamento do LDL-c sejam assim contempladas: para HF de alto risco, LDL-c > 400 mg/dL ou LDL-c > 310 mg/dL com uma das situações de alto risco anteriormente descritas,* ou LDL-c > 190 mg/dL com duas das condições de alto risco.^{56**} Dessa forma, deve-se buscar reduzir o LDL-c em pelo menos 50%, sendo ideal a meta de LDL-c < 70 mg/dL.

Assim, o risco cardiovascular e as metas lipídicas são avaliados de acordo com a presença de DASCV, fatores de risco maiores ou níveis basais de LDL-c, e classificados conforme a seguir.

7.1.1. Metas Terapêuticas no Muito Alto Risco

• Quando diante de doença aterosclerótica clinicamente manifesta, assim definida quando houver infarto prévio do

miocárdio, angina *pectoris*, revascularização miocárdica prévia, acidente vascular isquêmico ou transitório ou claudicação intermitente, devem ser consideradas reduções de no mínimo 50%, sendo ideal obter valores de LDL-c < 50 mg/dL.¹³²

• Na presença de doença subclínica aterosclerótica avançada, diagnosticada como CAC superior a 100 UA ou 75% do percentil para idade e sexo, ou angiotomografia computadorizada coronariana apresentando obstruções coronárias > 50% ou a presença de placas não obstrutivas em mais de um vaso, deve-se buscar reduzir o LDL-c em ao menos 50%, sendo o ideal atingirmos níveis < 50 mg/dL.

7.1.2. Metas Terapêuticas no Alto Risco

• Na prevenção primária da HFHe com LDL-c > 400 mg/dL, mesmo sem fatores de risco, deve-se buscar reduzir o LDL-c em ao menos 50%, sendo ideal chegar a níveis < 70 mg/dL.

• Na prevenção primária da HFHe com fatores adicionais de risco,⁵⁶ devem ser consideradas reduções de no mínimo 50%, sendo ideais os valores de LDL-c < 70 mg/dL.¹³²

Obs.: Se LDL-c for > 310 mg/dL com uma das situações de alto risco; LDL-c > 190 mg/dL com duas das condições de alto risco.⁵⁶

7.1.3. Metas Terapêuticas no Risco Intermediário

Na prevenção primária da HFHe sem fatores adicionais de risco,¹ devem ser consideradas reduções de no mínimo 50%, sendo ideais valores de LDL-c < 100 mg/dL. É preciso reavaliar periodicamente para verificar a instalação de fatores de risco.

*No caso de doença subclínica aterosclerótica avançada diagnosticada como CAC superior a 100 UA ou 75% do percentil para idade e sexo, ou angiotomografia computadorizada coronariana apresentando obstruções coronárias em mais de 50%, ou presença de placas não obstrutivas em mais de um vaso, deve-se buscar reduzir o LDL-c em ao menos 50%, sendo ideal chegar a níveis < 50 mg/dL.

**São considerados fatores de risco adicionais na HF:⁵⁶ idade > 40 anos e sem tratamento, tabagismo, sexo masculino, Lp(a) > 50 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL, hipertensão arterial, diabetes melito, história familiar de DAC prematura em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos), doença renal crônica (TFG < 60 ml/min) e IMC > 30 kg/m².

7.2. Tratamento Farmacológico

7.2.1. Estatinas

As estatinas – inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase – são os fármacos de primeira escolha no tratamento da HFHe. Mesmo na ausência de evidências científicas de estudos que tenham avaliado o benefício do uso de estatinas exclusivamente em pacientes HFHe, é plenamente reconhecida a contribuição dos pacientes com HFHe para o entendimento atual do metabolismo do LDL-c e a sua expressiva participação nos grandes ensaios clínicos²⁶⁴ (grau de recomendação: I; nível de evidência: C).

Os objetivos terapêuticos recomendados aos portadores de HFHe, enquanto pacientes classificados como de alto e muito alto risco, são reduções percentuais $\geq 50\%$ nos níveis de LDL-c prévios ao tratamento, e o alcance das metas preconizadas de acordo com o risco estratificado. Na HFHe, as estatinas de alta intensidade, como rosuvastatina e atorvastatina, nas doses máximas toleradas são as opções preferenciais e devem ser utilizadas (grau de recomendação: I; nível de evidência: A).⁵³

São propriedades farmacológicas desejáveis das estatinas: inibição enzimática potente e reversível, seletividade pelos hepatócitos, baixa biodisponibilidade para reduzir efeitos adversos sistêmicos, meia-vida de eliminação prolongada e mínimo ou nenhum metabolismo hepático para evitar interações droga-droga. Seu mecanismo de ação se dá pela inibição enzimática, que, ao reduzir a síntese endógena do colesterol intra-hepático, promove o estímulo à síntese e expressão dos receptores de LDL-c, aumentando a captação do LDL pelos hepatócitos, diminuindo as concentrações plasmáticas.²²

O tratamento com estatinas demonstrou reduzir eventos isquêmicos coronários, necessidade de revascularização do miocárdio, AVE e mortalidade por causas cardiovasculares em todos os subgrupos, incluindo aqueles com aterosclerose manifesta, diabéticos, hipertensos, idosos e mulheres, diminuindo ainda a mortalidade total em pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular (grau de recomendação: I; nível de evidência: A). Esses benefícios são atribuídos à redução dos níveis de LDL-c e considerados um efeito da classe terapêutica.⁵²

As estatinas são seguras, apresentando como efeito colateral mais frequente a mialgia, com ou sem elevação da creatinoquinase (CK). Rabdomiólise é a ação adversa mais grave e a mais rara, cujo risco se incrementa quando da associação aos fibratos. A frequência de efeitos adversos é proporcional às doses utilizadas.²⁶⁵

Quando a eficácia não é suficientemente obtida com o uso de estatina isolada, a possibilidade de se incrementarem as reduções do LDL-c pode ser contemplada com a associação de outras terapias adjuvantes.

7.2.2. Terapia Adjuvante às Estatinas

Pacientes com HF são considerados de alto risco cardiovascular, e estatinas potentes em altas doses permanecem como o pilar no tratamento da dislipidemia e na terapêutica para redução do risco destes pacientes.²⁶⁶⁻²⁶⁹ Entretanto, a maioria dos pacientes com HF permanecerá fora das metas, apesar da máxima terapêutica tolerada com estatina. Em um estudo transversal de

1.249 pacientes com HFHe confirmada na Holanda, país com a maior taxa de diagnóstico de HF, apenas 21% apresentavam LDL-c < 100 mg/dl, embora 96% dessa amostra estivessem em uso de estatina.²⁷⁰ Portanto, frequentemente será necessária a adição de um ou mais hipolipemiantes que não a estatina para alcançar as metas desejadas.²⁷¹

7.2.2.1. Ezetimiba

A ezetimiba reduz seletivamente a absorção intestinal do colesterol dietético e biliar, agindo no transportador Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) no enterócito. Após a ingestão de ezetimiba, ocorre rápida absorção (2 a 3 horas), e no fígado sofre um processo de glicuronidação, transformando-se em glicuronídeo ativo que se localiza na borda do enterócito e retorna à circulação entero-hepática (20%). O glicuronídeo conjugado é hidrolisado e absorvido e é igualmente efetivo na inibição da absorção do esterol. A reciclagem entero-hepática é responsável pela meia-vida de mais de 22 horas, inibindo especificamente a absorção intestinal do colesterol dietético e biliar, sem interferir na absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), ácidos graxos ou sais biliares.

A redução do afluxo do colesterol a partir do intestino para o fígado resulta em aumento compensador da expressão de receptores hepáticos de LDL e aumento da captura das partículas de LDL circulantes. A redução final de LDL-c obtida com o uso de 10 mg/dia de ezetimiba (dose única preconizada), isoladamente ou em associação com a estatina, fica em torno de 15 a 25%.²⁷² Em uma meta-análise que incluiu cinco estudos clínicos randomizados (5.039 pacientes), em que a ezetimiba foi comparada a placebo em adição à estatina já em uso, a redução média de LDL-c foi de 23,6%, sem qualquer aumento nos efeitos adversos.²⁷³ Essa potencialização do efeito hipolipemiante está demonstrada também na população de pacientes com HFHe.^{274,275} Embora os dados sejam obviamente mais escassos na literatura, a eficácia hipolipemiante da ezetimiba está também evidenciada na população com HFHo.²⁷⁶

O uso da associação estatina e ezetimiba já se mostrou eficaz na redução de desfechos substitutos²⁷⁷ e de eventos isquêmicos analisados como desfecho secundário.²⁷⁸ Entretanto, a eficácia da combinação na redução de eventos cardiovasculares maiores foi demonstrada no estudo IMPROVE-IT,²⁷⁹ que comparou a associação ezetimiba/sinvastatina à sinvastatina isolada em pacientes estáveis após episódio de síndrome coronária aguda (SCA) e com LDL-c dentro das metas preconizadas. O desfecho primário foi composto por morte cardiovascular, síndrome coronariana aguda (IAM não fatal, angina instável necessitando internamento) e acidente vascular cerebral não fatal. Os pacientes que receberam ezetimiba associada à estatina apresentaram, após um ano, uma redução de LDL-c de 24% em comparação ao grupo de estatina isolada. Em um seguimento médio de 7 anos, a redução no risco relativo no desfecho cardiovascular primário, composto por morte cardiovascular, síndrome coronariana aguda (IAM não fatal, angina instável necessitando internamento) e acidente vascular cerebral não fatal foi de 6,4%. Esta redução de risco foi proporcional à redução obtida de LDL-c e comparável à redução de risco obtida para uma redução da mesma magnitude se obtida com o uso de estatina.²⁸⁰ Portanto, a ezetimiba deve ser utilizada como terapia adjuvante às estatinas

de alta intensidade quando estas, em sua dose máxima ou na máxima dose tolerada, não são suficientes para se atingir a meta de LDL-c (recomendação: classe I; nível de evidência: B).

7.2.2.2. Inibidores de PCSK9

A PCSK9 é uma protease que regula a atividade do receptor de LDL, induzindo à sua degradação lisossomal. Dessa forma, ao reduzir a quantidade de LDLR na superfície do hepatócito e diminuir a atividade desses receptores, a PCSK9 aumenta a concentração plasmática de LDL-c.²⁸¹ A utilização de anticorpos monoclonais para bloquear a ligação da PCSK9 com o LDLR é a forma mais avançada de inibir a atividade dessa enzima. Esses anticorpos se ligam ao sítio alostérico do LDLR e bloqueiam a ligação PCSK9-LDLR. Consequentemente, aumentam a recirculação do receptor e reduzem os níveis séricos de LDL-c. Meta-análises já publicadas apontam para uma redução consistente de cerca de 50% dos níveis séricos do LDL-c em diversos cenários clínicos, isoladamente ou em combinação com máxima terapêutica tolerada.²⁸²

Estão disponíveis no mercado nacional dois anticorpos, ambos na forma de solução injetável, em “canetas” prontas para injeção, que não permitem fracionamento da dose: evolocumabe, na apresentação de 140 mg, e alirocumabe, na apresentação de 75 e 150 mg. Ambos são utilizados de maneira semelhante, com injeção subcutânea a cada duas semanas (embora evolocumabe possa ser também usado na dose de 420 mg, 1 vez ao mês). Os dois fármacos foram testados no cenário da HFHe, em adição à máxima terapêutica tolerada com estatina com ou sem outros hipolipemiantes associados, com semelhante redução de LDL-c entre 50 e 60%.²⁸³⁻²⁸⁵ Na HF, 300 pacientes (106 com HFHo, incluindo adolescentes entre 14 -18 anos de idade, na inclusão) receberam evolocumabe 420 mg a cada 4 semanas por um tempo (mediana) de 4,1 anos. A redução do LDL-c do basal à semana 12 foi de 21,2% (-59,8 mg/dL) em pacientes com HFHo e de 54,9% (-104,4 mg/dL) naqueles com HFHe grave. Esse resultado se manteve com o tempo. Dos 48 pacientes com HFHo que receberam dose titulada para 420 mg a cada duas semanas, a redução de LDL-c aumentou de -19,6% na semana 12 a -29,7%, 12 semanas após a dose de 420 mg a cada duas semanas.²⁸⁵ Evolocumabe foi também testado em pacientes com HFHo na dose de 420 mg, via subcutânea (SC), 1 vez ao mês, com redução média de LDL-c de cerca de 21%.²⁸⁶ Por essa razão, evolocumabe é também aprovado para uso na HFHo.

A redução de desfechos cardiovasculares com inibidores de PCSK9 foi demonstrada em populações de alto risco cardiovascular, com doença aterosclerótica clínica estabelecida. No estudo FOURIER,²⁸⁷ foram avaliados 27.564 pacientes com DCV estabelecida (doença coronariana, cerebrovascular ou doença arterial periférica), que, apesar da máxima terapêutica tolerada, permaneciam fora da meta de LDL < 70 mg/dL. Após um tempo mediano de seguimento de 2,2 anos, o uso de evolocumabe esteve associado a uma redução de 15% no desfecho primário de morte cardiovascular, IAM, AVE, hospitalização por angina instável ou necessidade de procedimento de revascularização miocárdica. Já no estudo ODYSSEY Outcomes,²⁸⁸ que envolveu 18.924 pacientes após síndrome coronariana aguda recente (1 a 12 meses antes da inclusão no estudo) com LDL $\geq$ 70 mg/dL apesar da máxima

terapêutica tolerada com estatina associada ou não a outros hipolipemiantes, o uso de alirocumabe reduziu em 15% o desfecho primário composto de morte coronariana, IAM não fatal, AVE fatal ou não ou angina instável com necessidade de hospitalização. O tempo mediano de seguimento foi de 2,8 anos.

Portanto, considerando a eficácia hipolipemiante nos pacientes com HF e a demonstração de redução de desfechos cardiovasculares em populações de alto risco, o uso de inibidores de PCSK9 está indicado nos pacientes que, apesar da terapêutica com estatina de alta intensidade, ou na máxima dose tolerada, preferencialmente já associada a ezetimiba, permanecem fora da meta de LDL-c (recomendação: classe I; nível de evidência: A).

7.2.2.3. Colestiramina

A colestiramina é uma resina que se liga aos ácidos biliares no intestino, formando um complexo insolúvel que é excretado nas fezes. Com o aumento da sua excreção, a síntese de ácidos biliares aumenta no hepatócito à custa de uma elevação na síntese do colesterol, mas principalmente por um aumento na expressão dos LDLR que retiram LDL da circulação, reduzindo seu nível plasmático.²⁸⁹ O efeito hipolipemiante da colestiramina é variável, podendo chegar até cerca de 30% de redução de LDL-c na dose máxima.²⁹⁰ A colestiramina é apresentada em envelopes de 4 g, e sua posologia inicial é de 4 g ao dia, podendo-se alcançar no máximo 24 g/dia, embora posologias superiores a 16 g sejam dificilmente toleradas.

Os principais efeitos colaterais relacionam-se ao aparelho digestivo (plenitude gástrica, náuseas), interferindo na motilidade intestinal e causando obstipação e meteorismo. O fármaco diminui a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, K, E) e de ácido fólico, sendo eventualmente necessária a suplementação desses elementos. A colestiramina deve ser utilizada uma hora antes ou três horas após a ingestão de outros medicamentos, para não diminuir a absorção deles. A redução de desfechos cardiovasculares com colestiramina foi demonstrada na fase pré-estatina. Ela também reduziu a incidência de infarto do miocárdio em 19% em homens hipercolesterolêmicos em prevenção primária, em 7 anos de seguimento, no estudo Lipid Research Clinics.²⁹¹

A colestiramina pode ser utilizada como terapia adjuvante quando a terapêutica de alta intensidade com estatina, preferencialmente já associada a ezetimiba e/ou um inibidor de PCSK9, não é suficiente para se chegar à meta de LDL-c (recomendação: classe IIa; nível de evidência: B). O fármaco pode ser especialmente útil em crianças com menos de 8 anos que ainda não podem receber estatinas e em gestantes.

8. Terapias Alternativas para Tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Bypass Ileal Parcial

A cirurgia de *bypass* ileal parcial começou a ser realizada para tratamento da hipercolesterolemia na década de 1960, proporcionando redução sustentada do LDL-c por mais de 20 anos.²⁹² A operação foi avaliada no ensaio clínico randomizado *Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias* (POSCH), envolvendo 838 pacientes sobreviventes de IAM,

com LDL-c médio de 179 mg/dl. Em relação ao grupo controle, os participantes submetidos à operação apresentaram redução do LDL-c de 38% e diminuição do desfecho combinado de morte coronariana ou IAM não fatal de 35%.²⁹³

Em um pequeno estudo com 11 portadores de HFHe, a cirurgia de *bypass* ileal parcial resultou em redução do LDL-c de aproximadamente 20% após 2 anos.²⁹⁴

O principal efeito colateral dessa cirurgia é a diarreia (média de mais de três evacuações diárias após a operação). Litíase renal e biliar também são relatadas como eventos adversos.^{292,293}

Com a introdução das estatinas na prática clínica nas décadas de 1980/1990, e posteriormente de outros medicamentos hipolipemiantes, a cirurgia de *bypass* ileal parcial deixou de ser utilizada no tratamento da hipercolesterolemia. O papel desse procedimento no manejo da HF e na prevenção da DCV na vigência da terapia farmacológica atual é desconhecido.

Vale ressaltar que algumas técnicas contemporâneas de cirurgia bariátrica que resultam em redução expressiva do peso, como a cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux e a derivação biliopancreática, também promovem redução do LDL-c.²⁹⁵

8.1. Recomendação

Embora a cirurgia de *bypass* ileal tenha mostrado redução do LDL-c e de eventos cardiovasculares, não se recomenda de rotina esse procedimento em portadores de HF, dada a existência de várias outras modalidades de tratamento eficazes, não invasivas e de menor risco (recomendação: classe IIB; nível de evidência: B).

8.2. Plasmaférese e LDL-aférese

LDL-aférese (LA) e plasmaférese são duas opções de tratamento a partir de filtração sanguínea extracorpórea. Ambas envolvem sessões com duração de 2 a 3 horas, semanais ou quinzenais. A principal diferença entre os dois procedimentos é a especificidade. No procedimento de plasmaférese, ocorre separação das células do sangue e plasma do paciente, de modo que as sanguíneas são retidas e misturadas em um fluido de reposição para retornar ao paciente, enquanto o plasma juntamente com as proteínas (incluindo o HDL-C) é descartado. Os efeitos colaterais envolvem suscetibilidade a infecções, náusea, hipertensão, hipotensão e urticária.²⁹⁶

Já na LA, o plasma não é descartado, mas passa por um filtro de precipitação para a remoção seletiva de colesterol de LDL, VLDL e Lp(a). Os efeitos colaterais mais frequentes incluem hipotensão, anemia, náusea, rubor e cefaleia, além de intercorrências com o acesso venoso.²⁹⁷

Existem vários métodos de aférese, incluindo adsorção de celulose sulfato de dextrano, precipitação de LDL-c extracorpórea induzida por heparina, imunoabsorção e dupla aférese de plasma de lipoproteínas. Ao se compararem os métodos disponíveis em relação à sua capacidade de redução de lipídios, apenas pequenas diferenças foram observadas. Via de regra, esses métodos seletivos reduzem os valores de LDL-c do plasma em média de 50 a 70% após

tratamento único.^{298,299} O intervalo de tempo para retorno ao nível basal de LDL-c varia entre quatro dias e três a quatro semanas.

Pela especificidade, a LA é mais bem tolerada com menor taxa de efeitos colaterais comparada à plasmaférese (2% versus 12%, respectivamente) e mais eficaz em reduzir o LDL-c (60 a 65% versus 50%, respectivamente); porém, com menor disponibilidade e custo duas vezes maior.³⁰⁰

8.3. LDL-aférese em Crianças Homozigóticas ou Heterozigóticas Compostas

Os critérios recomendados para indicação de LA ou plasmaférese após dieta associada à farmacoterapia otimizada, em pacientes pediátricos homozigóticos e heterozigóticos compostos, incluem:

- Redução menor do que 50% em relação ao LDL-c basal ou valores de LDL-c mantidos acima de 360 mg/dl: esses critérios são modificáveis de acordo com o contexto clínico de cada paciente, que envolve, dentre outros aspectos, a progressão da doença aterosclerótica. Estudos retrospectivos e de segmento longitudinais demonstram que a terapia com LA em crianças resultou em redução e/ou desaparecimento dos xantomas cutâneos, retardo da evolução de estenose valvar aórtica e supra-aórtica, e regressão de lesão coronariana.³⁰¹⁻³⁰⁵ A dieta e farmacoterapia devem ser continuadas com os procedimentos de aférese, já que as estatinas, quando associadas, reduzem o LDL-c em até 70% ou mais. As estatinas também retardam o efeito rebote de elevação dos níveis de LDL-c pós-aférese.

- Idade de início da LA: o prognóstico cardiovascular depende do início do tratamento; quanto mais precoce, melhor. A idade para início da LA é a partir de 5 anos, preferivelmente antes dos 8 anos de idade. Em casos mais graves, pode-se iniciar em idades mais precoces.³⁰³ A partir de 10 anos, a LA não se mostrou tão benéfica nos estudos de seguimento e retrospectivos.³⁰³

- Monitoramento da progressão da aterosclerose: a presença de aterosclerose progressiva é um dos critérios para escolha de tratamentos invasivos. Exames de imagem como ecocardiograma transtorácico para avaliação da presença e/ou progressão da doença valvar aórtica e arco aórtico, ultrassom de carótidas para mensurar o espessamento médio-intimal e de placas de ateroma, teste ergométrico devem ser realizados no início do tratamento e a cada 2 anos durante o seguimento.^{303,304}

- Contra-indicações para aférese: diáteses hemorrágicas, resistência à adequada coagulação e hipersensibilidade à heparina.

- Efeitos colaterais: a anemia ferropriva é o efeito colateral mais frequente, hipotensão e dificuldades de acesso venoso também são reportados com menor frequência.

- Segurança: é um procedimento seguro e tolerável para crianças e adolescentes, em centros especializados.³⁰⁶

Numerosos estudos de casos e avaliações clínicas demonstraram que crianças submetidas à LA por muitos anos (até 20 anos) se desenvolveram normalmente.³⁰⁶⁻³⁰⁸

8.4. LDL-aférese em Pacientes Adultos com HFHo ou HFHe Graves

Nos pacientes com HFHo ou HFHe graves, após 6 meses sem resposta adequada³⁰⁹ à máxima terapêutica medicamentosa, que inclui estatinas, ezetimiba e inibidores do PCSK9, ou intolerância medicamentosa, a LA é indicada nas seguintes situações:

1. HFHo funcionais com colesterol LDL-c ≥ 300 mg/dl (ou colesterol não HDL ≥ 330 mg/dl).
2. HFHe funcionais com colesterol LDL-c ≥ 300 mg/dl (ou colesterol não HDL ≥ 330 mg/dl) e um ou nenhum fator de risco.
3. HFHe funcionais com colesterol LDL-c ≥ 200 mg/dl (ou colesterol não HDL ≥ 230 mg/dl) e dois ou mais fatores de risco ou Lp (a) alta, ≥ 50 mg/dl.
4. HFHe funcionais com colesterol LDL-c ≥ 160 mg/dl (ou não HDL colesterol ≥ 190 mg/dl) e presença de DCV clínica ou subclínica ou fatores de risco como diabetes e tabagismo).

Vários ensaios clínicos confirmaram os benefícios de LA na prevenção e redução da progressão da doença aterosclerótica.³¹⁰⁻³¹⁷ Outros efeitos com comprovado benefício também são relatados, como melhora da função endotelial,³¹⁸ vasodilatação coronariana,³¹⁹ melhora no fluxo microvascular³²⁰ e perfusão miocárdica.³²¹ A LA é o único tratamento que reduz consistentemente os níveis de Lp (a) em mais de 50%.^{322,323}

Apesar de a LA ser o tratamento mais viável para certos pacientes homozigóticos e heterozigóticos graves, o procedimento está disponível em poucos centros no mundo, em função do alto custo.

8.5. Recomendação para a Indicação de LDL-aférese em Adultos com HFHo ou HFHe Graves e Crianças com HFHo

Estudos retrospectivos ou coortes de segmento a longo prazo demonstram que pacientes com HFHo ou HFHe graves dificilmente alcançam as metas preconizadas de LDL-c, apesar das doses máximas da terapêutica otimizada associadas a sessões semanais ou quinzenais de LA. Estudos demonstram que, apesar das dificuldade na redução do colesterol, pacientes que apresentaram valores mais baixos de LDL-c tiveram melhor sobrevida e menos eventos cardiovasculares do que aqueles com níveis mais elevados. Esse benefício foi independente do tipo de tratamento realizado. Portanto, a extensão da redução lipídica, bem como seu início precoce, determinaram os resultados clínicos de modo independente.³²⁴ Sendo a LA o procedimento que mais reduz os valores de LDL-c, ela é recomendada para adultos e crianças (recomendação: classe I; nível de evidência: C).

8.6. Transplante Hepático

O transplante hepático pode ser uma alternativa para pacientes HF refratários ao tratamento farmacológico³²⁵ e está indicado especialmente para os portadores de HFHo. Entretanto, deve-se sempre discutir com pacientes e familiares para que sejam esclarecidos os riscos e os benefícios do procedimento (recomendação: classe IIB; nível de evidência: C).

9. Algoritmos de tratamento na Hipercolesterolemia Familiar em Adultos

Visando facilitar a abordagem terapêutica da hipercolesterolemia familiar no adulto (> 18 anos) tanto na forma heterozigótica, como na homozigótica e, considerando o risco cardiovascular, cinco algoritmos de tratamento são apresentados nas Figuras 7 a 11.

A Figura 7 mostra o fluxograma de tratamento na hipercolesterolemia familiar heterozigótica de muito alto risco, as metas e a sequência terapêutica proposta para o alcance dessas metas. Estatinas potentes, ezetimiba e inibidores de PCSK9 visando a redução de LDL-c $> 50\%$ e o alcance de LDL-c < 50 mg/dL são recomendados para o alcance de metas de forma escalonada.

Na Figura 8 observamos o fluxograma de tratamento na hipercolesterolemia familiar heterozigótica de alto risco, as metas propostas e o fluxo de tratamento para o alcance das metas. Estatinas potentes, ezetimiba e inibidores de PCSK9 visando a redução de LDL-c $> 50\%$ e o alcance de LDL-c < 70 mg/dL são recomendados para o alcance de metas de forma escalonada.

Na Figura 9 é apresentado o fluxograma de tratamento da hipercolesterolemia familiar heterozigótica de risco intermediário, as metas propostas e o fluxo de tratamento para o alcance das metas. Estatinas potentes, ezetimiba e inibidores de PCSK9, visando a redução $> 50\%$ no LDL-c e o alcance de LDL-c < 100 mg/dL são recomendados para o alcance de metas de forma escalonada.

Na Figura 10 vê-se o fluxograma de tratamento na hipercolesterolemia familiar homozigótica em prevenção secundária, as metas terapêuticas e a sequência terapêutica proposta para o alcance dessas metas. O alvo é alcançar redução $> 50\%$ no LDL-c e meta de LDL-c < 50 mg/dL. Estatinas potentes, ezetimiba são recomendados como primeira linha, além de inibidores de PCSK9, se para o alcance de metas uma redução de LDL-c $< 30\%$ for suficiente e não for homozigoto para receptor de LDL nulo; se o LDL-c permanecer > 50 mg/dL ou se o paciente for homozigoto para receptor de LDL nulo, terapias adicionais como o inibidor de MTP (lomitapide), podem permitir alcance de metas com redução adicional de LDL-c de 50%. Outras terapias adicionais, como aférese e transplante hepático são incluídas no fluxograma e estes pacientes devem sempre ser encaminhados e acompanhados por especialista.

Na Figura 11 vê-se o fluxograma de tratamento na hipercolesterolemia familiar homozigótica em prevenção primária, as metas terapêuticas e a sequência terapêutica proposta para o alcance dessas metas. O alvo é alcançar redução $> 50\%$ no LDL-c e meta de LDL-c < 70 mg/dL. Estatinas potentes, ezetimiba são recomendados como primeira linha, além de inibidores de PCSK9, se para o alcance de metas uma redução de LDL-c $< 30\%$ for suficiente e não for homozigoto para receptor de LDL nulo; se o LDL-c permanecer > 70 mg/dL ou se o paciente for homozigoto para receptor de LDL nulo, terapias adicionais como o inibidor de MTP (lomitapide), podem permitir alcance de metas com redução adicional de LDL-c de 50%. Outras terapias adicionais, como aférese e transplante

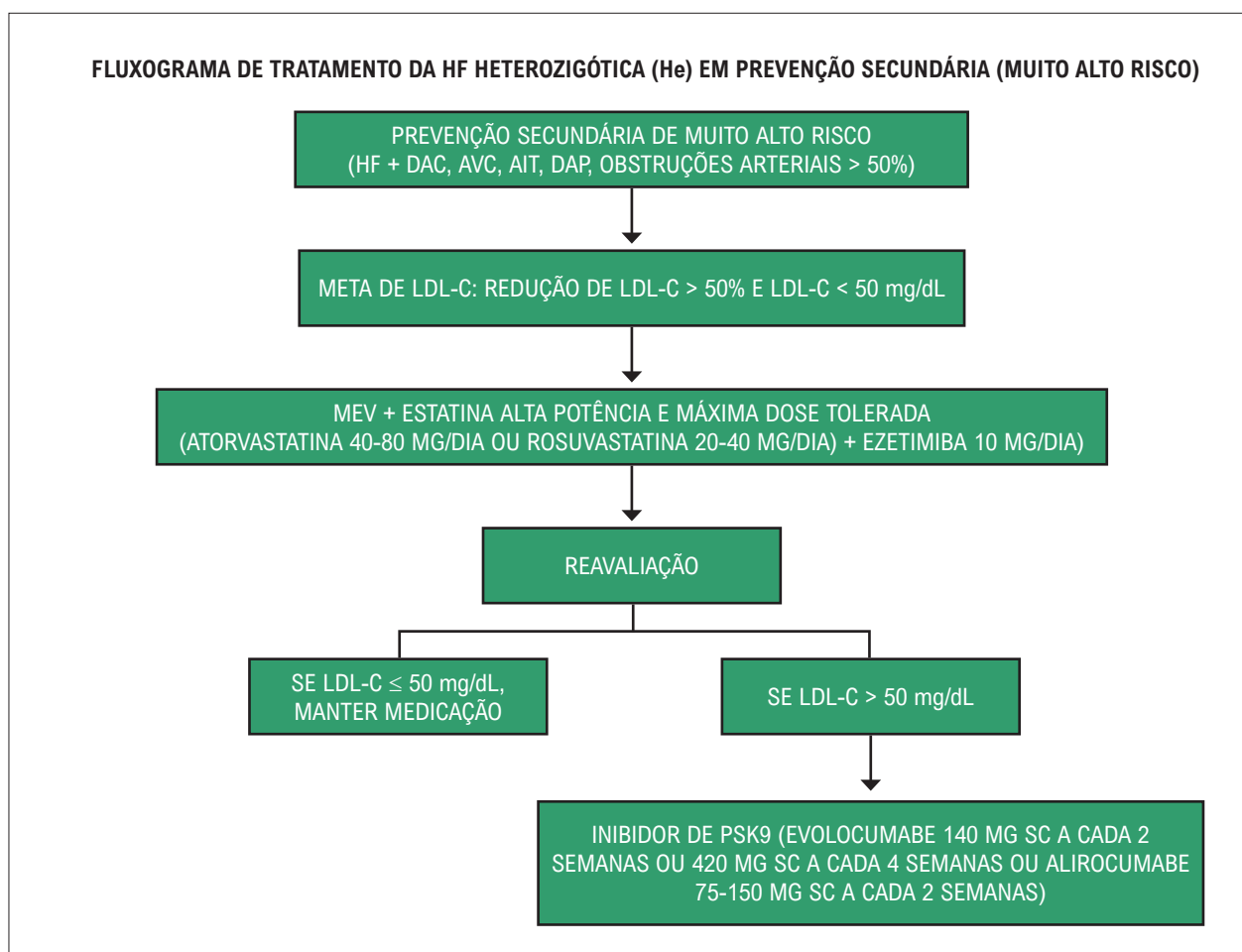


Figura 7 – Fluxograma de tratamento da HF heterozigótica (He) em prevenção secundária (muito alto risco).

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MEV: mudança de estilo de vida.

hepático são incluídas no fluxograma e estes pacientes devem sempre ser encaminhados e acompanhados por especialista.

10. Hipercolesterolemia Familiar na Criança

10.1. Triagem

A suspeição da criança ou do adolescente para HF é de extrema importância; afinal, estima-se que no mundo, a cada minuto, nasça uma criança com HF. No entanto, o diagnóstico nesse grupo é um desafio na prática clínica.⁵⁹

Diversos fatores contribuem para o subdiagnóstico dessa condição. Ressalta-se o desconhecimento quanto às recomendações da idade ideal para o rastreio laboratorial e uma tendência clínica a avaliar o perfil lipídico em crianças com sobrepeso/obesidade ou diabetes melito (crianças com HF são, em sua maioria, eutróficas e, em geral, não são portadoras de diabetes). Além disso, há falhas na obtenção de uma anamnese detalhada desde a primeira consulta de puericultura, em busca de história de DCV prematura ou de

níveis elevados de colesterol, sabidamente conhecidos, em parentes de primeiro grau.

Desse modo, as crianças assintomáticas com HFHe são geralmente identificadas por meio do perfil lipídico sérico, que é realizado na presença de um parente próximo com diagnóstico confirmado de HF.⁵⁷ Nesse contexto, exceto em condições específicas na qual um rastreio precoce está recomendado, a triagem laboratorial de crianças e adolescentes para dislipidemia, incluindo a HF, é recomendada de maneira universal a partir dos 10 anos de idade (recomendação: classe I; nível de evidência: A).

A ferramenta laboratorial inicial de rastreio neste grupo é o perfil lipídico, a partir da análise dos valores de colesterol total e do LDL-c. No entanto, é importante ressaltar:

1. No rastreio universal, o perfil lipídico pode ser realizado sem a necessidade de jejum, uma vez que o estado alimentar não influencia as concentrações de colesterol total, LDL-c e não-HDL-c.

2. Uma medida isolada de LDL-c não é suficiente para o diagnóstico de dislipidemia em criança ou adolescente. Estudos demonstram ampla variação do LDL quando de sua repetição no período mínimo de 2 semanas.³²⁶

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA HF HETEROZIGÓTICA (He) EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA (ALTO RISCO)

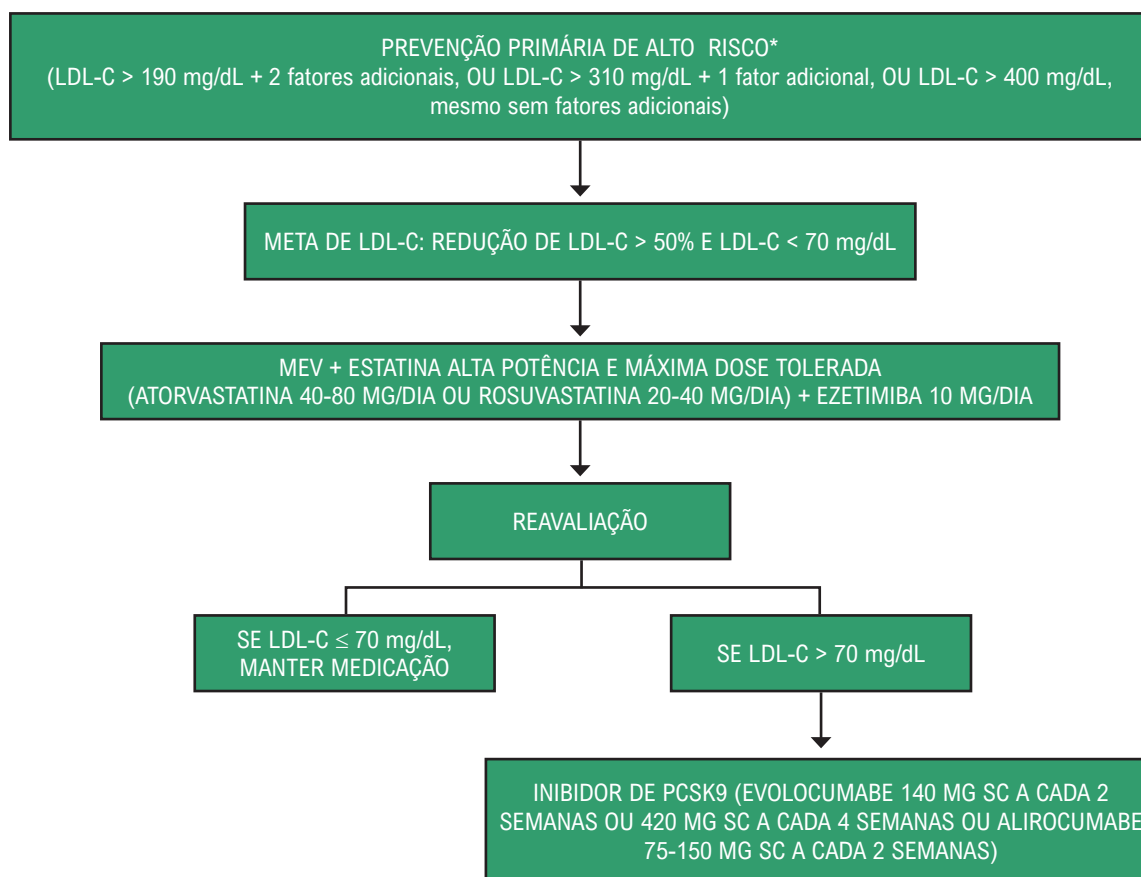


Figura 8 – Fluxograma de tratamento da HF heterozigótica (He) em prevenção primária (alto risco). HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; SC: subcutâneo.

*São considerados fatores de risco adicionais na HF:⁵⁶ idade > 40 anos e sem tratamento, tabagismo, sexo masculino, Lp(a) > 50 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL, hipertensão arterial, diabetes melito, história familiar de DAC prematura em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos), doença renal crônica (TFG < 60 mL/min) e IMC > 30 kg/m².

10.2. Valores do Perfil Lipídico para a Suspeição da Hipercolesterolemia Familiar

1. O algoritmo da triagem laboratorial de crianças ou adolescentes com HF está descrito na Figura 12 (recomendação: classe I; nível de evidência: A).

2. Ressalta-se que, na vigência de níveis de LDL-c > 400 mg/dL, HFHe grave ou HFHo devem ser suspeitadas⁵⁹ (recomendação: classe I; nível de evidência: A).

10.3. Fatores Relacionados ao Aumento do Risco Cardiovascular

Em geral, pacientes com HF são considerados de alto risco cardiovascular, que pode se elevar dependendo da presença de outros fatores.^{139,328,329} Dentre estes, destacam-se: níveis reduzidos de HDL-c, níveis elevados de triglicerídeos, níveis elevados de Lp (a) e fatores de estilo de vida, incluindo tabagismo, dieta aterogênica e sedentarismo.⁵⁶

Ainda nesse grupo, devem ser lembradas condições específicas relacionadas com desenvolvimento de DAC prematura, dentre elas: diabetes melito tipos 1 e 2, doença renal crônica, transplantados cardíacos, doença de Kawasaki, doença inflamatória crônica, paciente vivendo com vírus da imunodeficiência humana (HIV), síndrome nefrótica e crianças que foram submetidas a tratamento para neoplasias.²²⁴

10.3.1. Triagem para o Diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar Além do Perfil Lipídico Laboratorial

Dada a gravidade dos pacientes e a precocidade das lesões cardíacas, há necessidade de monitoramento das complicações, idealmente a partir do diagnóstico, o que normalmente acontece após os 2 anos de idade. Consiste na determinação de marcadores da aceleração da progressão da aterosclerose, da função cardíaca e de lesões valvares e da raiz aórtica.

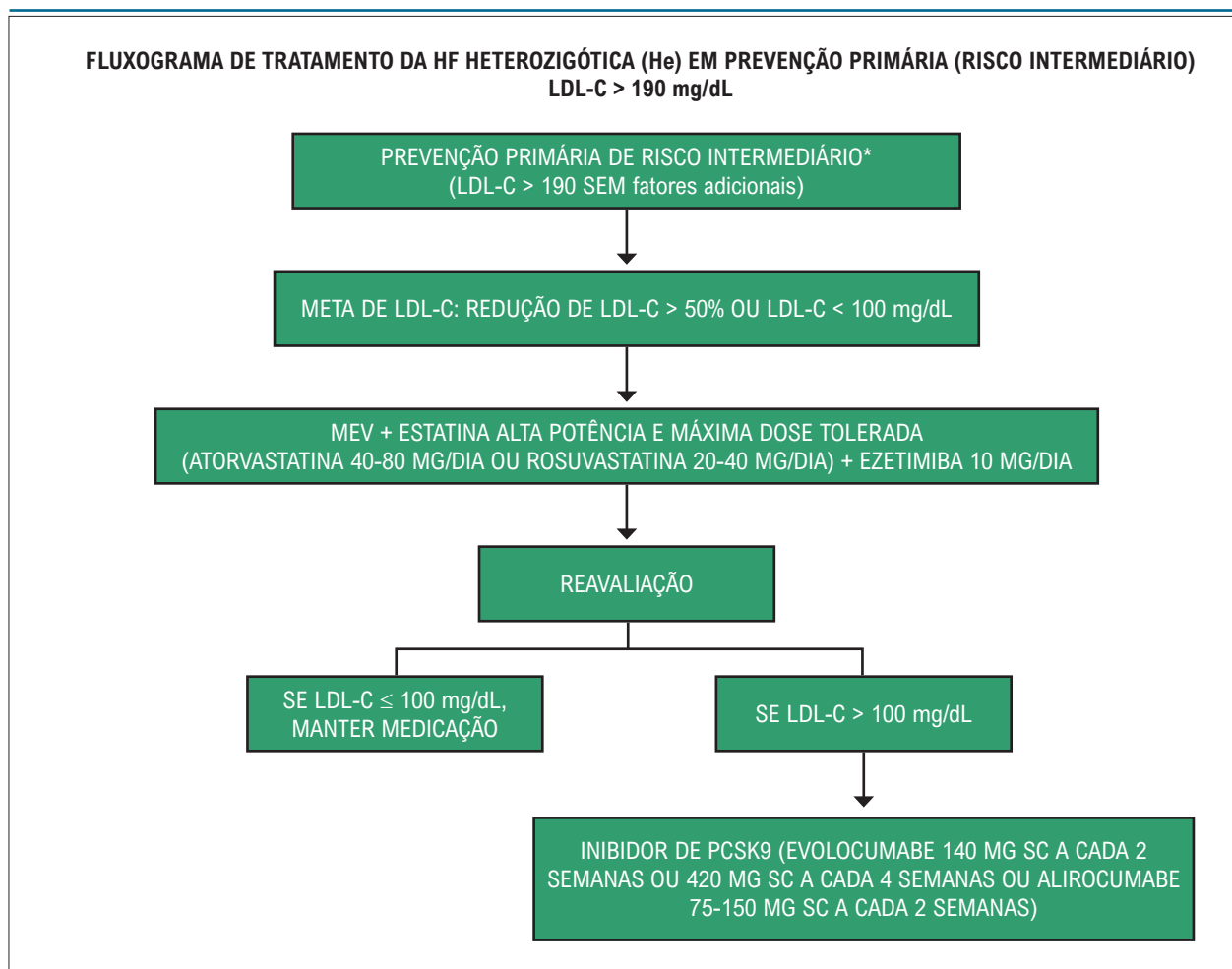


Figura 9 – Fluxograma de tratamento da HF heterozigótica (He) em prevenção primária (risco intermediário). HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; SC: subcutâneo.

*São considerados fatores de risco adicionais na HF:⁵⁶ idade > 40 anos e sem tratamento, tabagismo, sexo masculino, Lp(a) > 50 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL, hipertensão arterial, diabetes melito, história familiar de DAC prematura em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 60 anos), doença renal crônica (TFG < 60 ml/min) e IMC > 30 kg/m².

Em relação ao monitoramento da aterosclerose, deve-se determinar a estrutura e a função arterial periodicamente, o que pode ser utilizado na tomada de decisões do manejo medicamentoso e das metas de LDL-c. A espessura médio-intimal tem sido considerada a forma ideal e de mais fácil realização de avaliação estrutural da parede vascular em crianças portadoras de HF, especialmente nas com mais de 8 anos, utilizando-se os critérios validados internacionalmente para a idade³³⁰ (recomendação: classe IIa; nível de evidência: B). Recentemente, tem-se demonstrado que a tomografia axial computadorizada pode ser ainda mais sensível, mas seu uso parece ser reservado para os pacientes com HFHo¹⁴⁴ (recomendação: classe IIa; nível de evidência: C).

Existem várias formas de avaliação de função endotelial descritas para esses pacientes, entre as quais: *distensibilidade mediada por fluxo (por tonometria digital)*, *hiperemia reativa pós-oclusiva* e *velocidade de onda de pulso*. Ainda não há consenso de qual a forma de avaliação mais sensível e específica, sendo então sugerida a utilização do método que

for mais validado localmente^{331,332} (recomendação: classe IIa; nível de evidência: C).

O *strain global* do ventrículo esquerdo parece estar diminuído em crianças com dislipidemias graves; por isso, deve-se avaliar periodicamente as funções ventriculares destes pacientes, utilizando-se inicialmente a ecocardiografia convencional. Também é importante realizar a avaliação das valvas cardíacas e da raiz aórtica, no intuito de afastar possibilidade de disfunções, dilatações ou calcificações. O método que tem se mostrado mais sensível para isso é também a tomografia axial computadorizada³³³ (recomendação: classe IIa; nível de evidência: C).

10.4. Tratamento

A indicação, o manejo e as metas a serem alcançadas com a instituição dos tratamentos não farmacológico e farmacológico estão descritos na Figura 13 (recomendação: classe II; nível de evidência: A).

Atualização

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA HF HOMOZIGÓTICA (Ho) EM PREVENÇÃO SECUNDÁRIA (MUITO ALTO RISCO) LDL-C > 500 mg/dL, NÃO TRATADO, OU > 300 mg/dL SOB TRATAMENTO*

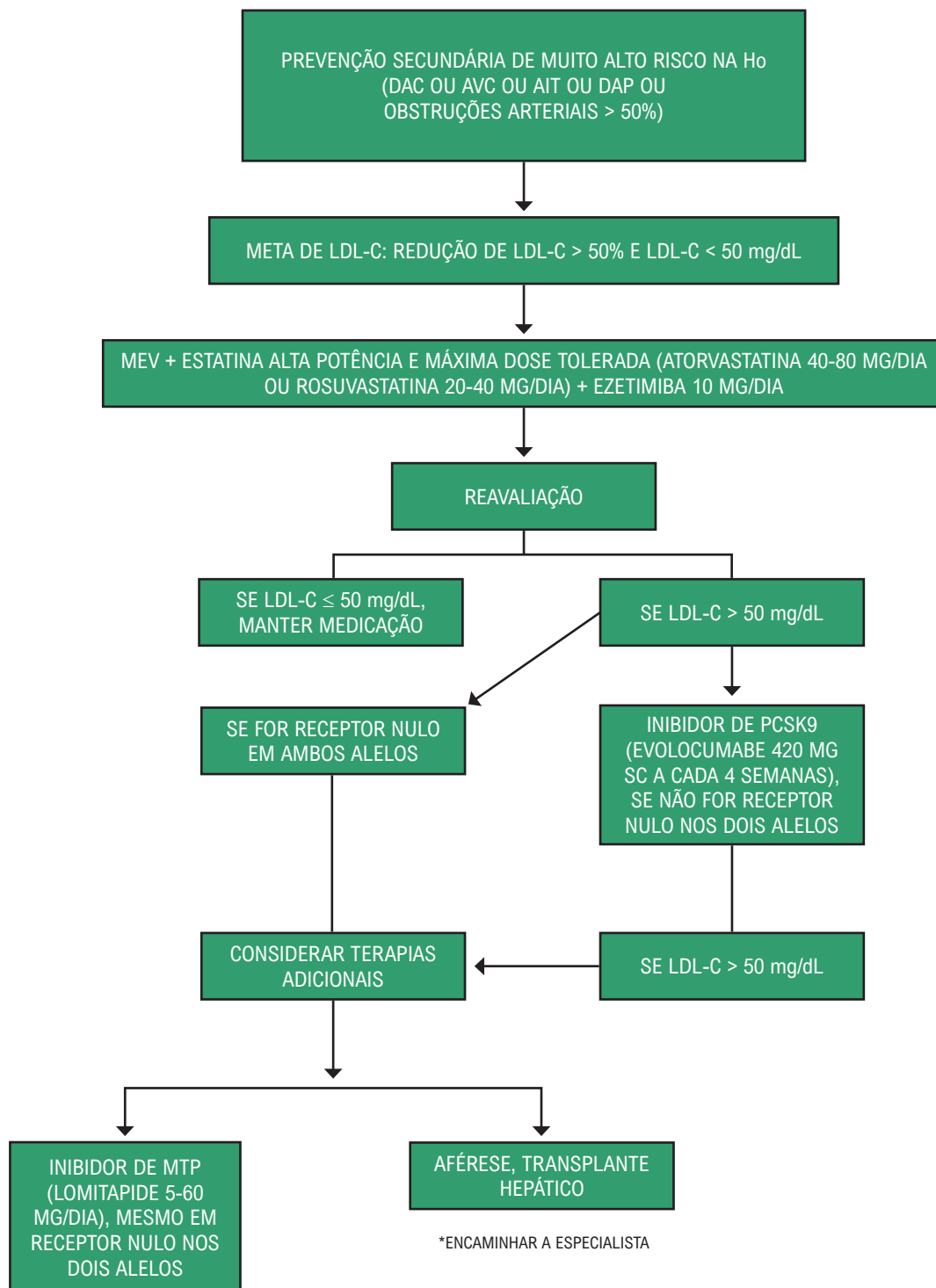


Figura 10 – Fluxograma de tratamento da HF homozigótica (Ho) em prevenção secundária. AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MEV: mudança de estilo de vida.

**FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA HF HOMOZIGÓTICA (Ho) EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA
LDL-C > 500 mg/dL, NÃO TRATADO, OU > 300 mg/dL SOB TRATAMENTO***

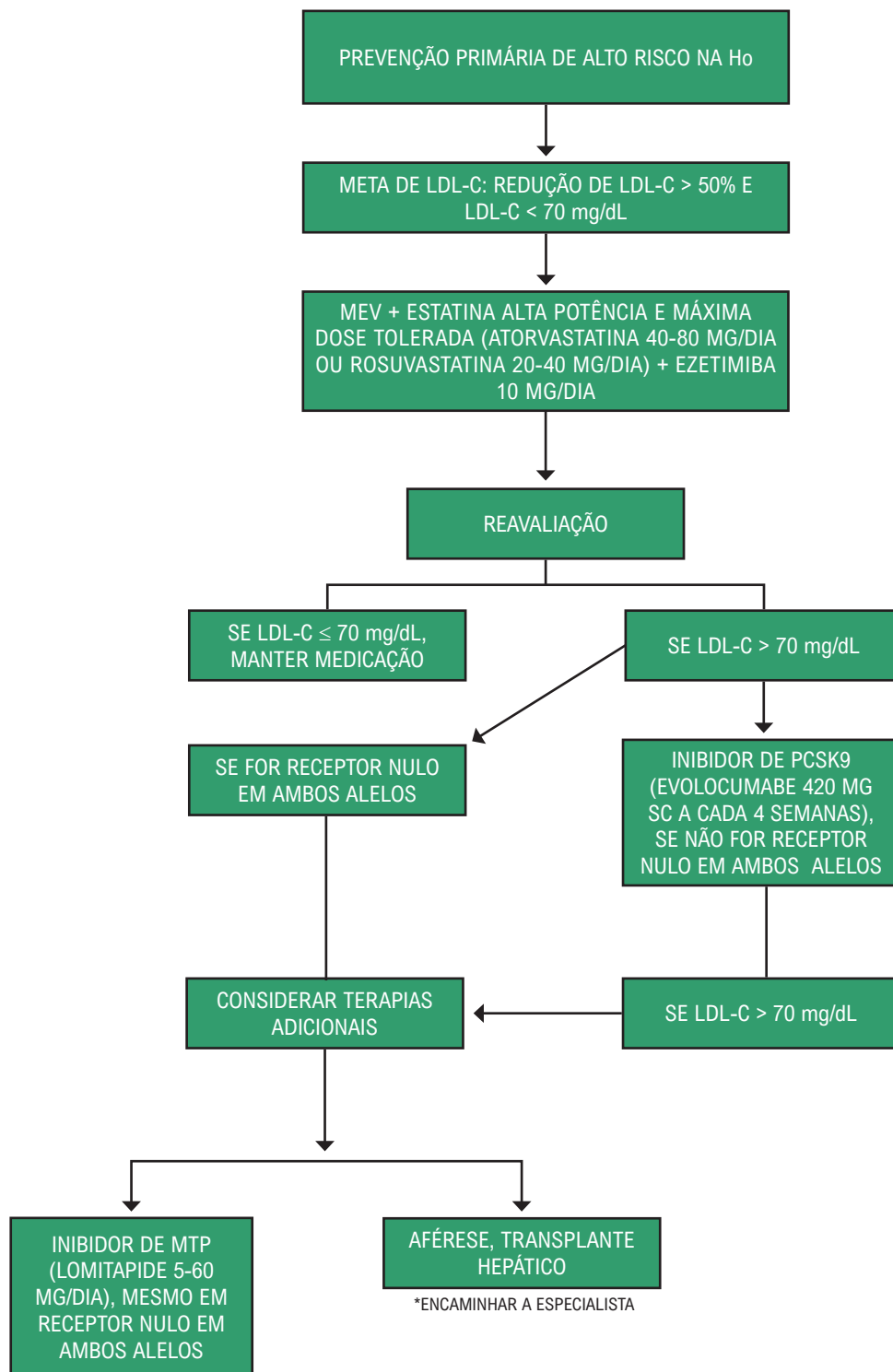


Figura 11 – Fluxograma de tratamento da HF homozigótica (Ho) em prevenção primária. AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MEV: mudança de estilo de vida; MTP: proteína de transferência de triglicerídeos microssomal.

Atualização

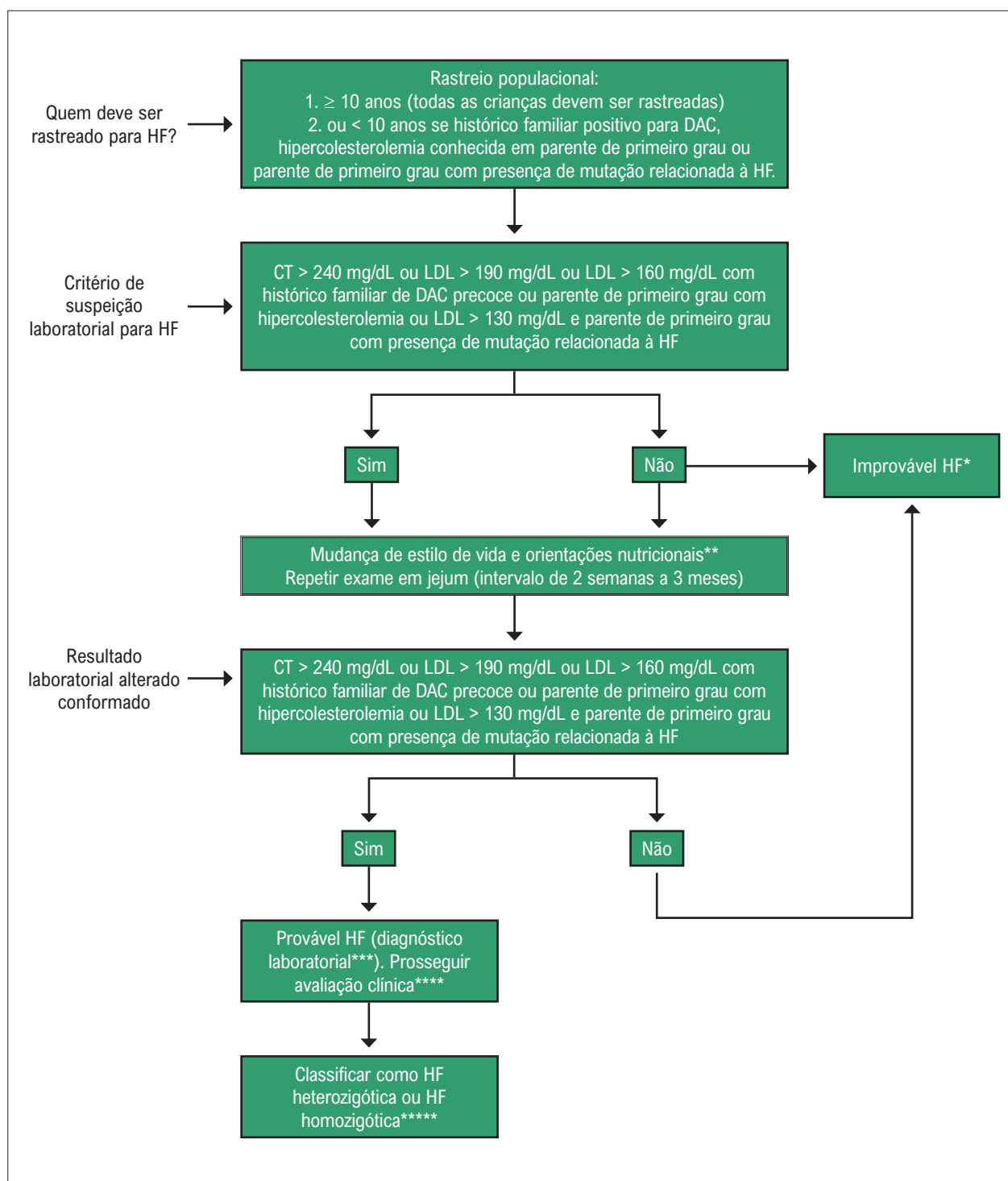


Figura 12 – Algoritmo de triagem laboratorial de hipercolesterolemia familiar em crianças e adolescentes. Adaptado de Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents;²²⁴ Wiegman A, et al.³²⁷

DAC: Doença arterial coronariana; HF: hipercolesterolemia familiar; CT: Colesterol total; LDL: Low-density lipoprotein.

*Improvável HF: a ausência de critérios laboratoriais para HF não significa que outra dislipidemia não esteja presente. A criança ou adolescente com níveis de perfil lipídico fora do valor de referência para sua faixa etária deverá seguir com avaliação clínica. Importante avaliar causas secundárias nesta faixa etária: disfunção renal, tireoidiana, HIV, doenças auto-imunes, diabetes e obesidade, dentre outras.

**Mudança de estilo de vida e orientação nutricional; vide seção terapia não farmacológica.

***Quando disponível o teste genético deve ser ofertado.

****Avaliação clínica: sinais clínicos como xantomas, xantelasma, arco corneano e espessamento de tendões devem ser avaliados. Descartar condições clínicas não HF que cursam com hipercolesterolemia. Escores de Dutch devem ser aplicados nesta etapa.

*****Vide seção: Particularidades no manejo do paciente com HFO

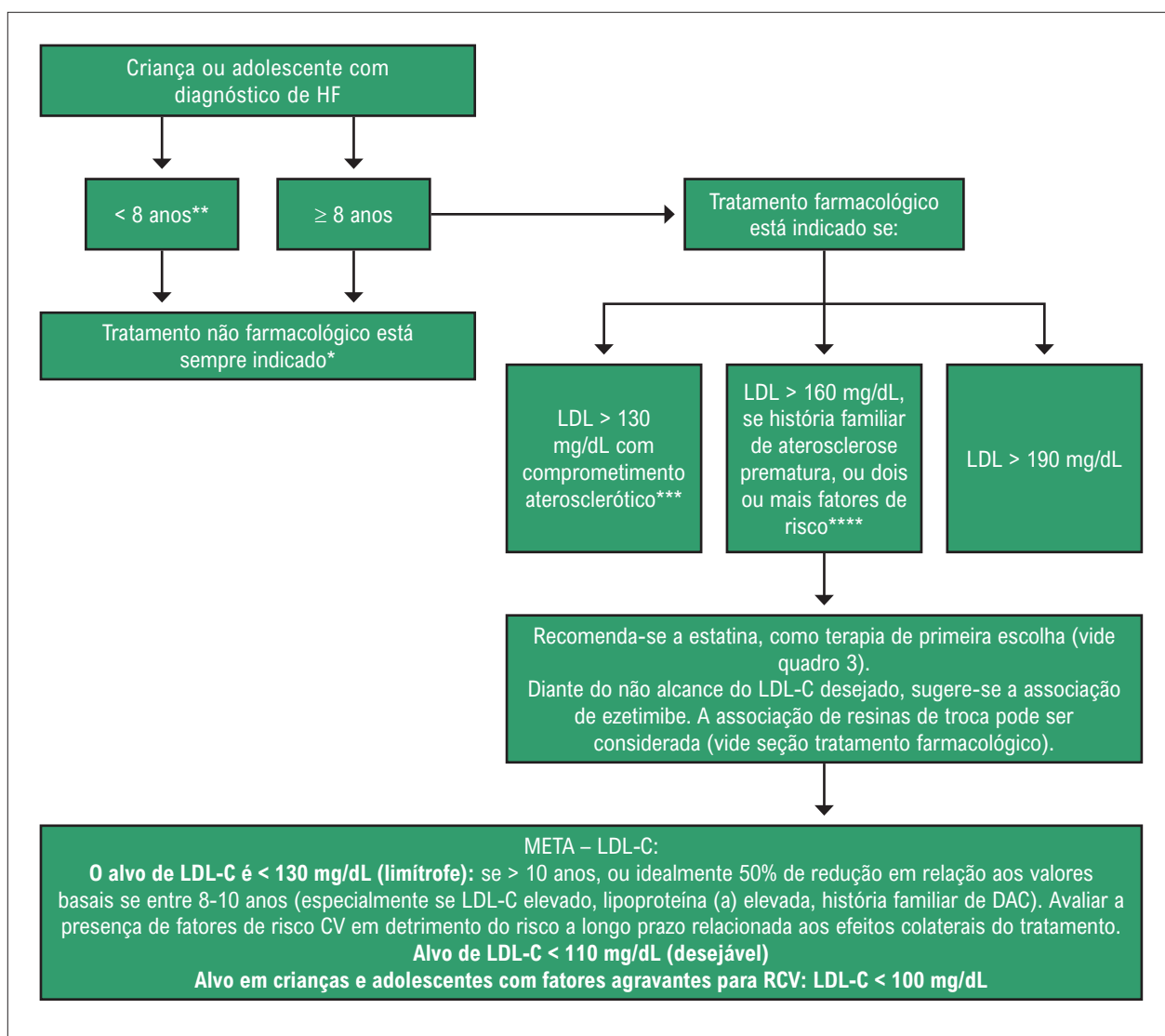


Figura 13 – Algoritmo do Manejo da hipercolesterolemia familiar em crianças e adolescentes. Adaptado de Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents;²²⁴ Wiegman A, et al.³²⁷

HF: hipercolesterolemia familiar; LDL: Low-density lipoprotein; DAC: Doença Arterial Coronariana; RCV: Risco Cardiovascular.

*Todas as crianças devem ser submetidas a terapia não farmacológica: Vide seção terapia não farmacológica.

**Em crianças menores de 8 anos a decisão por terapia farmacológica deverá ser avaliada de forma individualizada, em geral, para pacientes heterozigotos graves ou homozigotos.

***Se LDL > 130 mg/dL, sem comprometimento aterosclerótico, optar por tratamento não-farmacológico.

****Vide seção fatores relacionados ao aumento do RCV.

10.4.1. Tratamento Não Farmacológico

Mesmo em crianças com HF, a modificação do estilo de vida é parte fundamental do tratamento. O manejo da dislipidemia deve ser, preferencialmente, com o apoio de uma equipe interdisciplinar. Deve-se associar o combate ao fumo, primário ou passivo, além do controle intensivo de hipertensão arterial e sobrepeso ou obesidade em todos os pacientes, logo a partir do diagnóstico.

10.4.1.1. Dieta

Sabe-se que, na HF, a dieta tem efeito parcial, pelas suas características fisiopatológicas. Apesar disso, recomenda-se a dieta

a partir do diagnóstico. Isso porque há um efeito ainda significativo sobre as lipoproteínas e apolipoproteínas, além de haver evidência de diminuição do padrão inflamatório desses pacientes, tanto menor quanto maior a ingestão de ácidos graxos poli-insaturados, e maior quanto maior a ingestão de calorias e colesterol.^{334,335}

Como em todas as crianças da população geral, deve-se diminuir a ingestão de ácidos graxos saturados e aumentar a ingestão de ácidos graxos mono e poli-insaturados, que devem ser majoritariamente de origem vegetal, sendo o óleo de canola o de melhor resultado. Deve-se também eliminar os ácidos graxos *Trans*, aumentar a ingestão de frutas e verduras (estimulando ao máximo o consumo de fibras, mas

preferencialmente as dos alimentos) e restringir a ingestão de açúcar adicionado^{334,335} (recomendação: classe IIa; nível de evidência: B).

Mesmo na criança, a forma de tratamento dietético inicial segue as orientações denominadas dieta tipo I, sendo calculadas a partir do volume calórico total segundo volume de calorias, macro e micronutrientes para proporcionar um adequado crescimento e desenvolvimento^{334,335} (recomendação: classe I; nível de evidência: B).

Caso não haja a resposta adequada à dieta tipo I, institui-se a dieta tipo II, recomendando-se fortemente o manejo por um especialista em nutrição (nutricionista ou nutrólogo), pois o risco de desnutrição, de macro ou micronutrientes (principalmente de vitaminas lipossolúveis), é muito grande, sendo os pacientes menores e em uso de ezetimiba ou resinas de troca os de risco máximo³³⁶ (recomendação: classe I; nível de evidência: B).

10.4.1.2 Atividade Física

Para crianças com idade entre 6 e 17 anos, recomendam-se 60 minutos ou mais por dia de atividade aeróbica, de grau intenso a vigoroso. São recomendadas também atividades de força muscular e *muscle-strengthening and bone-loading* pelo menos três vezes por semana (recomendação: classe IIa; nível de evidência: B).^{337,338}

As crianças pré-escolares devem permanecer ativas ao longo do dia, para estimular o crescimento, o desenvolvimento e adquirir um repertório de capacidades motoras. Deve-se atingir um total de pelo menos 3 horas ativas por dia (recomendação: IIa; evidência: B).

Mesmo não havendo consenso sobre a quantidade de atividade física necessária para o controle do impacto da dislipidemia em crianças, sabe-se que o comportamento ativo melhora a função endotelial e determina regressão de espessamento médio-intimal³³⁹ (recomendação: IIa; evidência: B).

Pacientes com dislipidemia, especialmente com HF, podem necessitar de um programa de reabilitação cardiopulmonar e metabólico de modo integrado e interdisciplinar. Mesmo na infância, por vezes é mais seguro instituir inicialmente uma atividade física supervisionada, mesmo porque se sabe que esse tipo de abordagem pode determinar melhor controle dos fatores de risco cardiovasculares e regressão da aterosclerose subclínica³⁴⁰ (recomendação: IIa; evidência: A).

10.4.2. Tratamento Farmacológico

Recomenda-se que, seguindo rigorosamente os critérios descritos adiante e após mudança de estilo de vida, a terapia hipolipemiente seja iniciada após os 8 anos de idade. O tratamento em menores de 8 anos pode ser indicado em casos graves e após avaliação individualizada. Tem como objetivo a redução de pelo menos 50% no LDL-c e, se possível, o alcance da meta de valores < 110 mg/dl de LDL-c (desejável), ou no mínimo de 130 mg/dl (limítrofe), além da redução de xantomatose e prevenção do aparecimento de DAC (recomendação: I; evidência: A).

10.4.2.1. Estatinas

O uso de estatinas diminui significativamente colesterol total, LDL-c e Apo B, sem aparente ocorrência significativa de efeitos adversos, relacionados a desenvolvimento sexual, toxicidade muscular ou hepática. O fármaco pode ser utilizado a partir dos 8 anos de idade (em casos individualizados, pode ser prescrito em menores de 8 anos).^{59,341,342} As estatinas podem diminuir o LDL-c em cerca de 30% e aumentar o HDL-c em 5%³⁴³⁻³⁴⁸ (recomendação: IIa; evidência: A).

Recentes publicações evidenciaram que as estatinas, além da redução de colesterol total e LDL-c nessa faixa etária, promoveram melhora da função endotelial, diminuição da espessura íntima-média da carótida e regressão de xantomatos (recomendação: IIa; evidência: B).³⁴⁹ As doses usualmente utilizadas dos hipolipemiantes em crianças e adolescentes são descritas no Quadro 3.

Doses maiores que as descritas podem ser utilizadas após análise individual do risco em crianças/adolescentes. Nesse grupo, sugere-se a utilização inicial da menor dose possível de estatinas (recomendação: IIa; evidência: C). Nas situações em que a meta de LDL-c não for atingida com a dose máxima tolerada de estatina, o uso de ezetimiba está indicado como segunda escolha associada ao tratamento (recomendação: II; evidência: C).

10.4.2.2. Inibidores da Absorção do Colesterol

O uso do ezetimiba como monoterapia diminui em cerca de 28% os valores de LDL-c em crianças com HFHe. Recomenda-se seu uso como monoterapia a partir dos 5 anos e, em associação com estatina, em crianças acima de 8 anos^{342,350} (recomendação: IIb; evidência: C).

Quadro 3 – Doses de hipolipemiantes utilizados em crianças e adolescentes

Fármaco	Doses (mg)
Lovastatina	10 a 40
Pravastatina	10 a 40
Sinvastatina	10 a 40
Rosuvastatina	5 a 40
Atorvastatina	10 a 40
Colestiramina*	4 a 16
Ezetimiba	10

* Em gramas.

10.4.2.3. Sequestrantes dos Ácidos Biliares

Os sequestrantes dos ácidos biliares podem ser utilizados em qualquer idade. Diminuem em média, como monoterapia, cerca de 10 a 15% dos níveis de LDL-c. Podem ser também associados com estatinas ou ezetimiba, mas em horários de administração diferentes. Pelo risco de desnutrição relacionado às vitaminas lipossolúveis, recomenda-se monitoramento nutricional e suplementação segundo critérios objetivos de deficiência.³⁵¹ Para aumentar a tolerância das crianças, sugere-se associar suco de maçã ao sequestrante, para melhorar a palatabilidade (recomendação: I; evidência: B).

10.4.2.4 Suplementos

Suplementação de 1,2 a 1,5 g de fitosteróis pode diminuir os níveis de colesterol total e LDL-c em crianças portadoras de HFHe em cerca de 10%³⁵² (recomendação: IIb; evidência: B). É importante lembrar que suplementos à base de ômega 3, como os encontrados em derivados do óleo de peixe, não são recomendados para crianças com HF, pois podem aumentar os níveis de LDL-c³²⁹ (recomendação: III; evidência: B).

10.4.3. Novos Tratamentos

Neste grupo encontram-se medicamentos como lomitapide, mipomersen e inibidores da PCSK9 (alirocumabe e evolucumabe). O evolucumabe na dose de 420 mg SC a cada 4 semanas foi estudado na população pediátrica com HFHe (n=170) de 10 a 17 anos, não controlados com o tratamento padrão que incluía estatina e/ou ezetimiba. Foram 104 pacientes randomizados para evolucumabe e 53 para placebo. O evolucumabe reduziu o LDL-c na semana 24 em 44,5%, com uma redução absoluta de 77,5 mg/dL. Houve redução das demais variáveis lipídicas.³⁵³ Já o alicumumabe foi estudado no Odyssey kids para definição de dose,³⁵⁴ porém os dados do estudo ainda não foram finalizados.

Apesar da aprovação de alguns desses fármacos para uso na população adulta, na população pediátrica o uso desses agentes pode ser considerado caso a caso⁵⁹ (recomendação: IIa; evidência: C). No entanto, até o momento, os dados de segurança de longo prazo disponíveis e publicados provêm de estudos em adultos (18 anos ou mais), sendo ainda escassos dados em crianças com HF.³⁵⁵⁻³⁵⁷

10.4.4. Particularidades no Manejo da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

O grupo de maior desafio no manejo e, ao mesmo tempo, de maior impacto no tratamento desde a infância é o composto por crianças e adolescentes com HFHo. Nestes, por serem homozigotos para o gene do LDLR ou por defeitos genéticos associados, os quais fenotipicamente têm concentrações de LDL-c bastante elevadas, há necessidade de intervenção a partir do momento do diagnóstico, independentemente da idade, para que se evitem manifestações ateroscleróticas, às vezes na primeira década. Pelas características fisiopatológicas, o uso de

resinas de troca frequentemente não se mostra efetivo, em especial nos pacientes homozigóticos para mutações que levam a atividade nula no LDLR.³⁵¹ A Figura 14 representa o algoritmo utilizado para o manejo de tais crianças e adolescentes³⁵⁸ (recomendação: IIa; evidência: C). Esses pacientes devem ser encaminhados a especialista em lipídes.

Em adolescentes graves com aterosclerose clinicamente manifesta, há indicação de revascularização do miocárdio.^{359,360} No caso de doença aórtica decorrente de dislipidemia grave, a troca por homoenxerto pulmonar (cirurgia de Ross-Konno)³⁶¹ pode ser uma opção interessante para o adolescente, por sua durabilidade (recomendação: IIb; evidência: C).

10.5. Monitoramento do Tratamento

Recomenda-se que os fármacos isolados ou associados devem ser usados de forma contínua³⁶² (recomendação: I; evidência: C). Uma ampla revisão sistemática (incluiu apenas ensaios clínicos randomizados controlados), que avaliou o uso de estatinas em crianças e adolescentes, demonstrou que o risco de eventos adversos neste grupo foi semelhante aos observados em adultos tratados com estatina, pelo menos a curto prazo. Os estudos avaliados analisaram o efeito da terapia com estatina quanto ao impacto no desenvolvimento sexual, crescimento, nutrição, toxicidade hepática ou renal. Para a maioria desses parâmetros, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e placebo. Não houve relatos de eventos adversos graves. Elevação das transaminases hepáticas e da enzima creatina fosfoquinase (CPK), que são particularmente preocupantes em adultos, não diferiram nos grupos estudados.³⁶²

Recomenda-se a avaliação basal de CPK, transaminases (TGO, TGP) e HbA1C (pelo risco de diabetes com o uso de estatinas). O seguimento laboratorial deve ser realizado a cada 4 a 8 semanas, até a estabilização das doses utilizadas, e, em seguida, de 6 em 6 meses^{59,329} (recomendação: I; evidência: C). Para pacientes com sintomas possivelmente relacionados às estatinas é recomendável prosseguir com avaliação laboratorial na vigência dos sintomas, o que pode auxiliar o pediatra a discernir se há de fato relação com o medicamento. Além disso, o grupo de adolescentes deve ser orientado quanto a medidas de contracepção, em virtude do potencial teratogênico das estatinas³³¹ (recomendação: I; evidência: C).

Caso anormalidades laboratoriais (níveis de transaminases elevadas mais de 3 vezes; e ou níveis de CPK > 3 a 10 vezes em pacientes assintomáticos; ou níveis de CPK > 10 vezes em pacientes assintomáticos) sejam detectadas a estatina deve ser interrompida e um novo teste realizado após 2 semanas. Diante da normalização laboratorial a estatina pode ser reiniciada com a devida monitoração³³¹ (recomendação: I; evidência: C).

10.6. Aspectos Psicológicos

O tratamento farmacológico parece não impactar na qualidade de vida ou na ansiedade de crianças

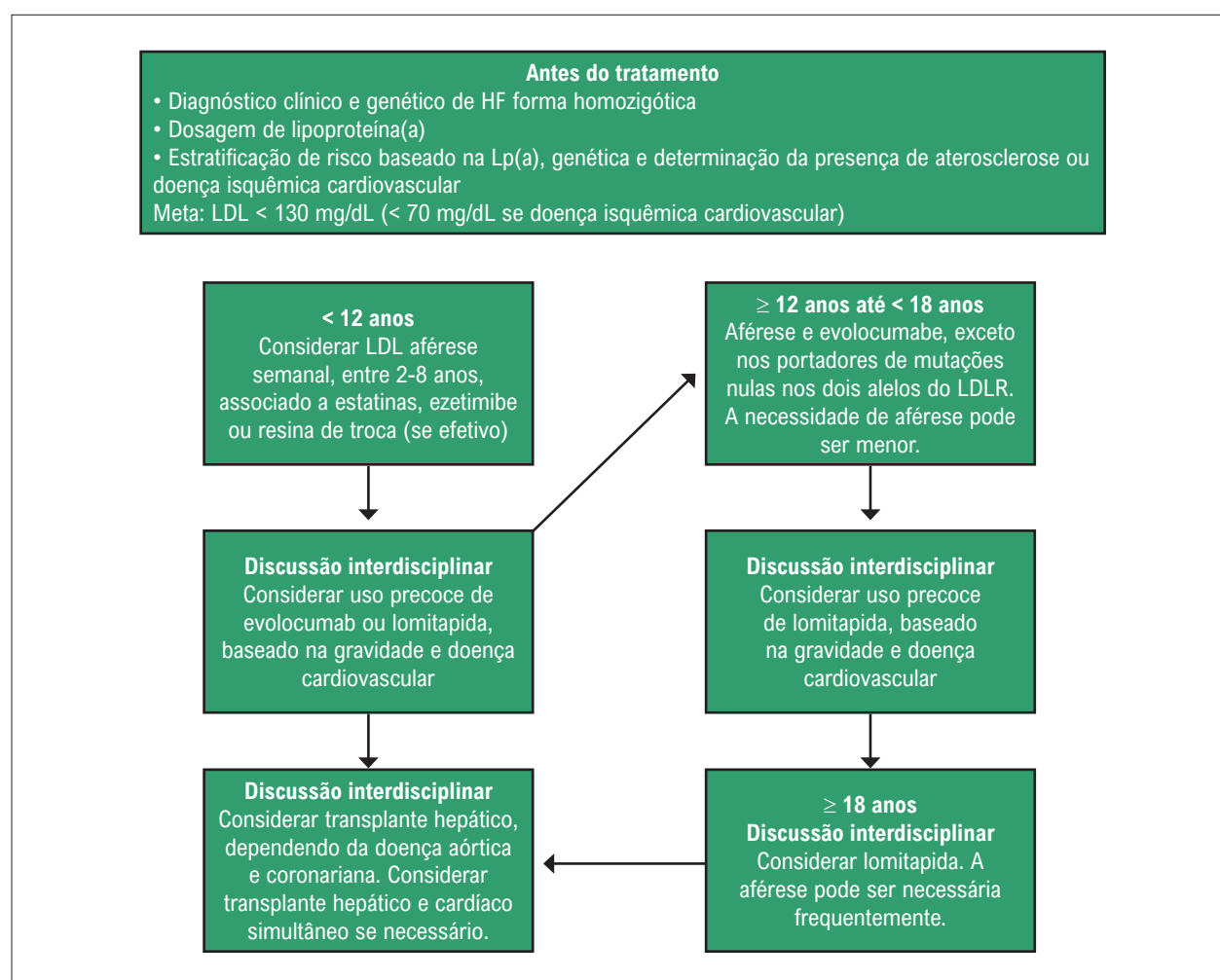


Figura 14 – Algoritmo de tratamento de crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.³⁵⁸ HF: hipercolesterolemia familiar.

portadoras de hipercolesterolemia familiar. Cerca de 40% das crianças sofrem por serem portadoras da condição, mas utilizar hipolipemiantes confere maior segurança em cerca de 60%. Mais de 50% fazem dieta, e 79% dos pais sofrem porque os filhos têm HF³⁶³ (recomendação: IIb; evidência: B).

11. Tratamento da Hipercolesterolemia Familiar na Gravidez

Durante a gravidez e a lactação, as opções terapêuticas da HF são bastante limitadas, já que estatinas, ezetimiba, inibidores de PCSK9 e ácido nicotínico não devem ser prescritos de modo a evitar potenciais efeitos adversos no feto associados ao uso desses agentes (respectivamente categorias X, C, B e C). Isso pode ser preocupante, considerando-se o aumento das taxas plasmáticas de lipídios que ocorre geralmente durante a gravidez, de 25 a 50% dos níveis de colesterol e 150 a 300% de triglicerídeos, em adição a concentrações basais de colesterol já bastante elevadas em razão da HF.³⁶⁴

O uso de outras medicações hipolipemiantes, mais especificamente das resinas, é possível quando há necessidade clara da manutenção de terapêutica medicamentosa com provável benefício. As resinas, como o colestevlam e a colestiramina, são agentes da categoria B na gravidez e lactação e, portanto, podem ser consideradas para tratamento da HF nessas condições, desde que sob supervisão médica.³⁶⁵ A LA é uma modalidade de tratamento que também pode ser utilizada em casos especiais, em que o risco cardiovascular da paciente, na ausência de tratamento, é muito alto, como em pacientes com HFHo ou com HFHe e doença aterosclerótica grave.³⁶⁶

As mulheres portadoras de HF em idade fértil e que desejem engravidar devem receber aconselhamento pré-gravidez e suspender estatinas, ezetimiba e ácido nicotínico, pelo menos quatro semanas antes de interromperem o método contraceptivo utilizado. É importante destacar que o uso de anticoncepcional oral geralmente não é contraindicado para a maioria de mulheres com HF³⁶⁷ e não interfere na eficácia das estatinas.³⁶⁸ Mulheres com risco aumentado de eventos cardiovasculares devem discutir outros métodos contraceptivos além do anticoncepcional oral.³⁶⁷

As pacientes que engravidaram de forma não programada devem suspender esses hipolipemiantes imediatamente e procurar acompanhamento obstétrico. Alguns poucos estudos avaliaram mulheres com HF que engravidaram em uso de estatinas, com resultados controversos, em relação à incidência de malformações fetais. Em série relatada pela Food and Drug Administration (FDA) em 2004, foram avaliados 52 casos selecionados de exposição gestacional a estatinas, entre os quais 20 tinham defeitos estruturais fetais, especialmente neurológicos e esqueléticos.³⁶⁹

A escassez relativa de tratamentos seguros e eficazes para redução das taxas de colesterol plasmático nessas pacientes se associa à preocupação em relação a efeitos adversos pela própria hiperlipidemia. De fato, alguns trabalhos sugerem risco aumentado de prematuridade em grávidas com taxas elevadas de colesterol.^{370,371} Trabalho recente realizado na Noruega, que avaliou 2.319 nascimentos de 1.093 mulheres com HF, não detectou diferença em relação à prematuridade entre mulheres com diagnóstico genético de HF e mulheres da população geral.³⁶⁴ Quanto ao baixo peso ao nascer, em geral também não parece haver diferença significativa entre recém-nascidos de mulheres com ou sem o diagnóstico de HF. A frequência de malformações congênitas em fetos de mulheres com HF também não parece maior em comparação a mulheres da população geral, respectivamente, 3,3 e 3,2%. Toleikyte et al.³⁶⁴ também não encontraram diferenças em prematuridade, baixo peso e malformações segundo diferentes tipos de mutação genética.

Embora a maioria dos estudos disponíveis não demonstre eventos adversos fetais significativos em associação à presença de HF, é recomendável o acompanhamento conjunto das gestantes portadoras da doença pelo especialista em lipídios e pelo obstetra. Deve-se estar atento à possível presença de lesões valvares, em particular de estenose aórtica, e de doença coronária prematura nessas pacientes.³⁷² Do ponto de vista obstétrico, também é importante a pesquisa de insuficiência vascular uteroplacentária.^{373,374}

11.1. Conclusões

O uso de medicações hipolipemiantes em gestantes com HF incluindo estatinas, ezetimiba, ácido nicotínico, fibratos, inibidores PCSK9 não é recomendado (recomendação: classe III; nível de evidência: B). Apenas as resinas (recomendação: classe IIB; nível de evidência: B) e aférese (recomendação: classe IIB; nível de evidência: B) podem ser utilizadas durante a gestação.

11.2. Classificação dos Agentes Quanto a Possíveis Efeitos no Feto Segundo a FDA

- Categoria A: estudos adequados e controlados não demonstraram risco ao feto no primeiro trimestre da gravidez (e não há evidência de risco nos trimestres seguintes).
- Categoria B: estudos de reprodução em animais não demonstraram risco ao feto, e não há estudos adequados e controlados em mulheres grávidas.

- Categoria C: estudos de reprodução em animais demonstraram efeito adverso ao feto, mas não há estudos adequados e controlados em mulheres grávidas.

- Categoria D: existe evidência de risco ao feto humano baseada em dados de reação adversa provenientes de estudos em humanos ou experiência de *marketing* ou investigativa. Os benefícios do uso do agente em mulheres grávidas podem ser superiores ao seu risco em algumas situações.

- Categoria X: estudos em animais ou humanos demonstraram anormalidades fetais e/ou existe evidência de risco fetal humano baseado em dados de efeitos adversos provenientes de experiência de *marketing* ou investigativa. Os riscos do uso do agente em mulheres grávidas superam claramente potenciais benefícios.

12. Terapias Hipolipemiantes para as Formas Graves de Hipercolesterolemia Familiar

A HF é uma patologia de difícil tratamento e que provoca eventos cardiovasculares em idade precoce. Os indivíduos acometidos podem apresentar-se de duas formas: HFHe e HFHo.

A meta de LDL-c preconizada em diretrizes não é geralmente alcançada por terapias convencionais, mesmo com a utilização de estatinas de alta potência em doses máximas, havendo necessidade da introdução de terapêutica adjuvante. Por outro lado, a redução de 50% do LDL-c, meta também preconizada, pode ser alcançada com estatinas de alta potência.⁹ Metas individualizadas para HFHe e HFHo de acordo com as respectivas categorias de risco foram discutidas nas seções 7 e 9.

Hipolipemiantes adicionais à administração de estatinas são geralmente necessários no tratamento da HF e, apesar de seus efeitos colaterais, são empregados para a redução de LDL-c e, principalmente, de desfechos robustos cardiovasculares, tais como IAM fatal ou não, AVE fatal ou não e morte cardiovascular. Entre eles, estão:

- Anticorpos monoclonais antiPCSK9.
- Inibidor microsomal da proteína de transferência de triglicerídeos (MTP) (lomitapida).
- Oligonucleotídeo antisentido.

12.1. Anticorpos Monoclonais AntiPCSK9 na Hipercolesterolemia Familiar

Em estudos de genética mendeliana clássica, pesquisadores identificaram uma região no cromossomo 1 que estava ligada à presença de HF, responsável pela transcrição do gene PCSK9, cujo polimorfismo transmite a doença de forma autossômica dominante.^{16,375} Estudos mecanísticos subsequentes demonstraram que a PCSK9 funciona como chaperona do LDLR e que, uma vez ligada ao receptor, previne a alteração conformacional necessária para prevenir a sua degradação no lisossoma.³⁷⁶ Como consequência, o LDLR que pode recircular cerca de 100 vezes é degradado precocemente, reduzindo a remoção da LDL da circulação sanguínea. Consistentemente, mutações

com ganho de função da PCSK9 se associam com aumento do LDL-c e do risco cardiovascular e aquelas com perda de função com níveis reduzidos de LDL-c e com baixo risco cardiovascular.^{377,378}

Anticorpos monoclonais foram desenvolvidos para reduzir a biodisponibilidade da PCSK9, impedindo assim sua ligação ao receptor da LDL. Dentre eles, o evolocumabe e alirocumabe foram aprovados para uso clínico. Ambos são anticorpos monoclonais totalmente humanos e são administrados por via subcutânea. O evolocumabe pode ser administrado na dose de 140 mg a cada duas semanas ou em 420 mg por mês. Nas duas posologias, o evolocumabe reduz LDL-c em aproximadamente 60%, quando administrado isoladamente ou sobre o tratamento com outros hipolipemiantes.^{377,379}

Em indivíduos com HFHe, uma redução semelhante foi observada;^{283,284} porém, em homozigotos, a redução alcançada foi de 38%.²⁸⁶ Naturalmente, o grau de resposta dependerá do tipo e número de mutações. Nos indivíduos com dois alelos mutados defeituosos (captação de LDL de 2 a 25%), o tratamento pode reduzir LDL-c em até 47%.²⁸⁶ Naqueles com um alelo defeituoso e um alelo negativo, ou seja, sem produção do LDLR (captação de LDL < 2%), o efeito máximo esperado é de 25%.²⁸⁶ Por fim, nos indivíduos com dois alelos negativos (nenhuma captação de LDL), nenhuma resposta é obtida com o tratamento.²⁸⁶ Os dados do estudo TESLA B foram amplificados pela análise interina do estudo TAUSIG, no qual foram incluídos 106 portadores de HFHo.³⁸⁰ Nesse estudo aberto, após 12 semanas de uso mensal de evolocumabe 420 mg, a redução média do LDL-c foi de 21% (desvio padrão 24%). Da mesma maneira como no estudo TESLA B, houve variabilidade da resposta dependente em parte do defeito genético causador do fenótipo da HF. Homozigotos que apresentavam defeitos nos genes *APOB* ou *LDLRAP1* (causador da hipercolesterolemia autossômica recessiva com fenótipo similar ao da HFHo) tiveram reduções médias de 47 e 15%, respectivamente. As respostas foram sustentadas até 4 anos de tratamento, e os eventos adversos mais frequentes foram sintomas de nasofaringite e resfriado comum.

Assim, a terapia com evolocumabe deve ser tentada em indivíduos com HFHo, exceto naqueles homozigotos para mutações nulas no LDLR. No entanto, esses pacientes provavelmente irão requerer terapias adicionais.

O alirocumabe foi testado nas doses de 75 mg e 150 mg a cada duas semanas. Na dose mais baixa é esperada uma redução de LDL-c de 45 a 50%, e na dose mais alta, 60%.^{284,381,382} Na posologia de 300 mg mensais, o alirocumabe reduz o LDL-c em 55 a 60%.³⁸³ À semelhança do evolocumabe, o alirocumabe reduz o LDL-c em pacientes com HFHe em aproximadamente 40 a 60%.³⁸⁴ Igualmente consistente, em pacientes com HFHo, as reduções de LDL-c dependem do genótipo e variam de 7 a 64%.³⁸⁵ O alirocumabe foi aprovado para a HFHo pelo FDA, mas aguarda a aprovação na Agência Regulatória Europeia (EMA) e no Brasil (ANVISA).

Três ensaios cardiovasculares randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo avaliaram a eficácia da

terapia com inibidores da PCSK9 no risco de eventos cardiovasculares. Embora nenhum desses ensaios tenha sido dirigido a pacientes com HF, seus resultados são extrapoláveis a essa população. No estudo FOURIER, o evolocumabe foi testado contra placebo em 27.564 pacientes com DCV aterosclerótica clinicamente evidente caso apresentassem LDL-c ≥ 70 mg/dl, a despeito de terapia hipolipemiante otimizada.³⁸⁶ De um valor basal de LDL-c de 92 mg/dl, os pacientes arrolados para evolocumabe reduziram para um nível médio de 30 mg/dl, que foi mantido ao longo do tempo (mediana de seguimento de 2,2 anos).²⁸⁷ A terapia com evolocumabe reduziu o risco do desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVE, revascularização coronariana ou hospitalização por angina instável em 15% (HR 0,85, IC 95% 0,79 a 0,92). O desfecho principal secundário, composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVE, foi reduzido em 20% (HR 0,80, IC 95% 0,73 a 0,88).²⁸⁷ À semelhança dos estudos com estatinas, o benefício clínico aumentou progressivamente com o tempo de tratamento.²⁸⁷ Em um subestudo neurocognitivo, 1.974 pacientes do estudo FOURIER foram avaliados antes e após a intervenção para que se pudesse avaliar a segurança sobre a função cognitiva.³⁸⁷ Não foram observadas diferenças entre grupos na função cognitiva, e não houve associação entre os níveis de LDL-c e alterações cognitivas.

Nos estudos SPIRE-1 e SPIRE-2,³⁸⁸ o bococizumabe foi administrado a 27.438 pacientes com evento cardiovascular prévio ou história de diabetes, doença renal crônica ou doença vascular periférica. O estudo foi interrompido prematuramente após a constatação de que o efeito do bococizumabe não foi sustentado devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes.³⁸⁹ O nível basal de LDL-c foi de 109 mg/dl, e 85% dos indivíduos estavam recebendo terapia com estatina de alta intensidade. O bococizumabe diminuiu o LDL-c em 59% em 14 semanas, mas esse efeito foi atenuado para 38% em 2 anos.³⁸⁹ No estudo SPIRE-2, que teve um seguimento mais longo, o bococizumabe reduziu em 21% (HR 0,79, IC 95% 0,65 a 0,97; $p = 0,02$) o risco do desfecho primário composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVE ou revascularização coronariana.³⁹⁰ Um subestudo do programa SPIRE mostrou que não houve heterogeneidade na redução do risco cardiovascular entre indivíduos com e sem HF com o uso do bococizumabe.³⁹⁰

Por fim, o estudo ODYSSEY Outcomes arrolou 18.924 pacientes 1 a 12 meses após infarto do miocárdio ou angina instável para tratamento com alirocumabe ou placebo.³⁹¹ A dose de alirocumabe foi titulada para atingir um nível de LDL-c de 25 a 50 mg/dl, e o medicamento deveria ser interrompido se o nível de LDL-c fosse persistentemente inferior a 15 mg/dl. O alirocumabe diminuiu o LDL-c em 57% em 4 semanas, mas esse efeito foi atenuado progressivamente para 36% no final do estudo, presumivelmente devido ao esquema de titulação de doses.²⁸⁸ O desfecho primário composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVE isquêmico ou hospitalização por angina instável foi reduzido em 15% (HR

0,85, IC 95% 0,78 a 0,93; $p = 0,003$).²⁸⁸ Foi observada uma redução de 15% (HR 0,85, IC 95% 0,73 a 0,98) na mortalidade por todas as causas com tratamento com aliocumabe em comparação com placebo.²⁸⁸ No entanto, por não haver redução significativa de dois desfechos hierarquicamente prioritários nessa análise, mortalidade cardiovascular e coronariana, o resultado foi considerado de valor exploratório, e não uma evidência.

12.2. Inibidor Microssomal da Proteína de Transferência de Triglicerídeos (Lomitapida)

A MTP é uma proteína transferidora de lipídios encontrada no retículo endoplasmático de hepatócitos e enterócitos, que atua na montagem de lipoproteínas que contêm Apo B.³⁹²

A lomitapida é uma pequena molécula que inibe a MTP, reduzindo a formação de quilomícrons no intestino e de VLDL no fígado. É terapia adicional às estatinas, utilizada na redução das concentrações de LDL-c, principalmente em indivíduos portadores de HF.

Por ser a VLDL precursora metabólica de LDL, as concentrações plasmáticas de LDL seriam reduzidas.³⁹³ Na ausência ou disfunção da MTP, semelhante ao que ocorre na hipo ou abetalipoproteinemia recessiva, não há produção de VLDL e, consequentemente, das demais lipoproteínas que contêm Apo B, tais como LDL, IDL e Lp(a). Atualmente, seu uso tem aprovação da FDA e da Agência Regulatória Europeia como terapia adjuvante em adultos com HFHo; entretanto, já está documentado seu uso em criança.³⁹⁴ Recentemente a lomitapida foi aprovada em nosso país em 2020 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em adultos na hipercolesterolemia familiar homozigótica.

A lomitapida é administrada por via oral, na dose inicial de 5 mg/dia e pode chegar a 60 mg/dia, sendo que a dose deve ser individualizada de acordo com as metas terapêuticas e com a resposta e tolerância individual ao tratamento. Estudo de fase 3 em pacientes com HFHo, em doses iniciais de 5 mg/dia e tituladas até 60 mg/dia, associadas à terapia de base, mostrou reduções adicionais de 50% no LDL-c e de 49% na Apo B.³⁹⁵ Ainda não foram descritas alterações em concentrações de HDL-c e Lp(a) com a manutenção do tratamento com lomitapida após 78 semanas, exceto discretas flutuações de HDL-c.³⁹⁶

Estudo de fase 3 com 26 semanas de tratamento com lomitapide avaliou o alcance de metas da *European Atherosclerosis Society* e da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE). O alcance de meta de LDL-c < 100 mg/dL foi de 51% e < 70 mg/dL foi de 28% nas primeiras 26 semanas.³⁹⁷ Na fase de extensão, nos pacientes que continuaram com lomitapide após 176 semanas (N=19), 74% alcançaram meta de LDL-c < 100 mg/dL e 58% < 70 mg/dL em pelo menos uma dosagem. O LDL-c sob tratamento com lomitapide alcançado foi de 166 mg/dL. Houve dois eventos cardiovasculares, uma morte cardíaca e uma revascularização do miocárdio, equivalente a 1,7 eventos por 1000 pacientes por mês de tratamento. Esses valores são muito menores do que os observados

entre as coortes de pacientes com HF antes do uso das novas terapias.³⁹⁸

Dados de mundo real, com 18 pacientes com HFHo em tratamento adjuvante com lomitapide em dose média de 19 mg/dia num seguimento de $32,3 \pm 29,7$ meses mostraram redução de LDL-c de $68,2 \pm 24,8\%$ e na visita final, 60% dos pacientes alcançaram meta de LDL-c < 100 mg/dL e, 46,6% < 70 mg/dL; 80% dos pacientes deixaram de necessitar LDL-aférese, devido aos valores alcançados de LDL-c. A redução do LDL-c foi variável (13-95%), independente do genótipo.³⁹² No seguimento, 53,3% tiveram eventos adversos, mas nenhum grave. Não houve aumento de transaminases > 5x o LSN e nenhum paciente interrompeu a medicação por eventos adversos. Cinco pacientes realizaram ultrassom hepático e fibroscan ou ressonância nuclear magnética com espectroscopia e nenhum deles apresentou indícios de dano hepático.³⁹⁹

Dados de registro de 5 anos em pacientes com HFHo que iniciaram lomitapide (N=187) foram consistentes quanto à eficácia e segurança nos estudos de fase 3, apesar do uso de uma dose mais baixa (10 mg vs 40 mg) nos estudos de fase 3. Não houve novos achados de segurança e a incidência de eventos adversos, eventos adversos sérios, elevações de alanina aminotransferase foi menor do que nos estudos de fase 3, provavelmente relacionados à menor dose utilizada.⁴⁰⁰

Os efeitos adversos mais comuns foram gastrointestinais, como náuseas, flatulência e diarreia. Eles podem ser minimizados pela redução da ingestão de gordura ou pela titulação escalonada do medicamento.³⁹⁸ Tem sido descrito, em alguns pacientes, aumento das transaminases, em geral reversível com a redução ou a descontinuação do fármaco, ou mesmo transitório com a manutenção do tratamento.

Na maioria das vezes, não foram descritos elevação concomitante das bilirrubinas, fosfatase alcalina e surgimento de sintomas. Entretanto, o efeito adverso mais preocupante com uso da lomitapida, devido ao seu mecanismo de ação, é a esteatose hepática, que seria dose dependente e que se atenua com a redução da dosagem diária. Pode ser detectada especialmente por ressonância magnética. Outro efeito colateral relevante é o aparecimento de esteatorreia.³⁹⁷⁻⁴⁰¹

Estudos com ressonância magnética em pacientes com HFHo demonstraram acúmulo de gordura hepática. Porém, isso pode variar individualmente, sendo acentuado por consumo de álcool. Os efeitos desse acúmulo de gordura no fígado, em longo prazo, decorrentes da intervenção medicamentosa poderiam ser deletérios e até ocasionar cirrose hepática.³⁹⁹

Pelo fato de a inibição da MTP levar não apenas à redução hepática da síntese de VLDL, mas também da produção intestinal de quilomícrons, o uso de lomitapida poderia causar redução da absorção de ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis, em especial vitamina E, que é transportada principalmente por LDL. No entanto, esse achado não foi confirmado em portadores de HF após seu uso no tratamento.⁴⁰²

Além disso, pesquisas não demonstraram nenhum efeito significativo do tratamento com lomitapida sobre os níveis plasmáticos de vitaminas A e D.³⁹⁹ Contudo, com a finalidade de prevenir deficiências nutricionais, podem ser suplementados ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis ao tratamento.

Pelo fato de a lomitapida ser amplamente metabolizada pelo CYP3A4, deve-se ter precaução com sua coadministração com inibidores do CYP3A4 (antifúngicos, diltiazem, verapamil, antibióticos como ciprofloxacino, claritromicina e eritromicina, e os inibidores de protease). O uso associado da lomitapida 60 mg/dia com a sinvastatina 40 mg/dia aumentou a exposição a sinvastatina em 1,7 vez comparada à sinvastatina isolada, aumentando o risco de efeito colateral pela sinvastatina.⁴⁰³ Entretanto, estudos com outros hipolipemiantes não demonstraram interações significativas. Outro possível evento adverso provocado por sua abrupta interrupção seria a elevação das concentrações de LDL-c, devido ao efeito rebote na secreção de VLDL.

A lomitapida está contraindicada na gravidez, e não há, até o momento, alguma prova que o seu uso seja seguro nesta ocasião. Sem dúvida, esse questionamento deveria ser colocado antes do seu emprego, em casos de risco, caso fosse necessário. Por fim, sua eficácia hipolipemiante foi demonstrada em estudos prévios que mostraram efeito de dose-resposta na redução de LDL-c, em que 10, 25 e 50 mg diários reduziram LDL-c em 30, 55 e 70%, respectivamente.³⁹²

12.3. Oligonucleotídeo Antissentido

12.3.1. Inibidores da Síntese de Apo B (Antissentido AntiApo B)

A tecnologia do oligonucleotídeo antissentido pode ser utilizada para bloquear a síntese de determinada proteína alvo. O mipomerseno é um oligonucleotídeo antissentido de segunda geração que se liga ao RNAm que codifica a Apo B-100, levando à sua degradação por ação da enzima RNAase, reduzindo, assim, a produção de Apo B-100.⁴⁰⁴ Desse modo, inibe a síntese hepática de Apo B-100 e, consequentemente, reduz as concentrações plasmáticas de VLDL, IDL, LDL e Lp(a).⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷ Sua aplicação se dá por injeção SC, administrada uma vez por semana na dose de 200 mg.⁴⁰⁶

Em ensaios clínicos de pacientes com HFHo ou HFHe graves, o mipomerseno reduziu o LDL-c em 25 e 28%, respectivamente. Seus eventos adversos incluem: mialgia, fadiga, lesão no local de aplicação, sintoma semelhante à gripe, além do depósito de gordura hepática (esteatose).

O elevado custo dessa tecnologia e seus efeitos colaterais foram impeditivos de seu uso de forma mais ampla; uma possível indicação terapêutica seria em condição extremamente grave e rara de dislipidemia genética, como a HFHo.

O mipomerseno foi analisado em estudo clínico randomizado fase 3, que alocou pacientes portadores de HFHo. A redução média do LDL-c foi significativamente maior no grupo mipomerseno (-24,7%, IC95% 31,6 a

17,7%) do que no grupo placebo (-3,3%, IC95% 12,1 a 5,5%; $p = 0,0003$). Nesse estudo, o efeito colateral mais comum foi reação local no sítio de aplicação (76% no grupo mipomerseno versus 24% no placebo).⁴⁰⁶

Em 2013, a FDA aprovou o uso do mipomersen para tratamento da HFHo em adultos, faltando informações sobre seu uso em crianças.⁴⁰⁸ Porém, em 2018 houve interrupção de sua comercialização.

Estudos fase 3 mostraram que a eficácia do produto é bastante variável, com reduções de 25 a 37%, em média, dependendo das características das populações estudadas (formas homozigóticas ou heterozigóticas da HF, hipercolesterolemias graves ou pacientes de alto risco cardiovascular).

12.4. RNA Pequeno de Interferência (siRNA)

Outra forma de inibir a ação da PCSK9 é reduzir sua produção tecidual. Os *small interfering RNA* (siRNA) impedem a tradução do RNA mensageiro.⁴⁰⁹ O inclisiran é um siRNA sintético que inibe a síntese hepática da PCSK9. O fármaco foi testado no programa ORION, administrado por via subcutânea como primeiro na classe, avaliando sua eficácia e segurança na redução do LDL-c. Estudos de fase II e fase III demonstraram redução de LDL-c de cerca de 50% com uma dose infrequente, uma aplicação a cada seis meses, em pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular estabelecida, ou de alto risco cardiovascular, incluindo pacientes com HF. Estudos de fase III em andamento irão determinar evidências de segurança e eficácia em longo prazo e, na HFHo. Além disso, o estudo ORION-4 irá avaliar o impacto do inclisiran nos eventos cardiovasculares. Sua eficácia já foi demonstrada (em estudo fase 1 e confirmada em estudo fase 2), com redução de 52,6% do LDL-c.⁴¹⁰ No estudo ORION-9, um estudo de fase III com pacientes portadores de HFHe, o inclisiran na dose de 300 mg reduziu em 39,7% as concentrações de LDL-c no dia 510 (vs. aumento de 8,2% no grupo placebo) e entre os dias 90 e 540, houve redução de 38,1%. As reduções foram robustas em todos os genótipos encontrados.⁴¹¹ A medicação ainda não foi aprovada para uso.

12.5. Anticorpo Monoclonal Anti-ANGPTL3

Outra terapia promissora especialmente para as formas refratárias de HF e para os portadores de HFHo envolve a inibição da ANGPTL3 (*angiopoietin-like 3 peptide*), com o anticorpo monoclonal anti-ANGPTL3, o evinacumabe. Na HFHo o evinacumabe reduziu em 47% o LDL-c administrado por via endovenosa na dose de 15 mg/kg de peso a cada 4 semanas.⁴¹² O evinacumabe foi efetivo tanto nos pacientes com mutações nulas para o *LDLR* (redução de LDL-c de 43,4%), como para as outras variantes (redução de LDL-c de 49,1%).

Nas formas graves e refratárias de hipercolesterolemia o evinacumabe foi testado por via subcutânea e endovenosa em várias doses e intervalos posológicos, mostrando redução de LDL-c superior a 50%.⁴¹³ O evinacumab foi recentemente aprovado para uso em pacientes com HFHo pelo FDA.

12.6. Ácido Bempedóico

O ácido bempedóico é uma pequena molécula que atua na redução do LDL-c pela inibição de uma enzima-chave na via de biossíntese do colesterol, a ATP citrato liase, que atua um passo antes da 3-hydroxy-3-metilglutaril-coenzima A. Diferente das estatinas, tem ação específica no fígado, sem interferência nos músculos esqueléticos.⁴¹⁴ Num estudo randomizado de fase III, um total de 779 pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular, hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou ambos, e com LDL-c tratado > 70 mg/dL foram incluídos. O ácido bempedóico reduziu o LDL-c em 15,1%, além de reduzir o colesterol não-HDL, colesterol total, apoB e proteína C-reativa de alta sensibilidade, em comparação ao placebo.⁴¹⁵ Já no estudo usando combinação fixa de ácido bempedóico 180 mg e ezetimiba 10 mg em pacientes com hipercolesterolemia recebendo dose máxima tolerada de estatina e de alto risco cardiovascular, a redução de LDL-c foi de 36%, comparada à ezetimibe isolada (-23,2%) e ácido bempedóico isolado (-17,2%).⁴¹⁶ A redução com o ácido bempedóico / ezetimiba foi semelhante entre os grupos recebendo estatina de alta ou média intensidade e naqueles sem estatina. Os outros lípidos e a PCR-us também tiveram redução maior com a terapia combinada.

Esta classe de fármacos é associada a elevações modestas no nível de ácido úrico, explicada pela competição do metabólito do medicamento e do ácido úrico para os mesmos transportadores renais envolvidos na excreção desses compostos. Dados de segurança com exposição prolongada, bem como de desfechos cardiovasculares, estão sendo avaliados em estudo de fase 3, ainda sem resultados publicados.

13. Custo-efetividade do Rastreamento e Tratamento da Hipercolesterolemia Familiar

13.1. Introdução

Na atualidade, os recursos para a saúde são escassos para atender a todas as demandas da sociedade. A medicina contemporânea se depara com uma avalanche de terapias que comprovadamente acrescentam um benefício clínico em relação às terapias já incorporadas, mas geralmente vem associadas a um determinado custo incremental.

Tradicionalmente, quando se avaliam as diversas intervenções médicas, tanto do ponto de vista clínico quanto de política de saúde, a preocupação é estabelecer a eficácia e segurança de uma intervenção, que pode ser alcançada quando aplicada em condições ideais (ensaios clínicos controlados e randomizados). A efetividade mostrará o real efeito da intervenção quando utilizada nas circunstâncias usuais (estudos de mundo real). Entretanto, há ainda o conceito de eficiência das intervenções, que considera não apenas a efetividade de cada intervenção, mas também os recursos necessários para que a mesma seja implementada.

Esse panorama tem despertado o interesse da comunidade e seus diversos segmentos na busca de soluções. A Economia da Saúde é uma área do conhecimento interdisciplinar que pode auxiliar médicos, gestores e formuladores de políticas de saúde na difícil tarefa de tomar decisões em ambiente de escassez de recursos.

13.2. Estudo de Custo da Doença

Para análise do impacto de uma doença ou um tratamento específico em um cenário (p. ex., país, sistema de saúde, hospital), há necessidade do conhecimento do custo da doença. Esse tipo de estudo econômico é um método descritivo que associado aos dados de prevalência, incidência, morbidade e mortalidade, auxilia na mensuração do impacto para a sociedade de uma doença específica.

O estudo do custo da doença não é categorizado como análise econômica, pois não compara intervenções e não avalia desfechos em saúde. O objetivo é estimar a carga ou o impacto de uma doença para priorizar a alocação de recursos em políticas públicas de saúde, orientar fundos para pesquisa e identificar as doenças que mais comprometem o orçamento da saúde, além de fornecer informações para análises econômicas.

13.3. Análises Econômicas em Saúde

As análises econômicas comparam as opções para a alocação dos recursos escassos destinados à área de saúde, entre alternativas que competem pelo seu uso. Todas as formas de análise econômica envolvem o uso de recursos e os benefícios de saúde de intervenções terapêuticas, preventivas ou mesmo de programas de saúde. Essas análises proporcionam a comparação entre as alternativas e facilitam o processo de escolha do uso apropriado dos recursos de saúde.

A análise de custo-efetividade (ACE) é o tipo de análise mais utilizado em saúde e mensura o custo em unidades monetárias dividido por uma unidade não monetária, chamada *unidade natural*, como, por exemplo, anos de sobrevida ou eventos evitados após uma determinada intervenção em saúde.⁴¹⁷

Uma intervenção em saúde é dita custo-efetiva se produz um benefício clínico justificável para o seu custo. A determinação do quanto a efetividade adicional justifica o custo extra é tomada pela sociedade e depende de valores sociais e da disponibilidade de recursos. A OMS recomenda o valor de um a três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* do país onde a análise foi realizada, como limite de custo-efetividade justificável para aquele contexto.⁴¹⁸ No cenário brasileiro, não foi definido um valor explícito do limiar de custo-efetividade para o Sistema Único de Saúde (SUS) ou sistema suplementar de saúde, ou seja, a definição do valor monetário a partir do qual se considera uma intervenção custo-efetiva (limiar de custo-efetividade). A definição desse valor é contexto-específica, depende da riqueza local, das características do sistema de saúde, da disponibilidade e capacidade de pagar, bem como das preferências sociais. Além disso, o uso desse limiar deverá sempre ser feito em conjunto com outros critérios que agreguem “valor” e tem sido discutido nos últimos anos.

13.4. Custos da Hipercolesterolemia Familiar

As DCV são as principais causas de morte e de custos da população adulta no Brasil, e provavelmente esse impacto aumentará com o aumento da expectativa de vida. A HF é um importante fator de risco para a doença aterosclerótica, aumentando o risco de eventos precoces.

Siqueira et al.,⁴¹⁹ estimaram os custos das DCV no Brasil na perspectiva do SUS durante 5 anos, incluindo os custos diretos com hospitalizações, atendimentos ambulatoriais e benefícios concedidos pela previdência, além dos custos indiretos com a perda de renda causada pela mortalidade da DCV. Esta representou 28% do total de óbitos ocorridos no Brasil e atingiu 38% dos óbitos na faixa etária produtiva (18 a 65 anos). Os custos estimados por DCV foram de R\$ 37,1 bilhões no ano de 2015, com um aumento percentual de 17% no período de 2010 a 2015. Os custos estimados pela morte prematura por DCV representam 61% do total de custo por DCV; os custos diretos com internações e consultas foram de 22%, e os custos pela perda da produtividade relacionados à doença foram de 15% do total. Os gastos com saúde no Brasil foram estimados em 9,5% do PIB, e o custo médio das DCV foi estimado em 0,7% do PIB.

Bahia et al.⁴²⁰ estimaram os custos das hospitalizações por DAC atribuíveis à presença de HF na população adulta brasileira na perspectiva do SUS no período de 2012 a 2014. Utilizando dados da literatura internacional sobre a prevalência de HF e o risco relativo de eventos, foram calculadas as frações atribuíveis populacionais (FAP) e aplicadas sobre os custos das hospitalizações em todas as unidades de saúde do SUS por meio da base de dados SIH-SUS. Um total de 245.981 hospitalizações foram registradas em um ano, sendo que, entre 7.249 (2,9%) e 12.915 (5,2%), seriam atribuíveis a presença de HF, dependendo da prevalência considerada. O custo total dessas hospitalizações foi de R\$ 985.919.299, sendo que R\$ 29.053.500 a R\$ 51.764.175 seriam atribuíveis à presença de HF e poderiam ser minimizados caso houvesse um controle adequado desse fator de risco na população com tratamento adequado.

13.5. Custo-efetividade do Rastreamento e Tratamento da Hipercolesterolemia Familiar

Estima-se que menos de 25% dos indivíduos com HF tenham diagnóstico, com a maioria sendo incorretamente tratada.⁴²¹ As implicações clínicas e econômicas desse baixo número de diagnósticos são significativas, já que uma importante parcela da população com HF não tratada precocemente irá evoluir para DCV aterosclerótica. Com isso, um importante ponto de discussão é a custo-efetividade do rastreamento populacional da HF para um diagnóstico e tratamento precoces. Rosso et al.⁴²² realizaram uma revisão sistemática de análises econômicas do rastreamento genético da HF (custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício e custo-minimização). Sete avaliações econômicas foram realizadas na Europa entre 2002 e 2015 com foco nos parentes de casos índice com diagnóstico genético ou clínico de HF (rastreamento em cascata), mas não comparando com uma estratégia de não rastreamento. Na perspectiva do sistema de saúde pagador, apenas os custos diretos foram analisados, o que evidencia estimativas de impacto conservadoras, pois não levaram em consideração os custos indiretos da DCV (absenteísmo, licenças, aposentadorias e mortes precoces). Em todos os contextos, o rastreamento em cascata foi custo-efetivo, exceto em estudo norte-americano

que não mostrou evidência de benefício econômico do rastreamento genético em comparação com a recomendação vigente de manejo das dislipidemias.⁴²³

A efetividade e custo-efetividade do tratamento com estatinas de indivíduos com HF já foi claramente demonstrada em diferentes contextos para prevenção secundária.^{424,425} Para a prevenção primária, a custo-efetividade dependerá do risco cardiovascular e idade da população, com resultados que suportam o valor do tratamento mais agressivo em indivíduos de maior risco.⁴²⁶ No Brasil, uma análise de custo-efetividade de três esquemas de dosagem (baixa, intermediária e alta intensidade) das estatinas foi realizada na perspectiva do SUS. Com base nos preços de aquisição governamental, o esquema terapêutico com estatinas de potência intermediária (p. ex., atorvastatina 10 mg e sinvastatina 40 mg) foi o que apresentou melhor relação de custo-efetividade e foi sugerida como a abordagem econômica mais atrativa para o SUS tanto na prevenção primária (população de alto risco CV), quanto secundária.⁴²⁷

As novas abordagens de tratamento com os inibidores da PCSK-9 necessitam de análises econômicas contextualizadas, já que são medicamentos que demonstram eficácia adicional ao tratamento de indivíduos de alto risco com risco residual, porém com um custo de tratamento muito elevado. A relação custo-efetividade dessas novas terapias é importante à medida que os custos dos serviços de saúde aumentam significativamente, e informações precisas sobre o valor e comparação entre os benefícios potenciais entre as terapias são essenciais para análises de impacto orçamentário.

Nos EUA, três estudos de modelagem demonstraram que o tratamento com inibidores de PCSK9 em indivíduos com DCV estabelecida excedeu os limites de custo-efetividade geralmente aceitos e poderiam aumentar significativamente os custos da assistência médica.⁴²⁸⁻⁴³⁰ O custo médio de tratamento anual considerado nos modelos foi de US\$ 14.000 a 15.000, e os autores sugerem que a redução do custo deveria ser de mais de 50% por ano para que a terapia fosse considerada custo-efetiva para a redução de eventos cardiovasculares.

13.6. Considerações Finais

A contribuição dos estudos de custo da doença e das análises econômicas é instrumentalizar os médicos e gestores para o processo de tomada de decisão, momento no qual se decide o que, quanto, para quem, a que custo, e qual o benefício da ação que está sendo produzido, possibilitando guiar o processo de decisão de modo racional e com vistas a alcançar o maior benefício coletivo com os recursos disponíveis.

Constantemente, são feitas escolhas entre tratamentos, com custos e efetividades diferentes, para uma mesma finalidade clínica. É importante, portanto, procurar a “melhor evidência” para o tratamento da enfermidade em questão e analisar o benefício proporcionado ao paciente, idealmente aquele que proporcione a melhor relação custo-efetividade. Na prática clínica do mundo real, onde existe escassez de recursos e desigualdade no acesso à saúde, o uso dos estudos da área de economia da saúde pode auxiliar muito nos processos decisórios.

Referências

1. Burns FS. A contribution to the study of the etiology of xanthoma multiplex. *Arch Derm Syphilol*. 1920; 2(4):415-29.
2. Ose L. An update on familial hypercholesterolemia. *Ann Med*. 1999; 31(Suppl 1):13-8.
3. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia and angina pectoris. *Acta Med Scand Suppl*. 1938; 89:75-84.
4. Brown MS, Goldstein JL. Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor bound low density lipoprotein. *Cell*. 1976; 9(4 Pt 2):663-74.
5. Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science*. 1976; 191(4223):150-4.
6. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990; 343(6257):425-30.
7. Russell DW, Yamamoto T, Schneider WJ et al. c-DNA cloning of the bovine low-density lipoprotein receptor: feedback regulation of a receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80(24):7501-5.
8. Motulski AG. Genetic aspects of familial hypercholesterolemia and its diagnosis. *Arteriosclerosis*. 1989; 9(1 Suppl):13-7.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34(45):3478-90a.
10. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1964; 37:402-7.
11. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015; 36(9):560-5.
12. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1992; 1(6):445-66.
13. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35:2146-57.
14. Stenson PD, Ball EV, Mort M et al. Human gene mutation database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat*. 2003; 21(6):577-81.
15. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR et al. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apo B 100. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86(2):587-91.
16. Abifadel M, Varret M, Rabès JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003; 34(2):154-6.
17. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V et al. The genetics and screening of familial hypercholesterolemia. *J Biomed Sci*. 2016; 23(1):39.
18. Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Mutational analysis of a cohort with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia: considerations for genetic diagnosis improvement. *Genet Med*. 2016; 18(4):316-24.
19. Zuliani G, Arca M, Signore A et al. Characterization of a new form of inherited hypercholesterolemia: familial recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(3):802-9.
20. Brønne I, Kleenecke M, Reiz B et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(2):191-7.
21. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016; 354(6319):aqf7000.
22. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT et al. First Brazilian guidelines for familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99(2 Suppl 2):1-28.
23. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS et al. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(6):662-80.
24. Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(22):2578-89.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 8 fev 2019.
26. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC et al. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016; 133(4):422-33.
27. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. Geneva; 2016.
28. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001; 104(18):2158-63.
29. Piegas LS, Timerman A, Feitosa CS et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(2):1-105.
30. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4):e78-e140.
31. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(10):e146-e603.
32. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1971; 74(1):1-12.
33. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988; 116(6 Pt 2):1713-24.
34. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (Interheart Study): case control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937-52.
35. Lanás F, Avezum A, Bautista LE et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the Interheart Latin American Study. *Circulation*. 2007; 115(9):1067-74.
36. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735):112-23.
37. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(11):3956-64.
38. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016; 37(17):1384-94.
39. Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolemia care in over 60 countries - the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018; 277:234-55.

40. World Health Organization (WHO). Familial hypercholesterolemia (FH). Report of a second WHO consultation. Geneva; 1998.
41. Harada P, Miname MH, Bensenor IM et al. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. The ELISA-Brazil. *Atherosclerosis*. 2018; 277:273-7.
42. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742-59.
43. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(20):2553-66.
44. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic & molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
45. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGe prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004; 160(5):407-20.
46. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long-term cohort. *BMJ*. 2008; 337:a2423.
47. Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008; 29(21):2625-33.
48. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis*. 1999; 142(1):105-12.
49. Huijgen R, Vissers MN, Defesche JC et al. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6(4):567-81.
50. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016; 133(11):1067-72.
51. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS et al. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1974; 49(3):476-88.
52. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(2 Supl 1):1-76.
53. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019; 139(25):e1082-e1143.
54. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK et al. 2017 update of ESC/EAS task force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2018; 39(14):1131-43.
55. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Calculadora para diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAHF2017/etapa1.html>; 2015/2017/etapa1.html. Acesso em 9 jun 2019.
56. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA et al. International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(10):850-61.
57. Humphries SE, Cooper JA, Capps N et al. Simon broome familial hyperlipidemia register Group. Coronary heart disease mortality in severe vs. non-severe familial hypercholesterolemia in the simon broome register. *Atherosclerosis*. 2019; 281:207-12.
58. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014; 171(3):309-25.
59. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36(36):2425-37.
60. World Health Organization (WHO). Human Genetics Programme (1999). Familial hypercholesterolemia (FH): report of a second WHO consultation. Geneva; 1999.
61. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993; 72(2):171-6.
62. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Identification and management of familial hypercholesterolemia (FH). London: Royal College of General Practitioners (UK); 2008. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/CG71>. 29 abr 2018.
63. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(3 Suppl):S9-S17.
64. Scartezini M, Ferreira CEDS, Izar MCO et al. Posicionamento sobre a flexibilização do jejum para o perfil lipídico. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 108(3):195-7.
65. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014; 114(6):1022-36.
66. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet*. 2012; 76(5):387-401.
67. Humphries SE, Whittall RA, Hubbard CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet*. 2006; 43(12):943-9.
68. Heath KE, Gudnason V, Humphries SE et al. The type of mutation in the low-density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1999; 143(1):41-54.
69. Gudnason V, Day IN, Humphries SE. Effect on plasma lipid levels of different classes of mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14(11):1717-22.
70. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1992; 1(6):445-66.
71. Pisciotta L, Cantafora A, De Stefano F et al. A “de novo” mutation of the LDL-receptor gene as the cause of familial hypercholesterolemia. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1587(1):7-11.
72. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic basis of inherited disease*. New York (NY): McGraw-Hill; 1989. p. 1195-250.
73. Iacocca MA, Chora JR, Carrié A et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat*. 2018; 39(11):1631-40.
74. Horsthemke B, Dunning A, Humphries S. Identification of deletions in the human low-density lipoprotein receptor gene. *J Med Genet*. 1987; 24(3):144-7.

75. Hobbs HH, Leidersdorf E, Goldstein JL et al. Multiple crm-mutations in familial hypercholesterolemia. Evidence for 13 alleles, including four deletions. *J Clin Invest.* 1988; 81(3):909-17.
76. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS et al. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet.* 1990; 24:133-70.
77. Langlois S, Kastelein JJ, Hayden MR. Characterization of six partial deletions in the low-density-lipoprotein (LDL) receptor gene causing familial hypercholesterolemia (FH). *Am J Hum Genet.* 1988; 43(1):60-8.
78. Iacocca MA, Chora JR, Carrié A et al. ClinGen FH Variant Curation Expert Panel. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat.* 2018; 39(11):1631-40.
79. Villéger L, Abifadel M, Allard D et al. The UMD-LDLR database: additions to the software and 490 new entries to the database. *Hum Mutat.* 2002; 20(2):81-7.
80. Varret M, Abifadel M, Rabès JP et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2008; 73(1):1-13.
81. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci.* 2007; 32(2):71-7.
82. Garcia CK, Wilund K, Arca M et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science.* 2001; 292(5520):1394-8.
83. He G, Gupta S, Yi M et al. ARH is a modular adaptor protein that interacts with the LDL receptor, clathrin, and AP-2. *J Biol Chem.* 2002; 277(46):44044-9.
84. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis.* 2006; 188(2):398-405.
85. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K et al. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17(4):491.
86. Wang J, Joy T, Mymin D et al. Phenotypic heterogeneity of sitosterolemia. *J Lipid Res.* 2004; 45(12):2361-7.
87. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007; 4(4):214-25.
88. Foody JM, Vishwanath R. Familial hypercholesterolemia/autosomal dominant hypercholesterolemia: molecular defects, the LDL-C continuum, and gradients of phenotypic severity. *J Clin Lipidol.* 2016; 10(4):970-86.
89. Talmud PJ, Shah S, Whittall R et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet.* 2013; 381(9874):1293-301.
90. Futema M, Shah S, Cooper JA et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem.* 2015; 61(1):231-8.
91. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2004; 66(6):483-7.
92. Fouchier SW, Defesche JC, Umans-Eckenhausen MW et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet.* 2001; 109(6):602-15.
93. Marks D, Wonderling D, Thorogood M et al. Screening for hypercholesterolemia versus case finding for familial hypercholesterolemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2000; 4(29):1-123.
94. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N et al. Familial hypercholesterolemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl.* 2011; 12(2):221-63.
95. Watts GF, van Bockxmeer FM, Bates T et al. A new model of care for familial hypercholesterolemia from Western Australia: closing a major gap in preventive cardiology. *Heart Lung Circ.* 2010; 19(7):419-22.
96. Pocovi M, Civeira F, Alonso R et al. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program, clinical and genetic aspects. *Semin Vasc Med.* 2004; 4(1):67-74.
97. Kusters DM, Huijgen R, Defesche JC et al. Founder mutations in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. *Neth Heart J.* 2011; 19(4):175-82.
98. Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM et al. Investigators of Portuguese FH Study. Familial hypercholesterolemia in Portugal. *Atherosclerosis.* 2008; 196(2):633-42.
99. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis.* 2015; 238(1):101-7.
100. Pollex RL, Hegele RA. Genomic copy number variation and its potential role in lipoprotein and metabolic phenotypes. *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18(2):174-80.
101. Leren TP, Manshaus T, Skovholt U et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med.* 2004; 4(1):75-85.
102. MRC-Holland. MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).® DNA general protocol instructions. General protocol for the detection and quantification DNA sequences. Disponível em: mrcolland.com/products/4838/MLPA%20PROTOCOL%20MDP-v007.pdf.
103. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D et al. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med.* 2004; 4(1):97-104.
104. Johannesson M, Jönsson B, Kjekshus J et al. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 336(5):332-6.
105. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinemic states. *Lancet.* 1969; 2(7635):1380-2.
106. Trinder M, Li X, DeCastro ML et al. Risk of premature atherosclerotic disease in patients with monogenic versus polygenic familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(4):512-22.
107. Galema-Boers AM, Lenzen MJ, Engelkes SR et al. Cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia using optimal lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(2):409-16.
108. Ray KK, Watts GF. FH Hypercholesterolemia Studies Collaboration. Improving the global care of familial hypercholesterolemia: starting the ball rolling. *Atherosclerosis.* 2018; 277:230-3.
109. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004; 256(6):482-90.
110. Akioyamen LE, Genest J, Chu A et al. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol.* 2019; 13(1):15-30.
111. Alonso R, Mata N, Castillo S et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis.* 2008; 200(2):315-21.
112. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L et al. Emerging Risk Factors C. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012; 307(23):2499-506.
113. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009; 361(26):2518-28.
114. Langsted A, Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(7):577-87.

115. Civeira F, Castillo S, Alonso R et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(9):1960-5.
116. Oosterveer DM, Verschmissen J, Yazdanpanah M et al. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2009; 207(2):311-7.
117. Mangili LC, Miname MH, Silva PRS et al. Achilles tendon xanthomas are associated with the presence and burden of subclinical coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: A pilot study. *Atherosclerosis.* 2017; 263:393-7.
118. Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2008; 200(1):83-8.
119. Ye ZX, Cheng HM, Chiou KR et al. Relation of coronary artery calcium to flow-mediated dilation and C-reactive protein levels in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2007; 100(7):1119-23.
120. Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-score: a new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11(1):80-6.
121. Paquette M, Brisson D, Dufour R et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE. *J Clin Lipidol.* 2017; 11(5):1161-7e3.
122. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the Safeheart Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017; 135(22):2133-44.
123. Miname MH, Bittencourt MS, Nasir K et al. Subclinical coronary atherosclerosis and cardiovascular risk stratification in heterozygous familial hypercholesterolemia patients undergoing statin treatment. *Curr Opin Lipidol.* 2019; 30(2):82-7.
124. Neves PO, Andrade J, Moncao H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras.* 2017; 50(3):182-9.
125. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358(13):1336-45.
126. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(17):1397-406.
127. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Int Med.* 2004; 164(12):1285-92.
128. Malik S, Zhao Y, Budoff M et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA cardiology.* 2017; 2(12):1332-40.
129. Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF et al. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(25):3233-42.
130. Arad Y, Spadaro LA, Roth M et al. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(1):166-72.
131. Gallo A, Giral P, Carrie A et al. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11(3):704-11e2.
132. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1):111-86.
133. Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR et al. Coronary artery calcium and cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia receiving standard lipid-lowering therapy. *JACC Cardiovascular imaging.* 2019; 12(9):1797-804.
134. Hsiao EM, Rybicki FJ, Steigner M. CT coronary angiography: 256-slice and 320-detector row scanners. *Curr Cardiol Rep.* 2010; 12(1):68-75.
135. Investigators S-H. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet.* 2015; 385(9985):2383-91.
136. Cho I, Chang HJ, Sung JM et al. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the Confirm Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation.* 2012; 126(3):304-13.
137. Han D, Hataigh BO, Gransar H et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomography angiography over coronary calcium scoring for major adverse cardiac events in elderly asymptomatic individuals. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018; 19(6):675-83.
138. Cho I, Chang HJ, Hataigh BO et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) Study. *Eur Heart J.* 2015; 36(8):501-8.
139. Miname MH, Ribeiro MS, Parga Filho J et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2010; 213(2):486-91.
140. Neefjes LA, Ten Kate GJ, Rossi A et al. CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Heart.* 2011; 97(14):1151-7.
141. Chow BJ, Small G, Yam Y et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: coronary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter Registry. *Circulation Cardiovasc Imaging.* 2011; 4(5):463-72.
142. Tada H, Kawashiri MA, Okada H et al. Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol.* 2015; 115(6):724-9.
143. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312(21):2234-43.
144. Lurink IK, Kuipers IM, Hutten BA et al. Coronary computed tomography angiography and echocardiography in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019; 285:87-92.
145. Santos RD, Miname MH, Martinez LR et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis.* 2008; 197(2):910-5.
146. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109(23 Suppl 1):III33-8.
147. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008; 358(14):1431-43.
148. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet.* 2001; 357(9256):577-81.
149. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292(3):331-7.

150. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Charon Study (hypercholesterolemia in children and adolescents taking rosuvastatin open label). *Circulation*. 2017; 136(4):359-66.
151. Polak JF, Post WS, Carr JJ et al. Associations of common carotid intima-media thickness with coronary heart disease risk factors and events vary with distance from the carotid bulb. *J Am Soc Echocardiography*. 2014; 27(9):991-7.
152. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012; 308(8):788-95.
153. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(10):1025-38.
154. Pitsavos CH, Chrysoshoou C, Panagiotakos DB et al. Exercise capacity and heart rate recovery as predictors of coronary heart disease events, in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004; 173(2):347-52.
155. Michaelides AP, Fourlas CA, Pitsavos C et al. Exercise testing in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Coron Artery Dis*. 2004; 15(8):461-5.
156. Nanchen D, Gencer B, Muller O et al. Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2016; 134(10):698-709.
157. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016; 32(11):1263-82.
158. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2):S76-99.
159. Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: World Health Organization (WHO); 2016.
160. World Health Organization (WHO). Draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? *BMJ*. 2019; 366:l5683.
161. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018; 378(25):2441-2.
162. Echouffo-Tcheugui JB, Ahima RS. Does diet quality or nutrient quantity contribute more to health? *J Clin Invest*. 2019; 129(10):3969-70.
163. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ et al. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the dietary approaches to stop hypertension (DASH) trial. *DASH Collaborative Research Group*. *Hypertension*. 1999; 34:472-7.
164. Marklund M, Wu JHY, Imamura F et al. Cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) fatty acids and outcomes research consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation*. 2019; 139(21):2422-36.
165. Wu JH, Lemaitre RN, King IB et al. Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2014; 130(15):1245-53.
166. U. S. Department of Agriculture and U. S. Department of Health and Human Services Dietary Guidelines for Americans. 8. ed. Washington, DC: U. S. Government Printing Office; 2015.
167. Rhee EJ, Ryu S, Lee JY et al. The association between dietary cholesterol intake and subclinical atherosclerosis in Korean adults: the Kangbuk Samsung Health Study. *J Clin Lipidol*. 2017; 11:432-41.
168. Virtanen JK, Mursu J, Tuomainen TP et al. Egg consumption and risk of incident type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(5):1088-96.
169. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: The National Academies Press; 2002.
170. McNamara DJ, Kolb R, Parker TS et al. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man. Response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. *J Clin Invest*. 1987; 79(6):1729-39.
171. Berger S, Raman G, Vishwanathan R et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(2):276-94.
172. Freeman AM, Morris PB, Barnard N et al. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(9):1172-87.
173. Blesso CN, Fernandez ML. Dietary cholesterol, serum lipids, and heart disease: Are eggs working for or against you? *Nutrients*. 2018; 10(4):426.
174. Radzeviciene L, Ostrauskas R. Egg consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Pub Health Nutr*. 2012; 15(8):1437-41.
175. Djoussé L, Gaziano JM, Buring JE et al. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2009; 32(2):295-300.
176. Cheng P, Pan J, Xia J et al. Dietary cholesterol intake and stroke risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018; 9(39):25698-707.
177. Larsson SC, Åkesson A, Wolk A. Egg consumption and risk of heart failure, myocardial infarction, and stroke: results from 2 prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(5):1007-13.
178. Xu L, Lam TH, Qiang C et al. Egg consumption and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Guangzhou Biobank Cohort Study and meta-analyses. *Eur J Nutr*. 2018; 58(2):785-96.
179. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA*. 2019; 321(11):1081-95.
180. Eckel RH. Reconsidering the Importance of the Association of Egg Consumption and Dietary Cholesterol with Cardiovascular Disease Risk. *JAMA*. 2019; 321(11):1055-6.
181. Orsavova J, Misurcova L, Ambrozova JV et al. Fatty acids composition of vegetable oils and its contribution to dietary energy intake and dependence of cardiovascular mortality on dietary intake of fatty acids. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(6):12871-90.
182. Tvřizicka E, Kremmyda LS, Stankova B et al. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease – a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011; 155(2):117-30.
183. de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(2):397-404.
184. Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(10):810-8.
185. Lemaitre RN, McKnight B, Sotoodehnia N et al. Circulating very-long-chain saturated fatty acids and heart failure: the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(21):e010019.
186. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010; 7:e1000252.
187. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(4):684-8.

188. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY et al. American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136(3):e1-e23.
189. Spritz N, Mishkel MA. Effects of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins: an hypothesis for the lipid-lowering effect of unsaturated fatty acids. *J Clin Invest*. 1969; 48(1):78-86.
190. Horton JD, Cuthbert JA, Spady DK. Dietary fatty acids regulate hepatic low-density lipoprotein (LDL) transport by altering LDL receptor protein and mRNA levels. *J Clin Invest*. 1993; 92(2):743-9.
191. Srivastava RA, Ito H, Hess M et al. Regulation of low-density lipoprotein receptor gene expression in HepG2 and Caco2 cells by palmitate, oleate, and 25-hydroxycholesterol. *J Lipid Res*. 1995; 36(7):1434-46.
192. Mustad VA, Etherton TD, Cooper AD et al. Reducing saturated fat intake is associated with increased levels of LDL receptors on mononuclear cells in healthy men and women. *J Lipid Res*. 1997; 38(3):459-68.
193. Nicolosi RJ, Stucchi AF, Kowala MC et al. Effect of dietary fat saturation and cholesterol on LDL composition and metabolism. In vivo studies of receptor and nonreceptor-mediated catabolism of LDL in cebus monkeys. *Arteriosclerosis*. 1990; 10(1):119-28.
194. Bennett AJ, Billett MA, Salter AM et al. Modulation of hepatic apolipoprotein B, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and low-density lipoprotein receptor mRNA and plasma lipoprotein concentrations by defined dietary fats. Comparison of trimyristin, tripalmitin, tristearin and triolein. *Biochem J*. 1995; 311(Pt 1):167-73.
195. Piccinin E, Cariello M, De Santis S et al. Role of oleic acid in the gut-liver axis: from diet to the regulation of its synthesis via stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1). *Nutrients*. 2019; 11(10):2283.
196. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(10):774-87.
197. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 6:CD011737.
198. Forsyth S, Gautier S, Salem N Jr. Dietary intakes of arachidonic acid and docosahexaenoic acid in early life - with a special focus on complementary feeding in developing countries. *Ann Nutr Metab*. 2017; 70(3):217-27.
199. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006; 189(1):19-30.
200. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(5 Suppl):1645S-1654S.
201. Hartweg J, Perera R, Montori V et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD003205.
202. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 11:CD003177.
203. Brinton EA, Mason RP. Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA). *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1):23.
204. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369(9567):1090-8.
205. Engler MM, Engler MG, Malloy M et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY Study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004; 42(12):672-9.
206. Balestrieri GP, Maffi V, Sleiman I et al. Fish oil supplementation in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Recent Prog Med*. 1996; 87(3):102-5.
207. Malhotra A, Shafiq N, Arora A et al. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (6):CD001918.
208. Matthan NR, Welty FK, Barrett PH et al. Dietary hydrogenated fat increases high-density lipoprotein Apo A-I catabolism and decreases low-density lipoprotein Apo B-100 catabolism in hypercholesterolemic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(6):1092-7.
209. Ahmed S, Kharroubi W, Kaoubaa N et al. Correlation of trans fatty acids with the severity of coronary artery disease lesions. *Lipids Health Dis*. 2018; 17(1):52.
210. Zapolska-Downar D, Kosmider A, Naruszewicz M. Trans fatty acids induce apoptosis in human endothelial cells. *J Physiol Pharmacol*. 2005; 56(4):611-25.
211. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(Suppl 2):S22-33.
212. Wang Q, Afshin A, Yakoob MY et al. Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Impact of nonoptimal intakes of saturated, polyunsaturated, and trans fat on global burdens of coronary heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(1):pii:e002891.
213. GBD 2017 diet collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019; 393(10184):1958-72.
214. Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH et al. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2002; 43(3):445-52.
215. Mensink RP, Zock PL, Kester AD et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(5):1146-55.
216. Largada MJ, García-Illas G, Farré R. Analysis of phytosterols in foods. *J Pharm Biomed Anal*. 2006; 41(1):1486-96.
217. Gylling H, Plat J, Turley S et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014; 232(2):346-60.
218. Martins CM, Fonseca FA, Ballus CA et al. Common sources and composition of phytosterols and their estimated intake by the population in the city of Sao Paulo, Brazil. *Nutrition*. 2013; 29(6):865-71.
219. Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER et al. The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytosterol esters. *J Nutr*. 2003; 133(6):1800-5.
220. Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER et al. Food phytosterol ester efficiency on the plasma lipid reduction in moderate hypercholesterolemic subjects. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79(2):139-42.
221. Noakes M, Clifton P, Ntanos F et al. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(1):79-86.
222. Machado VA, Fonseca FA, Fonseca HA et al. Plant sterol supplementation on top of lipid-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2015; 184:570-2.
223. Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr*. 2006; 25(1):41-8.
224. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128(Suppl 5):S213-56.

225. Laitinen K, Isolauri E, Kaipainen L et al. Plant stanol ester spreads as components of a balanced diet for pregnant and breast-feeding women: evaluation of clinical safety. *Br J Nutr.* 2009; 101(12):1797-804.
226. Vuksan V, Jenkins AL, Rogovik AL et al. Viscosity rather than quantity of dietary fibre predicts cholesterol-lowering effect in healthy individuals. *Br J Nutr.* 2011; 106(9):1349-52.
227. Gunness P, Michiels J, Vanhaecke L et al. Reduction in circulating bile acid and restricted diffusion across the intestinal epithelium are associated with a decrease in blood cholesterol in the presence of oat β -glucan. *Faseb J.* 2016; 30(12):4227-38.
228. Garcia-Diez F, Garcia-Mediavilla V, Bayon JE et al. Pectin feeding influences fecal bile acid excretion, hepatic bile acid and cholesterol synthesis and serum cholesterol in rats. *J Nutr.* 1996; 126(7):1766-71.
229. Wang Y, Harding SV, Thandapilly SJ et al. Barley β -glucan reduces blood cholesterol levels via interrupting bile acid metabolism. *Br J Nutr.* 2017; 118(10):822-9.
230. Tong LT, Zhong K, Liu L et al. Effects of dietary hull-less barley β -glucan on the cholesterol metabolism of hypercholesterolemic hamsters. *Food Chem.* 2015; 169:344-9.
231. Hsieh YL, Yao HT, Cheng RS et al. Chitosan reduces plasma adipocytokines and lipid accumulation in liver and adipose tissues and ameliorates insulin resistance in diabetic rats. *J Med Food.* 2012; 15(5):453-60.
232. Thandapilly SJ, Ndozi SP, Wang Y et al. Barley β -glucan increases fecal bile acid excretion and short chain fatty acid levels in mildly hypercholesterolemic individuals. *Food Funct.* 2018; 9(6):3092-6.
233. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S et al. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(6):1413-21.
234. Hartley L, May MD, Loveman E et al. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (1):CD011472.
235. McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW et al. Effect of soy protein varying in isoflavone content on serum lipids in healthy young men. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(2):244-51.
236. Høie LH, Morgenstern EC, Gruenwald J et al. A double-blind placebo-controlled clinical trial compares the cholesterol-lowering effects of two different soy protein preparations in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr.* 2005; 44(2):65-71.
237. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M, American Heart Association Nutrition Committee. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation.* 2006; 113(7):1034-44.
238. Torres-Moreno M, Torrecasana E, Salas-Salvado J et al. Nutritional composition and fatty acids profile in cocoa beans and chocolates with different geographical origin and processing conditions. *Food Chem.* 2015; 166:125-32.
239. Jia L, Liu X, Bai YY et al. Short-term effect of cocoa product consumption on lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(1):218-25.
240. Tokede OA, Gaziano JM, Djoussé L. Effects of cocoa products/dark chocolate on serum lipids: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(8):879-86.
241. Grundy SM. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60(6 Suppl):986S-990S.
242. U. S. Department of Agriculture. Agricultural Research Service. SR legacy, fats and oils - FDC ID:171142 NDB number: 4047. Disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/171142/nutrients>. Acesso em: 12 fev 2020.
243. Eyres L, Eyres MF, Chisholm A et al. Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans. *Nutr Rev.* 2016; 74(4):267-80.
244. Voon PT, Ng TK, Lee VK et al. Diets high in palmitic acid (16:0), lauric and myristic acids (12:0 + 14:0), or oleic acid (18:1) do not alter postprandial or fasting plasma homocysteine and inflammatory markers in healthy Malaysian adults. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6):1451-7.
245. Cox C, Sutherland W, Mann J et al. Effects of dietary coconut oil, butter and safflower oil on plasma lipids, lipoproteins and lathosterol levels. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52(9):650-4.
246. Mendis S, Kumarasundaram R. The effect of daily consumption of coconut fat and soya-bean fat on plasma lipids and lipoproteins of young normolipidaemic men. *Br J Clin Nutr.* 1990; 63(3):547-52.
247. Maki KC, Hasse W, Dicklin MR et al. Corn oil lowers plasma cholesterol compared with coconut oil in adults with above-desirable levels of cholesterol in a randomized crossover trial. *J Nutr.* 2018; 148(10):1556-63.
248. Feranil AB, Duazo PL, Kuzawa CW et al. Coconut oil is associated with a beneficial lipid profile in pre-menopausal women in the Philippines. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011; 20(2):190-5.
249. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH et al. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem.* 2001; 276(20):16683-9.
250. Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocr Rev.* 2015; 36(3):245-71.
251. Weatherill AR, Lee JY, Zhao L et al. Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4. *J Immunol.* 2005; 174(9):5390-7.
252. Lee JY, Ye J, Gao Z et al. Reciprocal modulation of toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem.* 2003; 278(39):37041-51.
253. Valente FX, Cândido FG, Lopes LL et al. Effects of coconut oil consumption on energy metabolism, cardiometabolic risk markers, and appetite responses in women with excess body fat. *Eur J Nutr.* 2017; 57(4):1627-37.
254. Karupiah T, Chuah KA, Chinna K et al. Comparing effects of soybean oil- and palm olein-based mayonnaise consumption on the plasma lipid and lipoprotein profiles in human subjects: a double-blind randomized controlled trial with cross-over design. *Lipids Health Dis.* 2016; 15:131.
255. Sun Y, Neelakantan N, Wu Y et al. Palm oil consumption increases LDL-CC cholesterol compared with vegetable oils low in saturated fat in a meta-analysis of clinical trials. *J Nutr.* 2015; 145(7):1549-58.
256. Tholstrup T, Hjerpested J, Raff M. Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6):1426-32.
257. Yakoob MY, Shi P, Hu FB et al. Circulating biomarkers of dairy fat and risk of incident stroke in U. S. men and women in 2 large prospective cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(6):1437-47.
258. Pala V, Sieri S, Chiodini P et al. Associations of dairy product consumption with mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) -Italy cohort. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(5):1220-30.
259. Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO. 4. ed. Campinas: Unicamp/NEPA; 2011. 161 p. Disponível em: <http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela>. Acesso em: 12 fev 2019.
260. Brassard D, Tessier-Grenier M, Allaire J et al. Comparison of the impact of SFAs from cheese and butter on cardiometabolic risk factors: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017; 105(4):800-9.
261. Avalos EE, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D et al. Is dairy product consumption associated with the incidence of CHD? *Public Health Nutr.* 2013; 16(11):2055-63.
262. Ericson U, Hellstrand S, Brunkwall L et al. Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(5):1065-80.

263. Pimpin L, Wu JHY, Haskellberg H et al. Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total mortality. *Plos One*. 2016; 11:e0158118.
264. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(22):2167-92.
265. Sposito AC, Faria Neto JR, Carvalho LSF et al. On behalf of the Luso-Latin American Consortium on statin-associated muscle symptoms. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33(2):239-51.
266. Cholesterol treatment trialists (CTT) collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*. 2010; 376(9753):1670-81.
267. O'Regan C, Wu P, Arora P et al. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*. 2008; 121(1):24-33.
268. Cholesterol treatment trialists (CTT). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet*. 2012; 380(9841):P581-590.
269. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371(9607):117-25.
270. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010; 209(1):189-94.
271. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(3 Suppl):S38-45.
272. Turley SD. Cholesterol metabolism and therapeutic targets: rationale for targeting multiple metabolic pathways. *Clin Cardiol*. 2004; 27(6 Suppl 3):III16-21.
273. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(8):2009-26.
274. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008; 358(14):1431-43.
275. Stein E, Stender S, Mata P et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J*. 2004; 148(3):447-55.
276. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105(21):2469-75.
277. Fleg JL, Mete M, Howard BV et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(25):2198-205.
278. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008; 359(13):1343-56.
279. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372(25):2387-97.
280. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9784):2181-92.
281. Lambert G, Sjouke B, Choque B et al. The PCSK9 decade. *J Lip Res*. 2012; 53(12):2515-24.
282. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1):40-51.
283. Raal FJ, Stein EA, Dufour R et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9965):331-40.
284. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2015; 36(43):2996-3003.
285. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(6):565-574.
286. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(4):280-90.
287. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713-22.
288. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22):2097-107.
289. Einarsson K, Ericsson S, Ewerth S et al. Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40(Suppl 1):S53-8.
290. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. In: Cholesterol lowering drugs. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.Com, Inc.; 2000-2020.
291. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984; 251(3):365-74.
292. Buchwald H, Fitch LL, Campos CT. Partial ileal bypass in the treatment of hypercholesterolemia. *J Fam Pract*. 1992; 35(1):69-76.
293. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990; 323(14):946-55.
294. Ohri SK, Keane PF, Swift I et al. Reappraisal of partial ileal bypass for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84(7):740-3.
295. Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A et al. Changes in lipid profile of obese patients following contemporary bariatric surgery: a meta-analysis. *Am J Med*. 2016; 129(9):952-9.
296. Health Quality Ontario. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2007; 7(5):1-101.
297. Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apheresis*. 2011; 26(5):269-75.
298. Wang A, Richhariya A, Gandra SR et al. Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7):e003294.
299. Thompson GR, Catapano A, Saheb S et al. Severe hypercholesterolemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21(6):492-6.
300. Julius U, Fischer S, Schatz U et al. Why an apheresis center should offer more than one lipoprotein apheresis method. *Ther. Apher. Dial*. 2013; 17(2):179-84.

301. Thompson GR, Barbir M, Davies D et al. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008; 98(2):247-55.
302. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19(12):1043-60.
303. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients – clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(3 Suppl):S1-S8.
304. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atherosclerosis Suppl*. 2013; 14(1):19-27.
305. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012; 7(Suppl 1):7-14.
306. Keller C, Grutzmacher P, Bahr F et al. LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet*. 1993; 341(8836):60-1.
307. Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine*. 2011; 56(3):842-9.
308. Coker M, Ucar SK, Simsek DG et al. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*. 2009; 13(2):121-8.
309. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(3 Suppl): S1-S8.
310. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2003; 167(1):1-13.
311. Tatami R, Inoue N, Itoh H et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators. *Atherosclerosis*. 1992; 95(1):1-13.
312. Waidner T, Franzen D, Voelker W et al. The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study. *Clin Invest*. 1994; 72(11):858-63.
313. Schuff-Werner P, Gohike H, Bartmann U et al. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. The HELP-Study Group. Heparin induced extra-corporeal LDL-precipitation. *Eur J Clin Invest*. 1994; 24(11):724-32.
314. Thompson GR, Maher VM, Matthews S et al. Familial Hypercholesterolemia Regression Study: a randomized trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet*. 1995; 345(8953):811-6.
315. Kroon AA, Aengevaeren WR, van den Werf T et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996; 93(10):1826-35.
316. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol*. 1998; 82(12):1489-95.
317. Ritcher WO, Donner MG, Hofling B et al. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 1998; 47(7):863-8.
318. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*. 1997; 95(1):76-82.
319. Igarashi K, Tsuji M, Nishimura M et al. Improvement of endothelium-dependent coronary vasodilation after a single LDL apheresis in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Apher*. 2004; 19(1):11-6.
320. Sato M, Amano I. Changes in oxidative stress and microcirculation by low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial*. 2003; 7(4):419-24.
321. Kobayashi K, Yamashita K, Tasaki H et al. Evaluation of improved coronary flow velocity reserve using transthoracic doppler echocardiography after single LDL apheresis. *Ther Apher Dial*. 2004; 8(5):383-9.
322. Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp(a): a review of Lp(a) as a risk factor and its management. *Ther Apher Dial*. 2007; 11(1):2-8.
323. Bambauer R. Is lipoprotein(a)-apheresis useful? *Ther Apher Dial*. 2005; 9(2):142-7.
324. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD et al. Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J*. 2018; 39(14):1162-8.
325. Barbir M, Khaghani A, Kehely A et al. Normal levels of lipoproteins including lipoprotein(a) after liver-heart transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Q J Med*. 1992; 85(307-308):807-12.
326. Gidding SS, Daniels SR, Kavey RE. Expert Panel on Cardiovascular Health and Risk Reduction in Youth. Developing the 2011 integrated pediatric guidelines for cardiovascular risk reduction. *Pediatrics*. 2012; 129(5):e1311-9.
327. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36(36):2425-37.
328. Mata P, Alonso R, Ruiz A et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: consensus document. *Aten Primaria*. 2015; 47(1):56-65.
329. Caballero P, Alonso R, Rosado P et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis*. 2012; 222(2):468-72.
330. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P et al. Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: a statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015; 238(2):380-7.
331. Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis*. 2014; 235(2):299-309.
332. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40(3):250-7.
333. Vitarelli A, Martino F, Capotosto L et al. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(12):e71.
334. Lebars MA, Rieu D, Girardet JP. Dietary recommendations for children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr*. 2010; 17(7):1126-32.
335. Shafiq N, Singh M, Kaur S et al. Dietary treatment for familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1):CD001918.
336. Sánchez-Bayle M, Soriano-Guillén L. Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolemia. *Acta Paediatr*. 2003; 92(9):1043-6.
337. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018; 320(19):2020-8.
338. Dias KA, Green DJ, Ingul CB et al. Exercise and vascular function in child obesity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015; 136(3):e648-59.

339. Vázquez MA, Vázquez BY, Intaglietta M et al. Nonobese, exercising children diagnosed with dyslipidemia have normal C-reactive protein. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5(1):65-9; quiz 70-2.
340. Ambrosetti M, Malfatto G, Cremona MA et al. Familial hypercholesterolemia in cardiac rehabilitation: a new field of interest. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2014; 82(2):87-92.
341. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(8):1803-10.
342. Martin AC, Gidding SS, Wiegman A et al. Knowns and unknowns in the care of pediatric familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2017; 58(9):1765-76.
343. Arambepola C, Farmer AJ, Perera R et al. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2007; 195(2):339-47.
344. Avis HJ, Hargreaves IP, Ruiter JP et al. Rosuvastatin lowers coenzyme Q10 levels, but not mitochondrial adenosine triphosphate synthesis, in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2011; 158(3):458-62.
345. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(11):1121-6.
346. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics.* 2005; 116(3):682-8.
347. Ferreira WP, Bertolami MC, Santos SN et al. One-month therapy with simvastatin restores endothelial function in hypercholesterolemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2007; 28(1):8-13.
348. Gandelman K, Glue P, Laskey R et al. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol.* 2011; 32(4):433-41.
349. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR et al. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013; 101(4 Suppl 1):1-20.
350. Clauss S, Wai KM, Kavey RE et al. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2009; 154(6):869-72.
351. Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(2):76-81.
352. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS et al. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(2):338-44.
353. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK et al; HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383(14):1317-1327.
354. Daniels S, Caprio S, Chaudhari U et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *J Clin Lipidol.* 2020; 14(3):322-330.e5.
355. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1500-9.
356. Robinson JC, Farnier M, Krempf M et al. Odyssey long term investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1489-99.
357. Vuorio A, Watts GF, Petri T. Initiation of PCSK9 inhibition in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia entering adulthood: a new design for living with a high-risk condition? *Eur Heart J.* 2016; 37(17):1353-6.
358. France M, Rees A, Datta D et al. Heart UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis.* 2016; 255:128-39.
359. Nemati MH, Astaneh B, Joubeh A. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 57(2):94-7.
360. Winkler B, Kuhn S, Kunzmann S et al. Severe hypertriglyceridemia in a 6-year-old boy with ALL relapse: successfully treated with plasmapheresis. *Klin Padiatr.* 2013; 225(6):364-5.
361. Bilal MS, Aydemir NA, Turan T. Rosskono procedure and postal pasty in a child with homozygous hypercholesterolemia: case report. *J Heart Valve Dis.* 2005; 14(6):855-8.
362. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC et al. Statin treatments and dosages in children with familial hypercholesterolemia: meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(6):810-21.
363. de Jongh S, Kerckhoffs MC, Grootenhuis MA et al. Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolemia and their parents. *Acta Paediatr.* 2003; 92(9):1096-101.
364. Toleikyte I, Retterstøl K, Leren TP et al. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study. *Circulation.* 2011; 124(15):1606-14.
365. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(3Suppl):S38-45.
366. Klingel R, Göhlen B, Schwarting A et al. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial.* 2003; 7(3):359-64.
367. Thorogood M, Seed M, De Mott K; Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BJOG.* 2009; 116(4):478-9.
368. Simonson SG, Martin PD, Warwick MJ et al. The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57(3):279-86.
369. Kusters DM, Homsma SJ, Hutten BA et al. Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolemia during pregnancy. *Neth J Med.* 2010; 68(1):299-303.
370. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(6):610.e1-7.
371. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2006; 189(2):451-7.
372. Hameed AB, Tummala PP, Goodwin TM et al. Unstable angina during pregnancy in two patients with premature coronary atherosclerosis and aortic stenosis in association with familial hypercholesterolemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(5):1152-5.
373. Khoury J, Amundsen AL, Tonstad S et al. Evidence for impaired physiological decrease in the uteroplacental vascular resistance in pregnant women with familial hypercholesterolemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(2):222-6.
374. Liguori A, D'Armiento FP, Palagiano A et al. Effect of gestational hypercholesterolemia on omental vasoreactivity, placental enzyme activity and transplacental passage of normal and oxidised fatty acids. *BJOG.* 2007; 114(12):1547-56.
375. Varret M, Rabes JP, Saint-Jore B et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(5):1378-87.

376. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009; 50 (Suppl):S172-7.
377. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(6):2069-74.
378. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr. et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 354(12):1264-72.
379. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311(18):1870-82.
380. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965):341-50.
381. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol.* 2014; 176(1):55-61.
382. Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015; 36(19):1186-94.
383. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis.* 2016; 254:254-62.
384. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30(5):473-83.
385. Hartgers ML, Defesche JC, Langset G et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(2):390-6e8.
386. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A et al. Rationale and design of the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk trial. *Am Heart J.* 2016; 173:94-101.
387. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017; 377(7):633-43.
388. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017; 376(16):1527-39.
389. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med.* 2017; 376(16):1517-26.
390. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP et al. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(4):958-65.
391. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J.* 2014; 168(5):682-9.
392. Neef D, Berthold HK, Gouni-Berthold I. Lomitapide for use in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a narrative review. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016; 9(5):655-63.
393. Hussain MM, Rava P, Walsh M et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9(14):1-16.
394. Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ et al. Case report: the efficiency and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *J Clin Lipidol.* 2019; 13(3):397-401.
395. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013; 381(9860):40-6.
396. Chandler CE, Wilder DE, Pettini JL et al. CP346086: an MTP inhibitor that lowers plasma cholesterol and triglycerides in experimental animals and in humans. *J Lipid Res.* 2003; 44(10):1887-901.
397. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H. Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):96.
398. Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017; 136(3):332-5.
399. D'Erasmus L, Cefalu AB, Noto D et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real-world clinical experience in Italy. *Adv Ther.* 2017; 34(5):1200-1210.
400. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D et al. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol.* 2020; 14(6):807-817.
401. Santos RD, Valenti L, Romeo S. Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. *Atherosclerosis.* 2019; 282:110-20.
402. Roeters van Lennep J, Aversa M, Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(4):607-17.
403. Tuteja S, Duffy D, Dunbar RL et al. Pharmacokinetic interactions of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, lomitapide, with drugs commonly used in the management of hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy.* 2014; 34(3):227-39.
404. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014; 129(9):1022-32.
405. Goldberg AC. Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2010; 4(5):350-6.
406. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 375(9719):998-1006.
407. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III. trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(3):689-99.
408. Miller M, Wright CC, Browne B. Lipid-lowering medications for children and adolescents. *J Clin Lipidol.* 2015; 9 (Suppl 5):S67-S76.
409. Brands J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol.* 2020. doi: 10.2217/fca-2020-0150. Online ahead of print.
410. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017; 376(15):1430-40.
411. Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 382(16):1520-1530.
412. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383(8):711-720.
413. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383(24):2307-2319.

414. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7(1):13457.
415. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780-1788.
416. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.
417. Detsky AS, Naglie G. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 1990; 113:147-54.
418. World Health Organization (WHO). Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva; 2001.
419. Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the economic impact of cardiovascular diseases in the last five years in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(1):39-46.
420. Bahia LR, Rosa RS, Santos RD et al. Estimated costs of hospitalization due to coronary artery disease attributable to familial hypercholesterolemia in the Brazilian public health system. *Arch Endocrinol Metab*. 2018; 62(3):303-8.
421. Neil HA, Hammond T, Huxley R et al. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ*. 2000; 321(7254):148.
422. Rosso A, Pitini E, D'Andrea E et al. The cost-effectiveness of genetic screening for familial hypercholesterolemia: a systematic review. *Ann Ig*. 2017; 29(5):464-80.
423. Chen CH, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of alternative screening and treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States. *Int J Cardiol*. 2015; 181:417-24.
424. Nherera L, Calvert NW, Demott K et al. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(3):529-36.
425. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med*. 2015; 162(8):533-41.
426. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Ass*. 2007; 11(14):1-160.
427. Ribeiro R, Duncan BB, Ziegelman PK et al. Cost-effectiveness of high, moderate and low-dose statins in the prevention of vascular events in the Brazilian Public Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104(1):32-44.
428. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(10):1069-78.
429. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2016; 316(7):743-53.
430. Arrieta H, Page TF, Veledar E et al. Economic evaluation of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular risk from health system and private payer perspectives. *PLoS One*. 2017; 12(1):e0169761.



Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021

Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology – 2021

Realização: Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e endossado pela Sociedad Interamericana de Imágenes Cardiovasculares (SiSIAC) da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Autores do Posicionamento: Marcelo Dantas Tavares de Melo,¹ Marcelo Goulart Paiva,² Maria Verônica Câmara Santos,³ Carlos Eduardo Rochitte,^{4,5} Valéria de Melo Moreira,⁵ Mohamed Hassan Saleh,^{4,6} Simone Cristina Soares Brandão,^{7,8} Claudia Cosentino Gallafrio,⁹ Daniel Goldwasser,^{10,11,12} Eliza de Almeida Gripp,^{13,14} Rafael Bonafim Piveta,¹⁵ Tonnison Oliveira Silva,^{16,17} Thais Harada Campos Espirito Santo,^{18,19} Waldinai Pereira Ferreira,²⁰ Vera Maria Cury Salemi,⁴ Sanderson A. Cauduro,²¹ Silvio Henrique Barberato,^{22,23} Heloisa M. Christovam Lopes,²⁴ José Luiz Barros Pena,²⁵ Heron Rhydan Saad Rached,²⁶ Marcelo Haertel Miglioranza,^{27,28} Aurélio Carvalho Pinheiro,²⁹ Bárbara Athayde Linhares Martins Vrandecic,³⁰ Cecília Beatriz Bittencourt Viana Cruz,⁴ César Higa Nomura,^{4,31} Fernanda Mello Erthal Cerbino,^{32,33} Isabela Bispo Santos da Silva Costa,³⁴ Otavio Rizzi Coelho-Filho,³⁵ Adriano Camargo de Castro Carneiro,⁵ Ursula Maria Moreira Costa Burgos,³⁶ Juliano Lara Fernandes,^{37,38} Marly Uellendahl,^{33,39} Eveline Barros Calado,⁴⁰ Tiago Senra,^{6,31} Bruna Leal Assunção,³⁴ Claudia Maria Vilas Freire,^{41,42} Cristiane Nunes Martins,³⁰ Karen Saori Shiraishi Sawamura,^{5,14,43} Márcio Miranda Brito,^{44,45} Maria Fernanda Silva Jardim,⁴⁶ Renata Junqueira Moll Bernardes,⁴⁷ Tereza Cristina Diógenes,⁴⁸ Lucas de Oliveira Vieira,^{49,50} Claudio Tinoco Mesquita,^{13,51,52} Rafael Willain Lopes,⁵ Elry Medeiros Vieira Segundo Neto,⁶ Letícia Rigo,⁵³ Valeska Leite Siqueira Marin,^{54,55} Marcelo José Santos,⁵⁶ Gabriel Blacher Grossman,^{57,58} Priscila Cestari Quagliato,⁶ Monica Luiza de Alcantara,^{59,60,61} José Aldo Ribeiro Teodoro,⁶² Ana Cristina Lopes Albricker,⁶³ Fanilda Souto Barros,⁶⁴ Salomon Israel do Amaral,⁶⁵ Carmen Lúcia Lascasas Porto,⁶⁶ Marcio Vinícius Lins Barros,^{67,68} Simone Nascimento dos Santos,^{69,70} Armando Luís Cantisano,⁷¹ Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco,⁶ José Eduardo Martins Barbosa,⁶ Orlando Carlos Glória Veloso,⁷² Salvador Spina,⁷³ Ricardo Pignatelli,^{74,75} Ludhmilla Abrahão Hajjar,^{4,34} Roberto Kalil Filho,^{4,34} Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,^{76,77,78} Marcelo Luiz Campos Vieira,^{4,15} André Luiz Cerqueira Almeida^{79,80}

Universidade Federal da Paraíba,¹ João Pessoa, PB – Brasil

Hospital 9 de Julho, Cardiologia,² São Paulo, São Paulo – Brasil

Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica,³ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),⁴ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCOR),⁵ São Paulo, SP – Brasil Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco,⁷ Recife, PE – Brasil

Clínica Diagson,⁸ João Pessoa, PB – Brasil

Instituto de Oncologia Pediátrica,⁹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Federal de Ipanema,¹⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Copa D'Or,¹¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Casa de Saúde São José,¹² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,¹³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Universitário Antônio Pedro,¹⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,¹⁵ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Cardio Pulmonar – Centro de Estudos em Cardiologia,¹⁶ Salvador, BA – Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹⁷ Salvador, BA – Brasil

Hospital Ana Nery,¹⁸ Salvador, BA – Brasil

Diagnoson/Fleury,¹⁹ Salvador, BA – Brasil

ACCamargoCancer Center – IMAGE,²⁰ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Erasto Gaertner,²¹ Curitiba, PR – Brasil

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200266>

Posicionamento

CardioEco Centro de Diagnóstico Cardiovascular,²² Curitiba, PR – Brasil
Quanta Diagnóstico,²³ Curitiba, PR – Brasil
Hospital de Amor,²⁴ Barretos, São Paulo, SP – Brasil
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,²⁵ Belo Horizonte, MG – Brasil
Hospital Leforte Liberdade,²⁶ São Paulo, SP – Brasil
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Laboratório de Pesquisa e Inovação em Imagem Cardiovascular,²⁷ Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital Mãe de Deus,²⁸ Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital Adventista de Manaus,²⁹ Manaus, AM – Brasil
Biocor Instituto,³⁰ Nova Lima, MG – Brasil
Hospital Sírio-Libanês,³¹ São Paulo, SP – Brasil
Clínica de Diagnóstico por Imagem,³² Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Diagnósticos da América AS,³³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade de São Paulo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,³⁴ São Paulo, SP – Brasil
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),³⁵ Campinas, SP – Brasil
Universidade Tiradentes,³⁶ Aracaju, SE – Brasil
Radiologia Clínica de Campinas,³⁷ Campinas, SP – Brasil
Instituto de Ensino e Pesquisa José Michel Kalaf,³⁸ Campinas, SP – Brasil
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),³⁹ São Paulo, SP – Brasil
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco,⁴⁰ Recife, PE – Brasil
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),⁴¹ Belo Horizonte, MG – Brasil
ECOCENTER,⁴² Belo Horizonte, MG – Brasil
Instituto da Criança da Universidade de São Paulo (USP),⁴³ São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal do Tocantins – Campus de Araguaína,⁴⁴ Araguaína, TO – Brasil
Hospital Municipal de Araguaína,⁴⁵ Araguaína, TO – Brasil
Hospital Samaritano de São Paulo,⁴⁶ São Paulo, SP – Brasil
Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino,⁴⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Infantil Albert Sabin,⁴⁸ Fortaleza, CE – Brasil
Hospital São Rafael,⁴⁹ Salvador, BA – Brasil
Rede D'Or,⁵⁰ Salvador, BA – Brasil
Universidade Federal Fluminense (UFF),⁵¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Vitória,⁵² Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Beneficência Portuguesa,⁵³ São Paulo, SP – Brasil
Hospital Samaritano,⁵⁴ São Paulo, SP – Brasil
Santa Casa de Misericórdia,⁵⁵ São Paulo, SP – Brasil
Hospital de Câncer de Barretos,⁵⁶ Barretos, SP – Brasil
Clínica Cardionuclear,⁵⁷ Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital Moinhos de Vento,⁵⁸ Porto Alegre, RS – Brasil
Americas Medical City,⁵⁹ Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Americas Serviços Médicos,⁶⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Rede D'Or,⁶¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Prenoto Medicina Diagnóstica,⁶² Ribeirão Preto, SP – Brasil
Centro Universitário Unihorizontes,⁶³ Belo Horizonte, MG – Brasil
Angiolab Vitória – Diagnóstico Vascular,⁶⁴ Vitória, ES – Brasil
Casa de Saúde Nossa Senhora do Carmo,⁶⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade do Estado do Rio de Janeiro Faculdade de Ciências Médicas,⁶⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Mater Dei Rede de Saúde,⁶⁷ Belo Horizonte, MG – Brasil
Hospital Vera Cruz,⁶⁸ Belo Horizonte, MG – Brasil
Hospital Brasília – Ecocardiografia,⁶⁹ Brasília, DF – Brasil
Eccos Diagnóstico Cardiovascular Avançado,⁷⁰ Brasília, DF – Brasil
Hospital Barra D'Or,⁷¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Rede UHG,⁷² Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Aeronáutico Central,⁷³ Buenos Aires – Argentina
Texas Children's Hospital, Houston,⁷⁴ Texas – EUA
Baylor College of Medicine, Houston,⁷⁵ Texas – EUA
Hospital Alberto Urquiza Wanderley – Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista,⁷⁶ João Pessoa, PB – Brasil
Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires,⁷⁷ João Pessoa, PB – Brasil
Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁷⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana – Cardiologia,⁷⁹ Feira de Santana, BA – Brasil
Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁸⁰ São Paulo, SP – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como: Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021; 117(4):845-909

Nota: Estes posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Posicionamento

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador do documento:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados ao posicionamento em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao posicionamento em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Adriano Camargo de Castro Carneiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ana Cristina Lopes Albricker	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
André Luiz Cerqueira de Almeida	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Armando Luís Cantisano	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Aurélio Carvalho Pinheiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Bárbara Arhayde Lihares Martins Vrandecic	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Bruna Leal Assunção	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Eduardo Rochitte	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carmen Lucia Lascasas Porto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
César Higa Nomura	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cláudia Cosentino Gallafrio	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cláudia Maria Vilas Freire	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Claudio Tinoco Mesquita	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cristiane Nunes Martins	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Daniel Goldwasser	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eliza de Almeida Gripp	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Elry Medeiros Vieira Segundo Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eveline Barros Calado	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fanilda Souto Barros	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernanda Mello Erthal Cerbino	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gabriel Blacher Grossman	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Heloísa Helena M. Christovam Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Heron Rhydan Saad Rached	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Isabela Bispo Santos da Silva Costa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

José Aldo Ribeiro Teodoro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Eduardo Martins Barbosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Luiz Barros Pena	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Juliano Lara Fernandes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Karen Saori Shiraishi Sawamura	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Letícia Rigo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lucas de Oliveira Vieira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ludhmila Abrahão Hajjar	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Dantas Tavares de Melo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Goulart Paiva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Haertel Miglioranza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Luiz Campos Vieira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Santos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Márcio Miranda Brito	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Márcio Vinicius Lins Barros	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Fernanda Silva Jardim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Verônica Câmara dos Santos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marly Uellendahl	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mohamed Hassan Saleh	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mônica Luiza de Alcantara	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Orlando Carlos Glória Veloso	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Otávio Rizzi Coelho-Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Priscila Cestari Quagliato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rafael Bonafim Piveta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rafael Willain Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Renata Junqueira Moll Bernardes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ricardo Pignatelli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Roberto Kalil Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Salomon Israel do Amaral	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Salvador Spina	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sanderson A. Cauduro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Silvio Henrique Barberato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Simone Cristina Soares Brandão	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Simone Nascimento dos Santos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Tereza Cristina Diógenes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

Thais Harada Campos Espírito Santo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Tiago Senra	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Tonnison de Oliveira Silva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ursula Maria Moreira Costa Burgos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Valéria de Melo Moreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Valeska Leite	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Vera Maria Cury Salemi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Waldinai P. Ferreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Lista de Abreviaturas

¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-Fluorodesoxiglicose	IC	Insuficiência cardíaca
APBI	Accelerated partial-breast irradiation	ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
AVE	Acidente vascular encefálico	IMRT	Intensive-modulated radiation therapy
AC	Amiloidose cardíaca	SUV max	Maximum standard uptake value
AL	Amiloidose de cadeia leve	MN	Medicinal nuclear
ATTr	Amiloidose transtirretina	MM	Mieloma múltiplo
ACD	Artéria coronária direita	NE	Norepinefrina
ADA	Artéria descendente anterior	PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
AIT	Ataque isquêmico transitório	QT	Quimioterapia
CTX	Cardiotoxicidade	RT	Radioterapia
DM	Diabetes melito	RCVE	Reserva contrátil do ventrículo esquerdo
DAC	Doença arterial coronariana	RMC	Ressonância magnética cardíaca
DACIR	Doença arterial coronariana induzida por radiação	SVC	Síndrome da veia cava inferior
DCC	Doença cardíaca carcinoide	SVCS	Síndrome da veia cava superior
DCIR	Doença cardíaca induzida por radiação	ST	Síndrome de Takotsubo
DCV	Doença cardiovascular	STE	Speckle tracking echocardiography
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro	SLG	Strainlongitudinal global
DVIR	Doença valvular induzida por radiação	TC	Tomografia computadorizada
DVP	Doença vascular periférica	TMO	Transplante de medula óssea
ETE	Ecocardiograma transesofágico	TRC	Trombose relacionada ao cateter
ETT	Ecocardiograma transtorácico	TAC	Tumor amorfo calcificado
ECA	Endarterectomia de carótida	TCPB	Tumores cardíacos primários benignos
EI	Endocardite infecciosa	TCPM	Tumores cardíacos primários malignos
EMI	Espessura mediointimal	USV	Ultrassonografia vascular
ET	Eventos trombóticos	VCI	Veia cava inferior
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	VJID	Veia jugular interna direita
HAS	Hipertensão arterial sistêmica	VD	Ventrículo direito
HP	Hipertensão pulmonar	VE	Ventrículo esquerdo
IAM	Infarto agudo do miocárdio	WR	Washout Rate

Posicionamento

Sumário

1. Aspectos Gerais	853
1.1. Situação Atual da Cardio-Oncologia no Brasil e no Mundo.....	853
1.2. Definição de Cardiotoxicidade.....	853
1.3. Mecanismos de Cardiotoxicidade.....	853
1.4. Manifestações Clínicas de Cardiotoxicidade.....	853
2. Cardiotoxicidade Miocárdica	855
2.1. Contribuição da Ecocardiografia.....	855
2.1.1. Avaliação Estrutural e Funcional Miocárdica do Ventrículo Esquerdo.....	855
2.1.1.1. Ecodopplercardiografia Padrão.....	855
2.1.1.2. Strain Miocárdico.....	855
2.1.1.3. Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo pelo Método 3D.....	857
2.1.1.4. Ecocardiografia com Contraste.....	858
2.1.1.5. Ecocardiografia sob Estresse.....	858
2.1.1.6. Função Diastólica.....	859
2.1.2. Avaliação Estrutural e Funcional Miocárdica do Ventrículo Direito.....	859
2.1.3. Seguimento Ecocardiográfico Tardio.....	859
2.2. Contribuição da Medicina Nuclear.....	859
2.2.1. Ventriculografia Radionuclídica ou Radiosotópica.....	859
2.2.2. Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca com mIBG.....	859
2.2.3. Metabolismo Miocárdico – 18F-FDG PET-CT.....	860
2.3. Contribuição da Ressonância Magnética Cardiovascular.....	860
2.3.1. Avaliação da Cardiotoxicidade durante o Tratamento Antineoplásico.....	860
2.3.2. Ressonância Magnética Cardiovascular no Seguimento Tardio.....	862
2.3.3. Caracterização Tecidual pela RMC.....	862
2.3.3.1. Mapas de T2.....	862
2.3.3.2. Mapas de T1.....	863
3. Toxicidade Vascular	863
3.1. Contribuição da Ultrassonografia Vascular.....	863
3.1.1. Tromboembolismo Venoso e Câncer.....	863
3.1.1.1. Introdução.....	863
3.1.1.2. Epidemiologia.....	863
3.1.1.3. Diagnóstico de TVP.....	864
3.1.1.4. Protocolos de Ultrassonografia Venosa.....	864
3.1.1.5. Diagnóstico Diferencial de TVP.....	864
3.1.2. Trombose Relacionada a Cateter em Pacientes com Câncer.....	864
3.1.2.1. Introdução.....	864
3.1.2.2. Fatores de Risco.....	864
3.1.2.3. Diagnóstico e Complicações.....	864
3.1.3. Hipertensão Pulmonar no Paciente Oncológico.....	865
4. Cardiotoxicidade Induzida por Radioterapia	866
4.1. Papel da Ecocardiografia.....	866
4.1.1. Epidemiologia.....	866
4.1.2. Fisiopatologia.....	866
4.1.3. Avaliação Inicial e Seguimento.....	867
4.1.4. DCIR e o Papel do Ecocardiograma.....	867
4.1.4.1. Doença Pericárdica e Miocárdica Induzida pela Radiação.....	867
4.1.4.2. Doença Coronária Induzida por Radiação.....	867
4.1.4.3. Doença Valvular Induzida pela Radiação (DVIR).....	868
4.1.4.4. Doença Pericárdica e Miocárdica Induzida pela Radiação.....	867
4.1.4.5. Doença Coronária Induzida por Radiação.....	867
4.1.4.6. Doença Valvular Induzida pela Radiação (DVIR).....	868
4.2. Arterite Induzida por Radiação – Arterite Actínica.....	868
4.2.1. Diagnóstico.....	869
4.2.2. Características Ultrassonográficas.....	869
4.2.3. Seguimento das Estenoses Arteriais.....	870
4.3. Avaliação Cardiovascular após Radioterapia – Papel da Medicina Nuclear.....	871

4.3.1. Avaliação e Seguimento de DAC após RT.....	871
4.4. Avaliação de DAC após Radioterapia – Papel da Tomografia Computadorizada.....	871
4.5. Avaliação de DAC após Radioterapia – Papel da Ressonância Magnética.....	872
5. Tumores e Massas Cardíacas	872
5.1. Contribuição da Ecocardiografia.....	872
5.1.1. Tumores Cardíacos Primários Benignos (TCPB).....	873
5.1.1.1. Mixomas Cardíacos.....	873
5.1.1.2. Fibroelastomas Papilares.....	873
5.1.1.3. Rabdomiomas.....	874
5.1.1.4. Fibromas Cardíacos.....	874
5.1.1.5. Lipomas Cardíacos.....	874
5.1.1.6. Teratomas.....	874
5.1.1.7. Hemangiomas Cardíacos.....	874
5.1.1.8. Paragangliomas Cardíacos.....	874
5.1.1.9. Schwannomas Cardíacos.....	874
5.1.2. Tumores Cardíacos Primários Malignos (TCPM).....	874
5.1.2.1. Angiossarcomas.....	874
5.1.2.1.1. Sarcomas Indiferenciados.....	874
5.1.2.1.2. Rabdomiossarcoma.....	874
5.1.2.1.3. Leiomiiossarcomas.....	875
5.1.2.2. Linfomas Cardíacos Primários.....	875
5.1.2.3. Mesoteliomas Pericárdicos Malignos Primários.....	875
5.1.3. Tumores Cardíacos Metastáticos.....	875
5.2. Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca.....	875
5.2.1. Tumores Primários Benignos.....	876
5.2.1.1. Mixoma.....	876
5.2.1.2. Lipoma.....	876
5.2.1.3. Fibroelastoma Papilar.....	877
5.2.1.4. Rabdomioma.....	877
5.2.1.5. Fibromas.....	877
5.2.1.6. Hemangioma.....	877
5.2.2. Tumores Malignos.....	877
5.2.2.1. Sarcomas.....	877
5.2.2.2. Linfoma.....	877
5.3. Contribuição da Medicina Nuclear.....	877
5.3.1. 18F-FDG PET-CT.....	877
5.3.1.1. Valor de Ponto de Corte do SUV max de 18F-FDG para Melhor Diferenciar Tumor Cardíaco Benigno de Maligno.....	878
6. Situações Especiais	878
6.1. Doença Cardíaca Carcinóide.....	878
6.2. Amiloidose Cardíaca (AC).....	880
6.2.1. Introdução.....	880
6.2.2. Tipos Clínicos e Envolvimento Cardíaco.....	882
6.2.3. Contribuição da Ecocardiografia.....	882
6.2.3.1. Aumento da Espessura Miocárdica.....	882
6.2.3.2. Átrio Esquerdo.....	883
6.2.3.3. Função Diastólica.....	883
6.2.3.4. Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo.....	883
6.2.3.5. Outros Achados.....	883
6.2.3.6. Abordagem Diagnóstica.....	883
6.2.4. Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca.....	884
6.2.5. Contribuição da Medicina Nuclear.....	885
6.3. Síndrome de Takotsubo.....	886
6.4. Miocardiopatia Siderótica (Sobrecarga de Ferro).....	888
7. Pericardiopatias	890
7.1. Tumores do Pericárdio.....	890
7.1.1. Ecocardiograma em Pacientes com Neoplasia Pericárdica.....	890
8. Cardio-Oncologia na População Infantojuvenil	891

8.1. Considerações Gerais	891
8.2. Principais Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Cardiotoxicidade entre Crianças e Adolescentes	893
8.3. Monitoramento Cardiológico durante o Tratamento	894
8.4. Seguimento a Longo Prazo dos Sobreviventes	895
8.5. Gravidez nas Sobreviventes do Câncer Infantojuvenil	896
8.5.1. Desfechos Cardíacos em Gestantes Sobreviventes do Câncer Infantojuvenil	896
8.5.2. Recomendação de Monitoramento Cardiovascular em Sobreviventes do Câncer Infantojuvenil com Desejo de Gestar	897
8.6. Situações Predisponentes a Eventos Trombóticos Relacionados ao Tratamento de Câncer Infantojuvenil	897
8.6.1. Trombo Intracardíaco	897
8.6.2. Cateter Venoso Central	898
8.6.3. Diagnóstico Diferencial de Massa Intracardíaca	898
8.6.3.1. <i>Crista Terminalis Proeminente</i>	898
8.6.3.2. <i>Calcificação do Anel Mitral</i>	898
8.6.3.3. <i>Endocardite Infeciosa</i>	898
8.6.3.4. <i>Endocardite Trombótica Não Bacteriana</i>	898
8.6.3.5. <i>Excrecência de Lambli</i>	899
8.6. Avaliação Cardiovascular Diante do Transplante de Medula Óssea em Pacientes Infantojuvenis	899
Referências	903

1. Aspectos Gerais

1.1. Situação Atual da Cardio-Oncologia no Brasil e no Mundo

Estima-se que a incidência de câncer no Brasil seja de 600 mil casos/ano no biênio 2018-2019.¹ Somente a partir de 2005, a taxa de sobrevida superou a de mortalidade global por câncer, levando a um aumento no número de sobreviventes expostos ao risco de cardiotoxicidade (CTX), sendo atualmente a segunda causa de morbimortalidade nessa população.²

As complicações cardiovasculares decorrentes do seu tratamento, foco deste consenso, poderão resultar em mortes prematuras, internações hospitalares custosas e afastamento do trabalho, o que leva à necessidade de diagnóstico e de intervenções precoces.³

Idade (crianças e idosos), doença miocárdica ou coronariana prévia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), tabagismo, consumo de álcool e sedentarismo são fatores associados ao risco aumentado de CTX.⁴

Estudos recentes sugerem que variantes genóticas possam modificar a suscetibilidade à CTX, inserindo o mapeamento genético em campo promissor para identificação de subgrupos de risco.⁵

Recomenda-se que sejam considerados pacientes de alto risco para o desenvolvimento de CTX aqueles cujo tratamento inclua:⁶

- Antraciclina em dose alta (doxorubicina > 250mg/m² ou epirubicina > 600mg/m²)
- Radioterapia (RT) em dose ≥ 30 Gy (envolvendo o coração) ou > 2 Gy/sessão
- Doses menores de antraciclina e RT combinadas
- Doses menores de antraciclina ou trastuzumabe isolados, porém associadas a:

- Mais de dois fatores de risco cardiovascular (tabagismo, HAS, DM, dislipidemia, obesidade – durante ou após terapia)
- Idade ≥ 60 anos
- Cardiopatia estrutural antes ou durante o tratamento (fração de ejeção [FE]: 50 a 55%, infarto agudo do miocárdio [IAM], doença valvar moderada/importante)
- Combinação de doses baixas de antraciclina e trastuzumabe.

1.2. Definição de Cardiotoxicidade

A definição da CTX baseada no grau de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) omite, entretanto, as alterações que precedem a queda da FEVE e todos os outros efeitos tóxicos que acontecem além desse parâmetro.⁶⁻⁸ A falta de uma definição mais abrangente e, por vezes, a limitação clínica, laboratorial e de imagem em documentar alguns eventos na sua fase inicial, fazem da CTX uma condição clínica subdiagnosticada. A Sociedade Europeia de Cardiologia, no ano de 2017, revisou a definição de CTX e a estendeu para toda e qualquer alteração estrutural ou funcional do coração e circulação, seja na vigência ou no pós-tratamento imediato ou tardio do câncer, considerando como agentes agressores a quimioterapia (QT), a RT ou a própria doença.⁴

1.3. Mecanismos de Cardiotoxicidade

Apesar de termos conhecimento de alguns mecanismos relacionados à CTX, ainda permanece um grande desafio a identificação do mecanismo predominante, visto que a combinação de diferentes fármacos e o protocolo de tratamento e fatores constitucionais inerentes ao próprio paciente compõem uma complexa combinação que resulta na lesão do sistema cardiovascular (Tabela 1). Na dependência da classe de quimioterápicos, o dano celular pode acontecer de forma direta ou indireta e, ainda, com potencial ou não de reversibilidade.⁹ Ewer et al.¹⁰ propuseram, em 2005, a classificação da CTX em tipos 1 e 2, que embora venha sendo alvo de muitas críticas, tem ajudado a separar em danos celulares irreversíveis (Tipo 1), atribuídos ao grupo das antraciclina, e disfunções reversíveis (Tipo 2), atribuídas ao trastuzumabe. Com o desenvolvimento de novas terapias anticâncer, incluindo os inibidores da tirosinquinase de Bruton, inibidores de proteasomas, inibidores de *checkpoints*, dentre outros sabidamente com potencial cardiotóxico, parece que tal proposta de classificação merece ser revisada e ampliada.

1.4. Manifestações Clínicas de Cardiotoxicidade

As manifestações clínicas cardiovasculares decorrentes do tratamento oncológico remetem à ponta de um *iceberg*, cuja base consiste em alterações estruturais e funcionais que precedem sinais e sintomas. Com propósitos didáticos, optamos por dividir as manifestações de CTX em três subgrupos: clínicas, laboratoriais e imagens/traçados (Tabela 2). Cabe ressaltar que tal proposta poderá, a princípio, ser alvo de críticas, uma vez que ainda não é factível o mapeamento genético de rotina, a fim de melhor atribuímos a culpabilidade da expressão fenotípica.

Antraciclina e anticorpos monoclonais anti-HER2 respondem pela maior parte dos casos documentados

Posicionamento

Tabela 1 – Resumo dos principais mecanismos sugeridos de CTX por grupo de fármacos

Antraciclinas	Quebra da cadeia de dupla hélice do DNA (topoisomerase IIB)
	Estresse oxidativo (espécies reativas de oxigênio)
	Hiperpermeabilidade da membrana celular (peroxidação lipídica)
	Alterações ultraestruturais
	Vacuolização citoplasmática
	Apoptose celular
Trastuzumabe	Interrupção de sinalização receptor HER 2/ERBB2 – Neuregulina 1
	Inibe reparação celular
	Disfunção celular
Cisplatina Ciclofosfamida	Lesão endotelial direta
	Ativação e agregação plaquetária
	Trombose coronariana
5- Fluoracil	Atua na via de sinalização molecular que regula o tônus muscular liso
	Vasospasmo– vasoconstricção
Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Inibe a atividade do óxido nítrico sintase
	Aumento na produção de endotelina
	Inibe a ativação da Rho-quinase
	Vasospasmo
Inibidores do proteasoma	Interferência na degradação de proteínas disfuncionais
	Alterações funcionais do miócito
Inibidores do <i>checkpoint</i> imunológico	Aumento de atividade dos linfócitos T
	Atividade autoimune no músculo cardíaco

Tabela 2 – Fenótipos de cardiotoxicidade

Quadro clínico	• HAS
	• Hipertensão pulmonar
	• Acidentes embólicos venosos e arteriais
	• Doença arterial carotídea
	• Insuficiência cardíaca/miocardite
	• Derrame pericárdico/pericardite
	• Disfunções valvares
	• Isquemia miocárdica/infarto
	• Doença pericárdica
Laboratoriais	• Elevação de troponinas (T ou I) e/ou CKMB
	• Elevação de peptídio natriurético (BNP/NT-pró-BNP)
Imagem/Traçados	• Transtornos do ritmo cardíaco (extrassístoles, bloqueios, taquicardias supraventriculares e ventriculares, bradiarritmias, aumento do intervalo QT corrigido do eletrocardiograma)
	• Dilatação das câmaras cardíacas com FEVE preservada
	• Redução da FEVE > 10% da basal ou > 15% do strain longitudinal global
	• Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
	• Espessamento e/ou derrame pericárdico
	• Disfunções valvares (estenoses, insuficiências)
	• Alterações em exames de imagem que indiquem sinais inflamatórios em atividades ou necrose (cintilografia/ressonância cardíaca)
	• Alterações em exames de angiotomografia das artérias coronárias ou escore de cálcio que teve seu início ou agravamento durante ou após o tratamento oncológico (QT e/ou RT)

HAS: hipertensão arterial sistêmica; BNP: peptídio natriurético cerebral; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; QT: quimioterapia; RT: radioterapia

de disfunção ventricular esquerda. Cardinale et al.¹¹ demonstraram que a incidência de CTX por uso de antraciclina em uma população de 2.625 pacientes foi de 9%, com 98% dos casos no primeiro ano de tratamento.¹¹ Agentes alquilantes, inibidores do proteossoma e alguns inibidores da tirosinoquinase também causam disfunção por diversos mecanismos.⁴ Miocardite inflamatória grave pode estar associada ao uso de inibidores de *checkpoint* imunológicos em 0,27% nos pacientes com associação de nivolumab e ipilimumab.¹²

A doença arterial coronariana (DAC) manifesta clinicamente como angina estável, instável ou IAM, pode ser secundária à lesão endotelial direta, trombose arterial aguda ou vasospasmo, dependendo da classe terapêutica usada. Aterosclerose obstrutiva, ruptura de placa e trombose coronariana, degenerações anulovalvares e pericardites estão relacionadas com RT mediastinal e são dependentes da dose de radiação utilizada. HAS encontra-se intimamente ligada ao uso de inibidores do fator de crescimento endotelial. Trombose venosa profunda (TVP), doença arterial periférica e hipertensão pulmonar (HP) também compõem o leque de manifestações clínicas da CTX.⁴

2. Cardiotoxicidade Miocárdica

2.1. Contribuição da Ecocardiografia

2.1.1. Avaliação Estrutural e Funcional Miocárdica do Ventrículo Esquerdo

2.1.1.1. Ecodopplercardiografia Padrão

A partir do momento que a disfunção miocárdica foi reconhecida como um potencial efeito adverso do tratamento oncológico, diversas estratégias foram testadas para monitorar a função miocárdica. Considerada como o método de maior acurácia, a biópsia endomiocárdica rapidamente caiu em desuso devido ao seu caráter invasivo, sendo substituída então pelo monitoramento seriado da função sistólica ventricular esquerda por exames não invasivos de imagem cardiovascular.

A ecocardiografia consolidou-se como a base do monitoramento da CTX por meio da FEVE, por ser um método amplamente disponível, custo-efetivo e inócuo, possibilitando ser repetido inúmeras vezes, além de fornecer diversas outras informações anatômicas e funcionais.

A aplicação do método de Simpson melhora a estimativa dos volumes cavitários, superando as limitações do encurtamento fracional e da fórmula de *Teichholz*, obtidos a partir de medidas lineares da ecocardiografia modo M ou bidimensional (2D). Entretanto, sua sensibilidade em detectar pequenas variações longitudinais na função sistólica ainda é baixa, principalmente devido a variações frequentes de pré e pós-carga durante a QT e da variabilidade intra e interobservador que podem atingir até 10% (justamente um dos parâmetros mais aceitos para o diagnóstico de CTX).¹³ Importante lembrar que, em virtude dessas variações, exames com resultado fora dos parâmetros esperados devem ser repetidos e confirmados após 2 a 3 semanas do achado inicial.

Considera-se que o risco de CTX varia de 3,6 a 11,8 vezes no caso do emprego de fármacos cardiotoxícos (em especial das antraciclina) se a FEVE pré-tratamento estiver entre 50% e 55%. Durante o monitoramento após o tratamento oncológico, sugere-se que a identificação da CTX pelo bidimensional se baseie na queda da FEVE > 10% (em relação aos valores pré-tratamento) para menos de 50%.¹⁴ Essa situação é alvo de importante debate nas equipes médicas no que tange a risco cardiológico e benefício oncológico. Entre as condutas debatidas, encontram-se a troca por tratamentos com menor risco cardiotoxíco, o emprego de medidas cardioprotetoras e até mesmo a suspensão do tratamento sempre em acordo com o oncologista.^{14,15}

O estudo da função sistólica longitudinal, em especial na indisponibilidade das metodologias avançadas (ecocardiografia tridimensional [3D] e estudo da deformação miocárdica) deve ser avaliado conjuntamente. Embora não exista valores de referência para o diagnóstico, é necessário valorizar o progressivo declínio da medida do pico de velocidade sistólica do anel mitral pelo Doppler tecidual (onda s') e do deslocamento sistólico do anel mitral (MAPSE).¹⁶

O número de vezes que se faz necessária a realização do estudo ecocardiográfico ainda gera discussão na literatura, variando conforme o risco individual, protocolo terapêutico (fármacos empregados e dosagem total) e identificação de sinais e sintomas de CTX.

É importante lembrar que a CTX, na forma de alterações quantitativas nos parâmetros convencionais de avaliação da função sistólica, pode não ser evidente até que haja uma redução substancial na reserva miocárdica. Assim, o dano cardíaco pode não se tornar aparente por anos ou até mesmo décadas após o término do tratamento cardiotoxíco, fato que é particularmente aplicável a adultos sobreviventes de tumores durante a infância.

2.1.1.2. Strain Miocárdico

O *strain*, ou deformação, é definido como a quantidade de deformação ou a mudança fracional no comprimento de um segmento do miocárdio, relacionada ao seu comprimento inicial. Tal parâmetro é expresso em porcentagem (%) e com o sinal negativo.¹⁷

O *strain* 2D, derivado da técnica do rastreamento de pontos (*speckle tracking*), não sofre dependência do ângulo (fator limitante quando empregada a técnica pelo Doppler tecidual), sendo mais reprodutível e utilizada na prática clínica geral com o intuito de se detectar precocemente as alterações da mecânica miocárdica.¹⁷ O *strain* 3D representa um aprimoramento da técnica. Nessa modalidade, todo um volume piramidal é analisado, obtido pela captura registrada em posição apical, de maneira bem mais rápida que as outras modalidades, mas com menor resolução espacial e temporal.

A queda da FEVE reflete um marcador de dano miocárdico tardio, acompanhado por pior prognóstico, com menor possibilidade de recuperação da função ventricular em 58% dos pacientes, apesar da intervenção com medicamentos cardioprotetores. A disfunção cardíaca somente se torna evidente quando o dano miocárdico é significativo; por conseguinte, a ausência de redução da FEVE não exclui CTX.^{18,19}

Posicionamento

Deste modo, a aplicação do *strain* pela técnica do *speckle tracking* para analisar a mecânica ventricular gradativamente está se estendendo a todas as cardiopatias, especialmente aquelas associadas ao uso de antineoplásicos, como antracíclicos e trastuzumabe.²⁰ A possibilidade da detecção de lesões subclínicas tem sido uma das grandes vantagens na sua utilização. De um modo geral, embora a detecção precoce das mudanças seja conceitualmente importante, o valor dessas reais alterações deve comprovadamente se correlacionar com os desfechos.

Revisão de vários estudos demonstraram a capacidade do *strain* na detecção das alterações de deformação miocárdica de forma mais precoce que a queda da FEVE, seja imediatamente após a infusão da terapia ou em estágios mais tardios.²¹

Ganame et al.²² demonstraram os efeitos agudos dos antracíclicos, capazes de induzir disfunção sistólica.²² O mesmo grupo estudou 56 pacientes sem fatores de risco para doença cardiovascular (DCV), com diagnóstico de linfoma, leucemia e outros tumores malignos, tratados somente com antracíclicos (dose menor que 300mg/m²) e comparados com um grupo controle.²³ Após seguimento médio de 5,2 anos, foi demonstrada uma redução significativa do *strain* longitudinal global (SLG) em um momento em que a FEVE ainda era normal, sinalizando que novas ferramentas diagnósticas eram capazes de prever precocemente esse declínio.

Sawaya et al.²⁴ utilizando o *speckle tracking* 2D, demonstraram que o SLG e a troponina foram preditores de disfunção sistólica em pacientes com câncer de mama submetidos ao tratamento com antracíclicos e trastuzumabe.²⁴ Quarenta e três pacientes realizaram ECO antes, no terceiro e sexto mês do tratamento. Foram avaliados FEVE pelo método de Simpson biplanar, SLG, radial, circunferencial e biomarcadores. Nesse estudo, o SLG foi capaz de prever CTX em sete dos nove pacientes, com sensibilidade de 78% e especificidade de 79%. O evento ocorreu no terceiro mês de seguimento em uma das pacientes e no sexto mês entre as demais.

Tan et al.²⁵ examinaram a FEVE e o SLG em 19 pacientes com câncer de mama em uso de trastuzumabe, acompanhadas por um período de 34 meses (média de 24,7 meses). Observaram que as pacientes mantiveram alterações da função ventricular por longo período, com aumento dos diâmetros intracavitários e redução do SLG ao longo de todo o acompanhamento, questionando a reversibilidade da lesão causada pelo trastuzumabe.²⁵

Almeida et al. analisaram 40 pacientes com câncer de mama que tinham usado a doxorrubicina dois anos antes do ecocardiograma e compararam com 41 mulheres saudáveis. Os autores demonstraram que o SLG e a onda S' do anel mitral estavam reduzidos nas pacientes que fizeram QT, apesar de manterem FEVE normal, sugerindo a presença de disfunção ventricular subclínica. Os autores mostraram ainda que a idade e o uso prévio da doxorrubicina foram marcadores independentes de redução do SLG.²⁶

Recentemente, Piveta et al.²⁷ avaliaram o papel do *strain* 3D em pacientes com câncer de mama submetidos a tratamento com antracíclicos. Após exposição à baixa dose do

quimioterápico (120 mg/m²) apenas o *strain* circunferencial 3D e a área do *strain* 3D apresentaram alteração, enquanto os parâmetros derivados do *strain* 2D permaneceram inalterados.²⁷

Revisão sistemática com 1.504 pacientes mostrou que a redução relativa de 10% a 15% do SLG em relação ao valor basal foi importante preditor para o declínio da FEVE. Medidas do *strain* radial e circunferencial também apresentam alteração, porém tais variáveis ainda não são utilizadas rotineiramente. Na ausência de valores pré-QT para comparação, valores de SLG superiores a -19% são sugestivos de CTX, sendo que a associação com biomarcadores, em especial a troponina ultrasensível, aumenta a sensibilidade para o diagnóstico de CTX. É importante ressaltar que os valores de referência de normalidade sofrem variações a depender dos softwares dos aparelhos, idade e sexo dos pacientes. Daí a recomendação para se repetir os exames sempre no mesmo aparelho e, de preferência, com o mesmo examinador.²¹

Consenso das Sociedades Americana e Europeia de Imagem Cardiovascular sugere que as alterações de deformação precedem a disfunção ventricular.²⁸ Uma redução de >15% do SLG, imediatamente após ou durante o tratamento com antracíclicos, mostra-se o parâmetro mais útil em prever CTX, enquanto uma redução menor que 8%, provavelmente, excluiria o diagnóstico de CTX (Figura 1).

Em 2018, Liu et al.²⁹ descreveram algoritmo de acompanhamento de pacientes submetidos a tratamento com antineoplásicos, no qual as ferramentas ecocardiográficas utilizadas foram a FEVE e o SLG. Nos pacientes que apresentaram FEVE > 60%, a recomendação foi otimizar o controle dos fatores de risco cardiovasculares existentes. Aqueles com FEVE entre 50% e 59% e com SLG menor que -16% ou no limite inferior da normalidade foram classificados como função miocárdica preservada; já os que apresentavam o SLG maior que -16% ou uma redução percentual de 15% em relação ao valor basal foram considerados com disfunção subclínica. Os pacientes que apresentaram FEVE entre 40% e 49% foram considerados portadores de disfunção miocárdica, sendo indicados início de terapia cardioprotetora e avaliação em conjunto com o oncologista sobre riscos e benefícios da terapia antineoplásica nesse grupo específico, podendo eventualmente ser indicada redução da dose ou troca da medicação. Em pacientes com FE<40%, recomenda-se iniciar terapia cardioprotetora e discutir com o oncologista o uso de terapia alternativa não cardiotoxica.

Não há consenso a respeito dos índices de função sistólica a serem acompanhadas ao longo do tratamento.^{14,15,29} Porém, recentemente, foi publicado o estudo SUCCOUR (*Strain surveillance of Chemotherapy for improving Cardiovascular Outcomes*) em que foi demonstrado que o tratamento guiado pela queda maior de 12% do *strain* global longitudinal do VE nos pacientes tratados com antracíclicos é capaz de evitar a queda da fração de ejeção e de cardiotoxicidade em 1 ano.³⁰

Além do diagnóstico de CTX, a identificação da redução do SLG apresenta valor prognóstico, tendo sido associado à maior mortalidade tardia em estudo retrospectivo, envolvendo 120 pacientes acompanhados por um período de 21,6 ± 13,9 meses.³¹

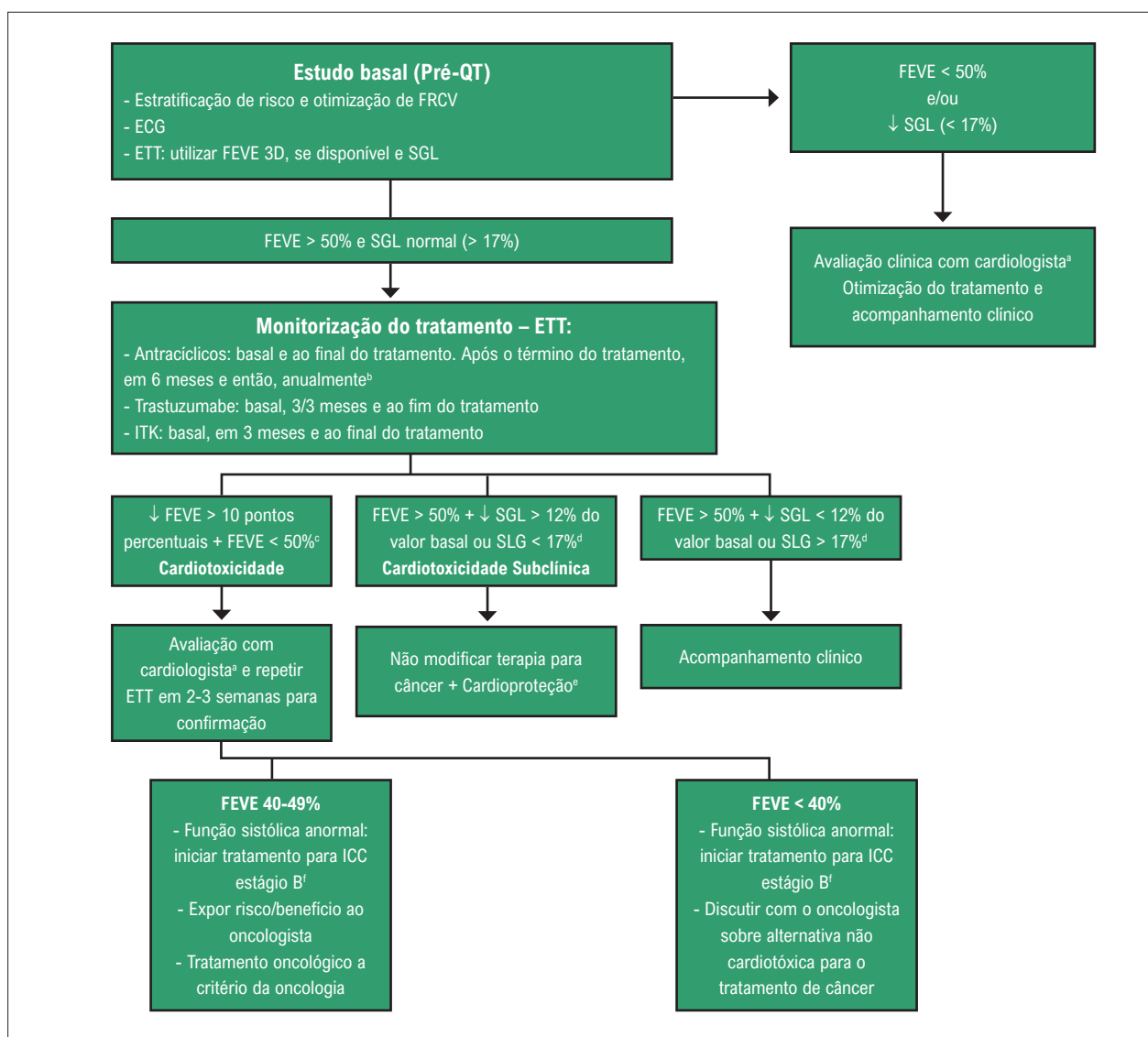


Figura 1 – Monitoramento e manejo clínico durante terapia cardiotóxica.

Adaptado de: JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Aug;11(8):1122-1131; Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017; J Am Soc Echocardiogr. 2014 Sep;27(9):911-39; Arq Bras Cardiol 2020; [online]. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201006>; Journal of the American College of Cardiology (2020), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020>

^a preferencialmente cardio-oncologista

^b se a dose cumulativa for superior a 240 mg/m² (ou equivalente), a reavaliação da FEVE e SLG é recomendada a cada novo ciclo de quimioterapia (50-60 mg/m²)

^c Se utilizar eco 3D, considerar queda da FEVE maior que 5% para menos de 55% em pacientes sintomáticos ou maior que 10% em pacientes assintomáticos.

^d na ausência de SLG basal (pré-quimioterapia) para comparação, utilizar valor absoluto de SLG < 17% como representativo de alteração significativa.

^e é sugerido início de tratamento cardioprotetor com inibidores de ECA e/ou beta-bloqueadores.

^f seguir as recomendações da diretriz de 2013 ACC/AHA sobre o manejo do tratamento da IC estágio B.

ECG: eletrocardiograma; 3D: ecocardiograma tridimensional; FRCV: fatores de risco para doenças cardiovasculares; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SGL: strain global longitudinal; ETT: ecocardiograma bidimensional transtorácico; ITK: inibidores da tirosino-quinase.

2.1.1.3. Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo pelo Método 3D

O estudo 3D é o método ecocardiográfico de escolha para o cálculo da FEVE durante o tratamento oncológico (Figura 2).³² Ao proporcionar maior proximidade à anatomia cardíaca, redundando em grande convergência com resultados obtidos pela ressonância magnética cardíaca (RMC) no cálculo dos volumes, massa e FEVE.³³ O estudo 3D não depende de presunções geométricas, como ocorre com a análise 2D, além

de minimizar limitações relacionadas a tal técnica como o “encurtamento apical”.

A alteração predominante na CTX para consequente queda na FEVE é o aumento do volume sistólico final do VE.¹⁵ Na população oncológica, estudos sugerem que a técnica 3D é preferível à 2D principalmente por ter demonstrado maior reprodutibilidade e maior acurácia no reconhecimento de FEVE limítrofe ou discretamente reduzida. Em sobreviventes de câncer tratados com antracíclicos, Armstrong et al.³⁴

Posicionamento

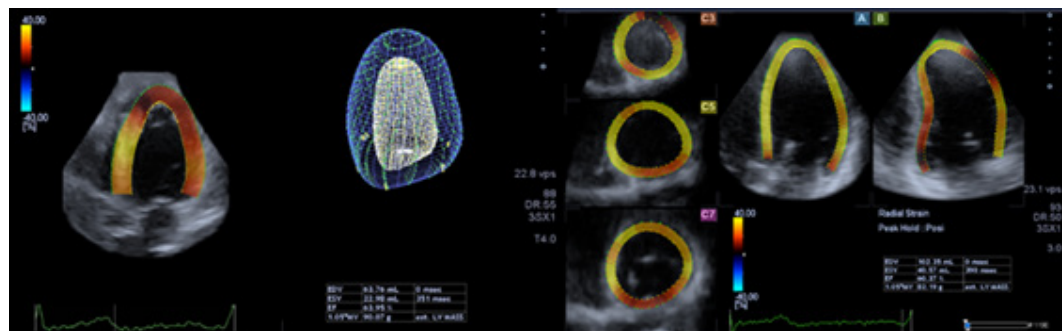


Figura 2 – Exemplo de estudo ecocardiográfico tridimensional com análise do full volume e estimativa dos volumes e FEVE.

demonstraram maior capacidade da técnica 3D em identificar pacientes com FEVE < 50% do que a avaliação 2D, com acurácia muito similar à RMC, o que possibilita a identificação mais precoce dos casos de CTX subclínica.³⁴ O estudo SUCCOUR utilizou dois critérios de cardiotoxicidade pelo ecocardiograma preferencialmente 3D: queda maior de 5% nos pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca, ou maior de 10% nos assintomáticos, comparado com o exame inicial (baseline) para valores da fração de ejeção menores de 55%.³⁰

Em pacientes sob tratamento quimioterápico, Thavendiranathan et al.¹³ compararam diferentes técnicas ecocardiográficas para a avaliação seriada da FEVE ao longo de 1 ano e demonstraram que a técnica 3D apresentou a menor variabilidade temporal intra e interobservador (5,6%).¹³ Este dado sugere que, além de confiável, o estudo 3D representa um método consistente e reproduzível para a avaliação dos pacientes oncológicos.³² Outros trabalhos também destacam a maior reprodutibilidade da técnica 3D no cálculo da FEVE, principalmente porque, tratando-se de técnica semiautomática para o traçado endocárdico, é menos afetada pela variabilidade na aquisição das imagens.³⁵

2.1.1.4. Ecocardiografia com Contraste

A visualização inadequada das bordas endocárdicas do VE ocorre frequentemente em pacientes sob tratamento quimioterápico de câncer de mama, em particular após mastectomia e RT. Como consequência, pode ocorrer subestimativa de volumes e determinação não acurada da FEVE. De acordo com diretrizes internacionais, um agente ultrassônico de contraste deve ser utilizado para a melhora do delineamento de bordas endocárdicas e da análise da função ventricular esquerda quando a visualização endocárdica em dois ou mais segmentos estiver limitada.³⁶ Por outro lado, os agentes de contraste não são recomendados quando se estima a FEVE ao ecocardiograma 3D, pois acarretam menor reprodutibilidade e maior variabilidade temporal da FEVE do que ao se empregar o 3D isoladamente.¹³

2.1.1.5. Ecocardiografia sob Estresse

A ecocardiografia sob estresse físico ou farmacológico é um método estabelecido para detectar DAC obstrutiva e alterações

subclínicas da função miocárdica. Pacientes oncológicos frequentemente têm diminuição da reserva cardiovascular global, atribuída aos efeitos diretos da terapia adjuvante do câncer e/ou aos efeitos indiretos das mudanças de estilo de vida associadas ao tratamento.³⁷ Assim, as potenciais utilidades para o emprego da ecocardiografia sob estresse nos pacientes sob terapia do câncer incluem: (a) investigação inicial da presença de DAC obstrutiva em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária a alta, ECG não interpretável (físico) ou incapazes de se exercitar (dobutamina), especialmente se recebendo quimioterápicos associados à isquemia ou após RT de longa data; (b) determinação da RCVE como preditor de CTX em pacientes com FEVE e SLG normais em repouso; (c) determinação da RCVE na CTX instalada, na medida em que a recuperação transitória da função do VE durante o estresse poderia indicar melhor prognóstico.²⁸ Apesar dessas potencialidades, a ecocardiografia sob estresse tem sido pouco empregada no campo da cardio-oncologia.

Utilizando o ecocardiograma sob estresse físico em 57 mulheres assintomáticas com FEVE normal, tratadas de câncer de mama com antraciclina, Khouri et al.³⁸ demonstraram redução da RCVE por meio da redução no volume sistólico em 12% e no índice cardíaco em 24% em relação ao repouso quando comparadas aos controles.³⁸

Civelli et al.³⁹ mediram prospectivamente a RCVE (definida pela diferença entre a FEVE no pico e no repouso) por meio do ecocardiograma com dobutamina em baixa dose durante e após QT em alta dose em 49 mulheres com câncer de mama avançado. Um declínio assintomático $\geq 5\%$ da RCVE em relação ao basal foi capaz de prever queda na FEVE para < 50%.³⁹

A única revisão sistemática publicada sobre a utilidade dos métodos de estresse cardíaco para detecção de DCV em sobreviventes do câncer de mama concluiu que parece haver evidências de que a ecocardiografia sob estresse traga benefício para a avaliação prognóstica precoce e seguimento tardio após terapia com antraciclina.⁴⁰

Antes que a incorporação da ecocardiografia sob estresse possa ser rotineiramente adicionada à prática clínica cardio-oncológica, mais estudos são necessários para determinar o melhor agente estressor, quais parâmetros devem ser medidos durante o exame, o melhor momento em que deve

ser realizado o exame de acordo com os diferentes tipos de tratamento, o custo-benefício e a exequibilidade na população oncológica e, finalmente, a presença de valor incremental prognóstico sobre os parâmetros tradicionais medidos no repouso (FEVE e SLG).

2.1.1.6. Função Diastólica

Anormalidades em parâmetros relacionados com a função diastólica, tais como ondas E e A, relação E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico e índice de *performance* miocárdica, foram descritas precocemente após QT.^{41,42} Entretanto, estudos longitudinais não foram capazes de reproduzir o valor prognóstico desses achados e não há evidências suficientes para recomendar essa análise no diagnóstico de CTX induzida por quimioterápicos.⁴³

Estudos demonstraram a utilidade da análise derivada do Doppler tecidual (DT) durante a avaliação da função diastólica em pacientes sob tratamento contra o câncer. Trabalhos revelaram redução na velocidade diastólica precoce (onda e') derivada do DT do anel mitral em pacientes tratados com antracíclicos, que permaneceu reduzida durante o tratamento e anos após seu término, não demonstrando, entretanto, valor preditivo de CTX.¹⁶ Negishi et al.⁴⁴ revelaram que uma redução de 10% na velocidade da onda e' foi observada em pacientes que desenvolveram CTX após tratamento com maiores doses cumulativas de doxorubicina, mas esse parâmetro não demonstrou papel preditivo de queda da FEVE.⁴⁴

Questiona-se a utilização da disfunção diastólica como marcador específico de CTX. As alterações podem ocorrer por mudanças nas condições de pré-carga, como resultado de reposições volêmicas associadas ao tratamento oncológico ou depleção de volume devido a efeitos colaterais da QT, como náuseas, vômito e diarreia. Nesses casos, podem não representar uma mudança real no desempenho diastólico do ventrículo esquerdo (VE).

2.1.2. Avaliação Estrutural e Funcional Miocárdica do Ventrículo Direito

A prevalência do envolvimento do ventrículo direito (VD) e seu valor prognóstico ainda não foram adequadamente estudados. Dados a respeito da influência da QT no remodelamento, na função e na mecânica ventricular direita são escassos e, por vezes, conflitantes.

A dificuldade inerente à avaliação do VD e às variações determinadas pelas condições hemodinâmicas sugerem que parâmetros tais como excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE), velocidade tecidual da região basal da parede livre do VD (onda S'), fração da variação da área do VD (FAC), além da deformidade miocárdica pelo *strain* sejam os métodos ideais pela ecocardiografia, deixando a avaliação da fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) para a Ressonância Magnética Cardíaca, ou ecocardiografia 3D.

Entre os fármacos mais frequentemente relacionados com disfunção do VD e alterações na circulação pulmonar, temos: antraciclina, trastuzumabe, ciclofosfamida e dasatinibe.⁴⁵ Boczar et al, avaliaram o *strain* longitudinal do VD em pacientes com câncer de mama tratadas com antraciclina. Após 3 meses,

observaram uma redução do *strain* de -16,2% para -13,81%.⁴⁶ A diferença do *strain* longitudinal do VD é mais pronunciada quando desconsiderada a região septal, sugerindo uma sensibilidade maior do miocárdio do VD.⁴⁷

2.1.3. Seguimento Ecocardiográfico Tardio

As recomendações acerca do acompanhamento dos pacientes após a finalização da QT variam de acordo com as características clínicas da população estudada, do protocolo utilizado na QT (com ou sem RT) e da dose cumulativa dos fármacos (principalmente trastuzumabe e antracíclicos). Devido ao maior risco de desenvolver CTX nos primeiros 12 meses após antraciclina, à queda da FEVE durante o uso de trastuzumabe e ao surgimento de complicações tardias pós RT, sugerimos o acompanhamento tardio, conforme mostrado na Figura 3.

2.2. Contribuição da Medicina Nuclear

2.2.1. Ventriculografia Radionuclídica ou Radiosotópica

A ventriculografia radioisotópica (do inglês, *multigated radionuclide angiography* [MUGA]) é um exame cintilográfico, realizado em equipamento de gama-câmara, no serviço de medicina nuclear (MN). Trata-se de um método não invasivo, com baixa taxa de exposição à radiação e que não determina efeitos colaterais graves, com ótima reprodutibilidade e baixa variabilidade inter e intraobservadores na avaliação da função ventricular.⁴⁸

Juntamente com a ecocardiografia, a ventriculografia radioisotópica é o método mais amplamente aceito para avaliar a FEVE de pacientes antes e durante tratamento do câncer na identificação do risco para IC crônica (90% de sensibilidade e 72% de especificidade).⁴⁹

Com uma FEVE basal normal, as próximas medições devem ser feitas em doses cumulativas de 250 a 300 e 400 a 450mg/m². Para pacientes com FEVE basal anormal (< 50%), estudos seriados são recomendados antes de cada dose subsequente de doxorubicina. A Figura 4 mostra exemplos de comportamento da FEVE, avaliada pela ventriculografia radioisotópica, em pacientes realizando QT.

2.2.2. Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca com mIBG

A metaiodobenzilguanidina (mIBG) é uma molécula com estrutura similar a NE e age seletivamente sobre os nervos simpáticos sem, no entanto, ser metabolizada pela monoamina oxidase ou pela catecol-O-metil transferase, e não exercendo efeito estimulatório, como a norepinefrina (NE). A cintilografia cardíaca com mIBG-I¹²³ avalia diretamente a função simpática global e regional do coração, incluindo a captação, a recaptação, o armazenamento e os processos de liberação da NE nas terminações nervosas pré-sinápticas.⁵⁰

Guimarães et al.⁵¹ realizaram a cintilografia cardíaca com mIBG-I¹²³ em 20 mulheres com câncer de mama e FEVE normal que tinham sido submetidas a tratamento com derivados das antraciclina associado ou não ao trastuzumabe. Os autores observaram que o uso da antraciclina com o trastuzumabe proporcionou maior frequência e intensidade de

Posicionamento

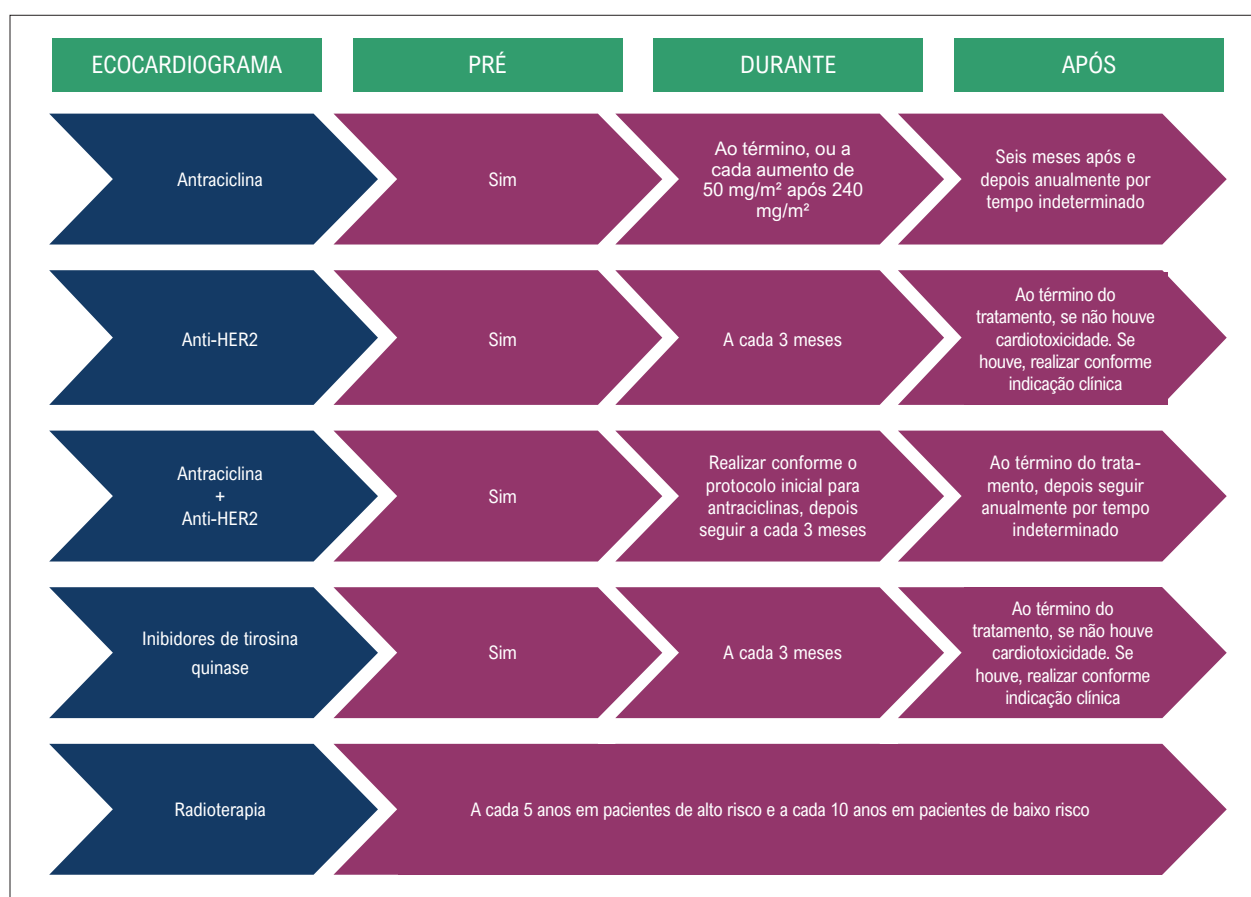


Figura 3 – Recomendações para o seguimento ecocardiográfico tardio.

hiperatividade adrenérgica cardíaca.⁵¹ Outro estudo identificou captação anormal de mIBG-¹²³ em pacientes que usaram antracíclico. Além disso, a relação da captação entre o coração e o mediastino (RC/M) de mIBG-¹²³ foi mais baixa à medida que a dose cumulativa dessa medicação aumentava.⁵² Esses resultados dão suporte à hipótese de que a instituição precoce de cardioproteção com fármacos betabloqueadores pode ser benéfica para esses pacientes.

2.2.3. Metabolismo Miocárdico – ¹⁸F-FDG PET-CT

Recentemente, Borde et al.⁵³ analisaram retrospectivamente a captação miocárdica de ¹⁸F-FDG em pacientes com linfoma tratados com QT à base de adriamicina.⁵³ Os autores demonstraram que um aumento na atividade metabólica do miocárdio pode ser um possível marcador de alteração celular que antecede a cascata de CTX. Neste estudo, o aumento do metabolismo glicolítico no músculo cardíaco foi diretamente proporcional à dose cumulativa de adriamicina recebida em mg/m². Dados semelhantes também foram propostos em pacientes com dano cardíaco induzido por radiação.⁵⁴ Toubert et al.⁵⁵ demonstraram modificação na captação miocárdica de ¹⁸F-FDG em paciente tratado com uma combinação de inibidores de tirosina quinase (imatinibe e sorafenibe) que posteriormente desenvolveu IC fatal (Tabela 3).⁵⁵

As imagens de PET-CT utilizando o radiofármaco ¹⁸F-FDG, bem como as obtidas pela ressonância magnética, podem ser úteis no diagnóstico da CTX induzida pelos inibidores dos checkpoints imunológicos (ICI), visto que permitem detectar, avaliar a extensão e até mesmo quantificar o processo inflamatório de diversas afecções cardiovasculares, tais como miocardite, pericardite e vasculites.⁵⁶⁻⁵⁸

2.3. Contribuição da Ressonância Magnética Cardiovascular

2.3.1. Avaliação da Cardiotoxicidade durante o Tratamento Antineoplásico

A RMC é considerada o padrão-ouro para avaliação da FEVE, massa e volume das cavidades, sendo uma ferramenta valiosa na avaliação de CTX induzida por QT.^{34,59,60} A FEVE pode reduzir a partir da alteração de um ou ambos os volumes. Em geral, a redução do volume diastólico encontra-se relacionada com condições de pré-carga que sofrem alterações dinâmicas e constantes em um paciente oncológico seja por vômitos, sangramentos, diarreia ou desidratação. Estas são prontamente reversíveis com a restauração da volemia. No entanto, o aumento progressivo do volume sistólico é considerado um marcador de lesão miocárdica relacionada à QT. Outro parâmetro que merece atenção durante o acompanhamento

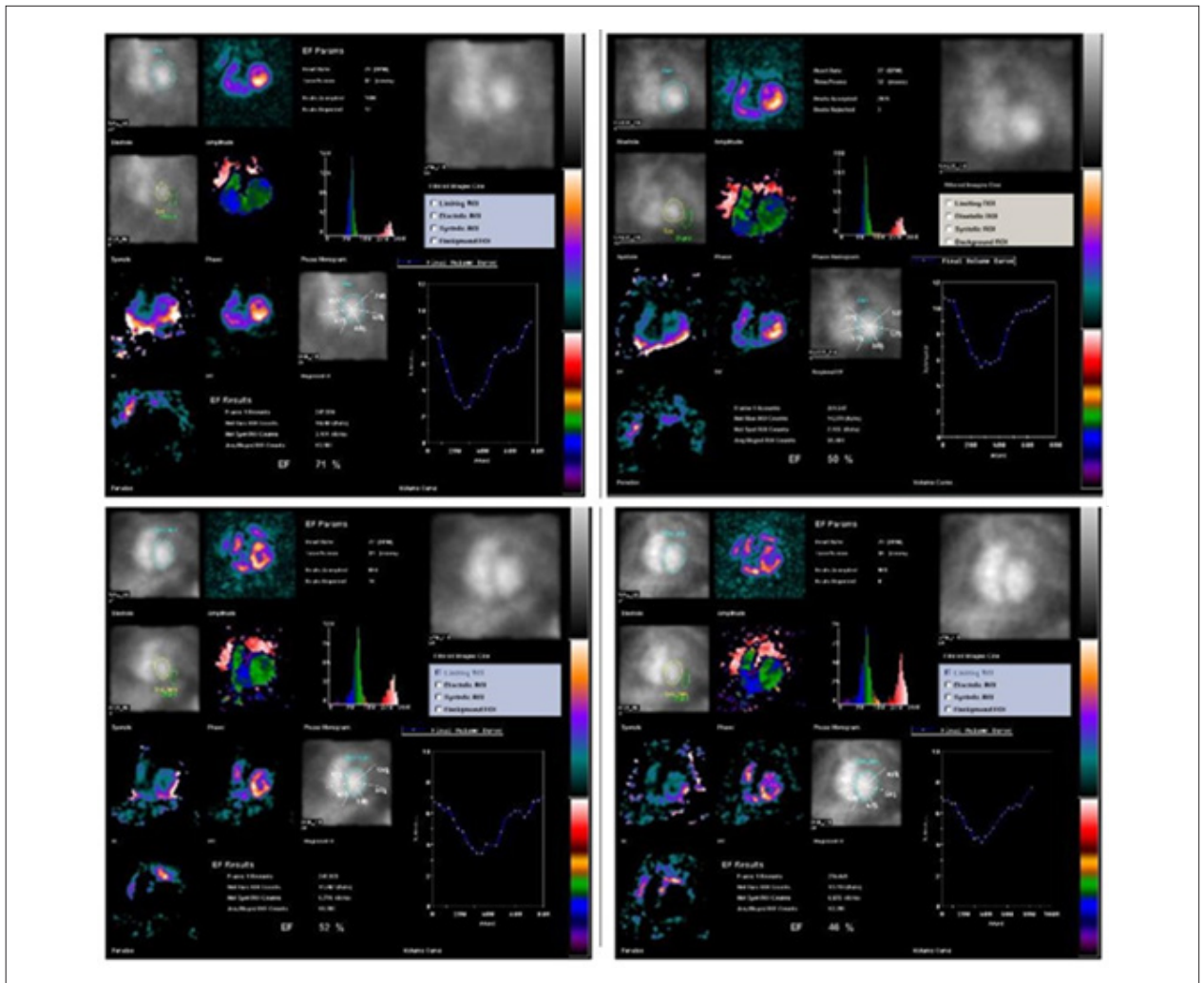


Figura 4 – Exemplos de dois pacientes que realizaram ventriculografia radioisotópica para medição da FEVE antes e após o término da quimioterapia (QT) com antraciclicos. Na fileira superior, à esquerda, está a FEVE basal do primeiro paciente, que foi de 71% (normal), e após o término da QT e início de tratamento com trastuzumabe, houve queda da FEVE para 50% (superior à direita). Na fileira inferior, paciente com câncer de mama tinha uma FEVE de 52% antes do início da QT e, no acompanhamento, houve redução da FEVE para 46%, o que motivou início de medicações cardioprotetoras. Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Márcia Modesto (Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo, Brasil).

Tabela 3 – Estudos com PET-CT que avaliaram a relação da captação miocárdica de ^{18}F -FDG em pacientes submetidos à quimioterapia ou radioterapia⁵⁵

PET-CT ^{18}F -FDG miocárdico x fármacos: o que dizem os estudos?	
Borde et al. ⁵³	Adriamicina: aumento da concentração de ^{18}F -FDG no miocárdio pode preceder a redução da função ventricular esquerda e o grau de cardiotoxicidade é proporcional à dose recebida.
Toubert et al. ⁵⁵	Inibidores da tirosina quinase (imatinibe e sorafenibe): relato de caso que mostrou modificação na concentração miocárdica de ^{18}F -FDG previamente a evento cardíaco fatal.
Evans et al. ⁵⁸	Aumento na concentração ^{18}F -FDG em pacientes que receberam radioterapiatorácica >20 Gy com área cardíaca > 5 cm ² : indicador de lesão miocárdica.

quimioterápico é a avaliação da massa ventricular. A CTX provoca aumento inicial da massa ventricular, provavelmente pela indução da resposta inflamatória pela QT, levando a aumento do volume do interstício e dos cardiomiócitos. No entanto, nas fases tardias, geralmente após 6 meses, ocorre um

processo de redução da massa ventricular (apoptose, fibrose, hipotrofia cardiomiocitária etc.). Dessa forma, quando estamos diante de um aumento do volume sistólico e redução da massa ventricular, tal combinação é muito sugestiva de CTX, mesmo com fração de ejeção ainda preservada.

Posicionamento

Mais recentemente, a análise de deformação miocárdica (*strain*) pela RMC vem ganhando destaque. Na população em tratamento quimioterápico, a literatura destaca o seu potencial em diagnosticar alterações subclínicas.⁶¹⁻⁶³ Jolly et al.⁶¹ estudaram 72 pacientes em tratamento quimioterápico para câncer de mama, sarcoma ou linfoma com RMC seriadas.⁶¹ Comparado com a RMC basal, houve uma piora significativa do *strain* circunferencial global (SCG) 3 meses após tratamento. Além disso, o SCG se correlacionou fortemente com a queda subclínica da FEVE. Em outro estudo com 41 pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento com trastuzumabe, tanto o SLG quanto o SCG reduziram durante o tratamento e correlacionaram-se com a queda da FEVE.⁶² O *strain* pela RMC ainda não é amplamente utilizado na prática clínica, mas os estudos demonstram sua aplicabilidade potencial nos pacientes da cardio-oncologia.

2.3.2. Ressonância Magnética Cardiovascular no Seguimento Tardio

A avaliação tardia fornece importantes informações diagnósticas e prognósticas pela RMC através de sua complementação com a análise tecidual. É importante compreender que alterações precoces durante o tratamento são marcadores para algumas alterações tardias, como a presença de realce tardio. O edema miocárdico é indicativo de processo inflamatório no miocárdio e, quanto maior for o conteúdo líquido, maior será a intensidade de sinal local.⁶⁴ A sequência que auxilia neste contexto é o *triple-IR*, que é adquirida com a adição de um terceiro pulso de saturação, para eliminar todo o sinal de tecido adiposo (saturação de gordura) da imagem.^{64,65} Alguns estudos têm demonstrado edema miocárdico na RMC logo após a terapia com antraciclina, usando sequências ponderadas em T2.⁶⁶ O aumento precoce do edema e o aumento subagudo da fibrose vistos em ratos que receberam antraciclinas foram fortemente relacionados e são ambos indicadores de mortalidade tardia.⁶⁷

O realce tardio é uma técnica amplamente validada para identificar e quantificar a fibrose miocárdica de maneira não invasiva utilizando contraste paramagnético de gadolínio. Padrões distintos de realce tardio são reconhecidos na RMC permitindo diferenciar os diferentes tipos de acometimento miocárdico, distinguindo entre miocardiopatias isquêmicas e

não isquêmicas.⁶⁸ Isso é de particular importância durante a avaliação da cardiomiopatia induzida por QT em indivíduos com condições cardíacas preexistentes, como DAC.

A prevalência de realce tardio na CTX é baixa.⁵⁹ Embora seja o padrão-ouro para identificar áreas focais de fibrose miocárdica, ele não é adequado para avaliar a fibrose intersticial difusa, o que geralmente é encontrado na cardiomiopatia causada por CTX. Não há um padrão típico de realce tardio encontrado de CTX relacionada com antraciclinas e trastuzumabe, podendo haver queda da FEVE mesmo sem realce tardio.^{60,69} Quando presente, caracteristicamente, assemelha-se aos padrões já conhecidos das miocardiopatias não isquêmicas (epicárdico, mesocárdico, focal e/ou juncional) (Figura 5).^{68,70}

A miocardite é uma complicação grave e potencialmente fatal nos pacientes em uso de imunoterápicos, com mortalidade de aproximadamente 40%.⁷¹ Pode ter uma incidência mais elevada e até se manifestar como quadro fulminante naqueles pacientes em uso de inibidores de *checkpoint* imunológico, principalmente se estiverem em terapia combinada e em média 34 dias após o início da terapia.⁷²

2.3.3. Caracterização Tecidual pela RMC

2.3.3.1. Mapas de T2

A RMC tem a vantagem de fornecer informações detalhadas sobre o remodelamento cardíaco, que são complementares à tradicional avaliação morfológica e funcional do miocárdio. Dados consistentes indicam que edema, inflamação, expansão da matriz de tecido conectivo e alteração da deformação regional do miocárdio ocorrem antes da disfunção miocárdica em pacientes submetidos a tratamento cardiotoxico, reforçando o potencial de aplicabilidade dessa modalidade em indivíduos expostos a terapias cardiotoxicas.

Estudos clínicos mostraram, recentemente, que a utilização de protocolos de RMC que incorporam sequências multiparamétricas com mapas de T1 e T2 proporcionou detecção de alterações pré-clínicas e precoces da CTX.^{73,74} A detecção de edema no miocárdio, que normalmente é baseada no aumento da intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2 no miocárdio normalizadas para os valores do músculo esquelético, vem sendo

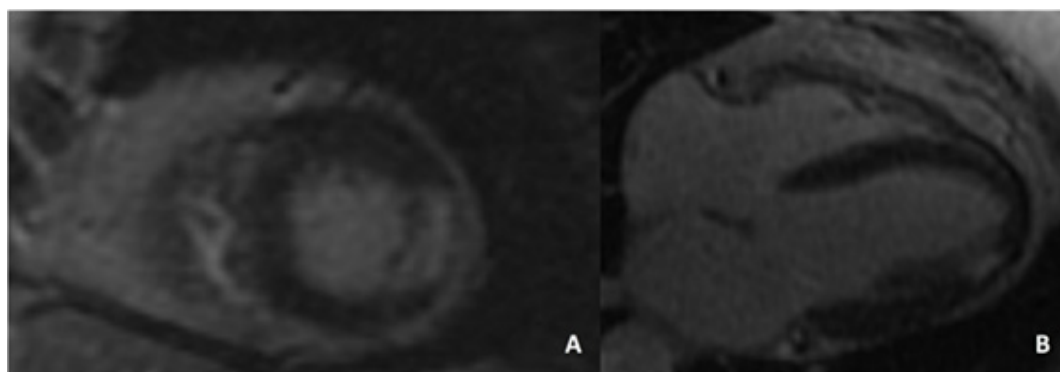


Figura 5 – Realce tardio focal em parede inferolateral do ventrículo esquerdo em paciente com câncer de mama tratada com antraciclina e trastuzumabe.

aplicada com sucesso para doença isquêmica e não isquêmica do músculo cardíaco.⁷⁵⁻⁷⁷

Utilizando seqüências amplamente disponíveis e mais simples que os mapas de T2, Ferreira de Souza documentou aumento significativo da intensidade de sinal em T2 em mulheres tratadas com doses moderadas de doxorubicina (240 mg/m²).⁷⁴ Diversos grupos estão atualmente investigando a aplicabilidade dos mapas de T2 na avaliação de edema miocárdico em sobreviventes de câncer tratados com terapias antineoplásicas, mas, até o momento, poucos dados clínicos estão disponíveis para justificar o seu emprego rotineiro na prática do dia a dia.

2.3.3.2. Mapas de T1

Apesar de a técnica do realce tardio demonstrar de forma precisa a presença de cicatriz e fibrose de substituição, esta técnica não é capaz de fornecer dados completos e definitivos a respeito da quantidade total de fibrose no miocárdio, sobretudo sobre a fibrose intersticial.⁷⁸ Como a técnica do realce tardio é fundamentada em diferenças relativas da intensidade de sinal em T1 após a administração de meio de contraste à base de gadolínio, é possível que a fibrose intersticial difusa seja visualizada de forma incompleta ou limitada por essa técnica.

Em diversos estudos, incluindo observações retrospectivas e prospectivas, o realce tardio não foi uniformemente detectado em pacientes submetidos ao tratamento com QT à base de antracíclico.^{79,80} De fato, um exame de RMC com realce tardio negativo ou sem a presença de áreas com fibrose não exclui necessariamente a presença de fibrose miocárdica, reforçando a limitação dessa metodologia nesse contexto. Apesar de Fallah-Rad ter demonstrado a presença de realce tardio subepicárdico em todos os pacientes que apresentaram disfunção ventricular esquerda induzida pelo trastuzumabe,⁷⁹ diversos outros estudos evidenciaram resultados conflitantes, sendo que os dados de Lawley et al.⁸¹ mostraram que apenas < 10% das mulheres tratadas com trastuzumabe apresentaram realce tardio positivo.⁸¹

Novas técnicas baseadas em medidas sucessivas de T1 realizada antes e após a administração de meio de contraste à base de gadolínio proporcionam uma avaliação mais precisa e acurada acerca do volume extracelular no miocárdio (ECV), um marcador da matriz de tecido conectivo no miocárdio e da fibrose intersticial. Mesmo antes do advento dos mapas de T1, autores já mostravam que medidas de T1 no miocárdio conseguem detectar o aumento da distribuição do gadolínio no miocárdio em sobreviventes de câncer tratados com QT.⁷⁹ Esses achados indicam que a expansão da matriz de tecido conectivo avaliada por mapas de T1 emerge como um marcador precoce da CTX, e que é capaz de prever inclusive a piora da capacidade funcional.

Pacientes previamente expostos a antracíclicos apresentam valores de ECV significativamente maiores quando comparados a controles saudáveis pareados para idade e sexo. Jordan et al. investigaram pacientes com e sem câncer, incluindo indivíduos tratados e não tratados com antraciclina, assim como indivíduos tratados com outros quimioterápicos.⁸² Os valores do T1 nativo (antes da administração de contraste) foram consistentemente maiores antes e após o tratamento nos indivíduos com câncer

comparado aos indivíduos sem câncer. Nesse estudo ainda foi demonstrado que o ECV aumentou significativamente após o tratamento com antracíclicos (30,4 ± 0,7% vs. 27,8 ± 0,7%; p < 0,01). Além disso, utilizando modelos estatísticos multivariados, tanto os valores de T1 nativo como do ECV permaneceram consistentemente maiores nos pacientes com câncer independentemente do ajuste para diversas outras variáveis.

Recentemente, foi demonstrado que a quantificação do tempo intracelular da água (T₁) no miocárdio emerge como uma abordagem inovadora para detectar o remodelamento miocárdico após o tratamento de câncer, oferecendo informações complementares à avaliação isolada do ECV.¹⁵ Estudo recente avaliou 27 mulheres com câncer de mama antes e após dose cumulativa de doxorubicina 240mg/m², incluindo a realização de biomarcadores. No período de 1 a 2 anos após doxorubicina, observou-se queda da FEVE e da massa indexada do VE. Por outro lado, houve aumento do ECV e redução do tempo intracelular da água.⁷⁴

3. Toxicidade Vascular

3.1. Contribuição da Ultrassonografia Vascular

3.1.1. Tromboembolismo Venoso e Câncer

3.1.1.1. Introdução

A associação entre câncer e TVP e/ou superficial foi relatada pela primeira vez por Armand Trousseau em 1865.⁸³ O risco relativo de tromboembolismo venoso (TEV) é cerca de sete vezes maior em pacientes com câncer ativo, sendo que o TEV pode ser a primeira manifestação de um câncer oculto (7% a 12% dos casos), constituindo um “fenômeno paraneoplásico”.^{84,85}

Ocorrência de trombose complica o manejo do paciente com câncer em virtude da necessidade de terapia anticoagulante e o risco potencial de sangramento. Portadores de neoplasia e TEV aguda apresentam risco maior de recorrência de trombose do que os não portadores. Por fim, um episódio de TEV aumenta a mortalidade dos pacientes oncológicos e isso pode ser resultado de embolia pulmonar maciça ou avanço do tumor.⁸⁶

3.1.1.2. Epidemiologia

Existem diversos fatores associados que podem aumentar o risco de trombose em pacientes com câncer: tratamento (RT e/ou QT), pós-operatório e dispositivos intravasculares.⁸⁷ A incidência de TVP em pacientes com câncer é 4,7 vezes maior do que na população sem câncer, após ajustes para comorbidades, como foi demonstrado na população da Dinamarca.⁸⁸ A incidência nos primeiros 2 anos varia de 0,8% a 8,0% e está associada a altas taxas de recorrência e mortalidade. A maior incidência de TEV no primeiro ano após o diagnóstico ocorre naqueles com doença avançada do cérebro, pulmão, útero, bexiga, pâncreas, estômago e rim (4 a 13 vezes maior na doença metastática do que naqueles com doença localizada). QT aumenta em 7 vezes o risco de ocorrência de TEV em paciente com câncer.

Posicionamento

3.1.1.3. Diagnóstico de TVP

Ultrassonografia venosa é o exame de imagem padrão indicado para os pacientes com suspeita de trombose venosa (profunda e/ou superficial), seja em vasos centrais, abdominais ou extremidades (região cervical, membros superiores e membros inferiores). Além de confirmar ou afastar a presença de trombos, permite diagnóstico diferencial com outras patologias.

Na prática clínica, a definição do segmento do corpo a ser examinado depende dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Nos casos de suspeita de embolismo pulmonar e ausência de indícios da localização da fonte de trombos, o rastreamento com ultrassom venoso deverá dar prioridade aos vasos dos membros inferiores (sítio de 85% dos casos de TVP). Se a pesquisa for negativa nesse território, a sequência da investigação incluirá as veias ilíacas e cava inferior; por fim, vasos cervicais e de membros superiores.

3.1.1.4. Protocolos de Ultrassonografia Venosa

Recomenda-se que pacientes com “escore de Wells” ≥ 2 devem realizar a ultrasonografia venosa (envolvendo a compressão de todo o membro inferior a cada 2 cm desde o ligamento inguinal até o tornozelo, incluindo-se as veias tibiais posteriores, fibulares e musculares da panturrilha – gastrocnêmias e soleares; e as imagens coloridas com a análise espectral pelo menos das veias femoral comum e poplítea), pois se somente o segmento femoropoplíteo tiver sido examinado e restar dúvida, o exame completo deverá ser repetido em 5 a 7 dias para afastar TVP (retardando diagnóstico e aumentando riscos e custos). Se houver áreas sintomáticas não incluídas no protocolo, estas deverão obrigatoriamente ser avaliadas (p. ex., veias tibiais anteriores, veias plantares etc).⁸⁹

Caso não haja possibilidade de realização do exame completo, é aceito que inicialmente seja feito o exame de dois pontos (CUS) até que novo estudo (protocolo completo) possa ser efetuado. É sabido que a disponibilidade dessa modalidade de diagnóstico é limitada em centros médicos menores, ambulatoriais, nas noites e finais de semana.

Exames específicos das veias ilíacas e da veia cava inferior devem ser reservados para casos duvidosos; trombozes rizoméricas, desde a raiz da coxa (Figura 6 A-B); ou quando as curvas espectrais de fluxo (Doppler pulsátil) em femoral comum apresentarem padrão contínuo (perda de fasicidade), sugerindo comprometimento proximal.

3.1.1.5. Diagnóstico Diferencial de TVP

Portadores de neoplasia (oculta ou em atividade, acamados ou não, em QT ou RT, em uso de anticoagulantes, com cateter venoso para infusão de medicamento) e outras comorbidades podem apresentar complicações que exigem diagnóstico diferencial com trombose venosa. Dentre essas, as mais frequentes são edema (uni ou bilateral) em qualquer localização e dor na panturrilha.

A ultrassonografia, além de afastar a presença de trombos na luz dos vasos em segmentos edemaciados, possibilita o diagnóstico de massas tumorais compressivas de veias

ilíacas como causa de edema uni ou bilateral; “síndrome de May-Turner” e edema de membro inferior esquerdo; celulites extensas; massas mediastinais comprimindo veia cava superior, com edema de membros superiores e pescoço. Edema bilateral raramente é causado por trombose, devendo-se afastar condições sistêmicas (insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, falência renal, hipotireoidismo) ou uso de medicamentos.

Outra vantagem da ultrassonografia nos casos de aumento significativo de volume dos membros decorrentes de compressão por massas tumorais, TVP extensa ou hematomas volumosos é a avaliação rápida de possível comprometimento associado ao fluxo arterial regional (“síndrome compartimental”), que pode levar à isquemia grave.

3.1.2. Trombose Relacionada a Cateter em Pacientes com Câncer

3.1.2.1. Introdução

A utilização de cateteres de longa permanência é frequente na população de pacientes com câncer devido à necessidade de infusão de quimioterápicos, além da administração endovenosa de terapias de suporte. A trombose relacionada ao cateter (TRC) é definida como um trombo mural que se estende do cateter ao lúmen do vaso, levando à obstrução parcial ou oclusão do cateter, com ou sem sintomas clínicos.⁹⁰

A maioria dos casos de TRC ocorre dentro dos primeiros 100 dias após a inserção do cateter. A taxa de TRC situa-se na faixa de 14% e 18% quando realizado rastreamento com venografia ou ultrassonografia vascular (USV). Destes, menos de 5% dos pacientes são sintomáticos.⁹¹

A TRC pode causar embolia pulmonar em 15% e perda do acesso em 10% dos pacientes, elevando significativamente os custos relacionados ao tratamento e manuseio desses pacientes.⁹²

3.1.2.2. Fatores de Risco

Uma metanálise que incluiu cinco estudos randomizados de indivíduos com e sem câncer avaliou prospectivamente as variáveis relacionadas com TRC, sendo significantes:⁹³

- Inserção em veia subclávia $\times$ membro superior (OR 2,16; 95% IC 1,07-4,34).
- História prévia de TVP (OR 2,03; 95% IC 1,05-3,92).
- Posição imprópria da ponta do cateter (OR 1,92; 95% IC 1,22-3,02).

Em análise multivariada, o cateter *port-a-cath* apresentou uma redução de 57% no risco de TRC quando comparado ao cateter *PICC* (*peripherally inserted central catheter*).⁹³

3.1.2.3. Diagnóstico e Complicações

Na trombose envolvendo as veias do braço, axilar, subclávia distal ou jugular, a sensibilidade e a especificidade são bastante elevadas ($> 95\%$) (Figura 7). Esses valores, contudo, caem para a faixa de 55% nas trombozes envolvendo a veia subclávia proximal, o tronco venoso braquiocéfálico e a veia

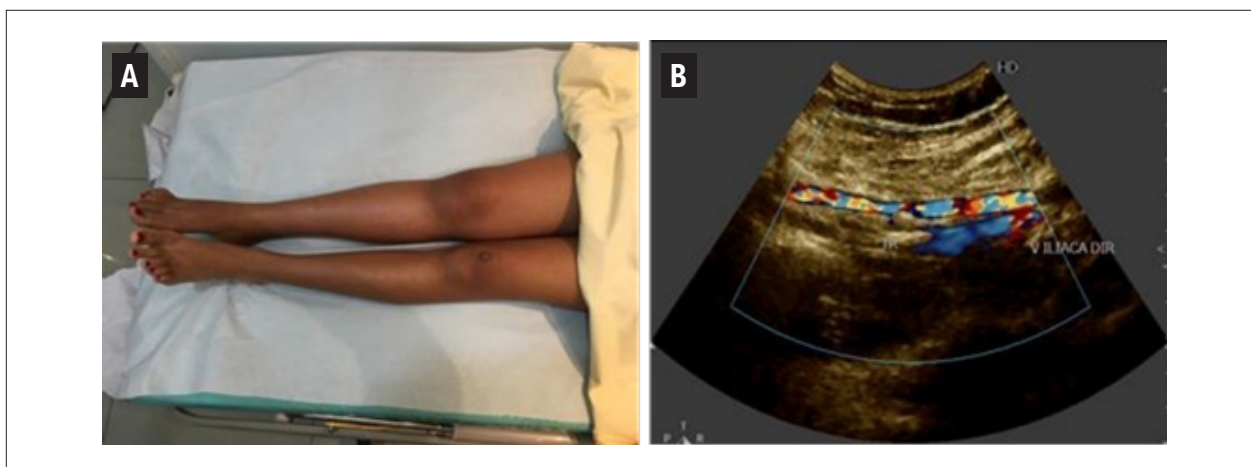


Figura 6A e B – Edema rizomélico em paciente adolescente com câncer e trombo ocluindo veia ilíaca direita.

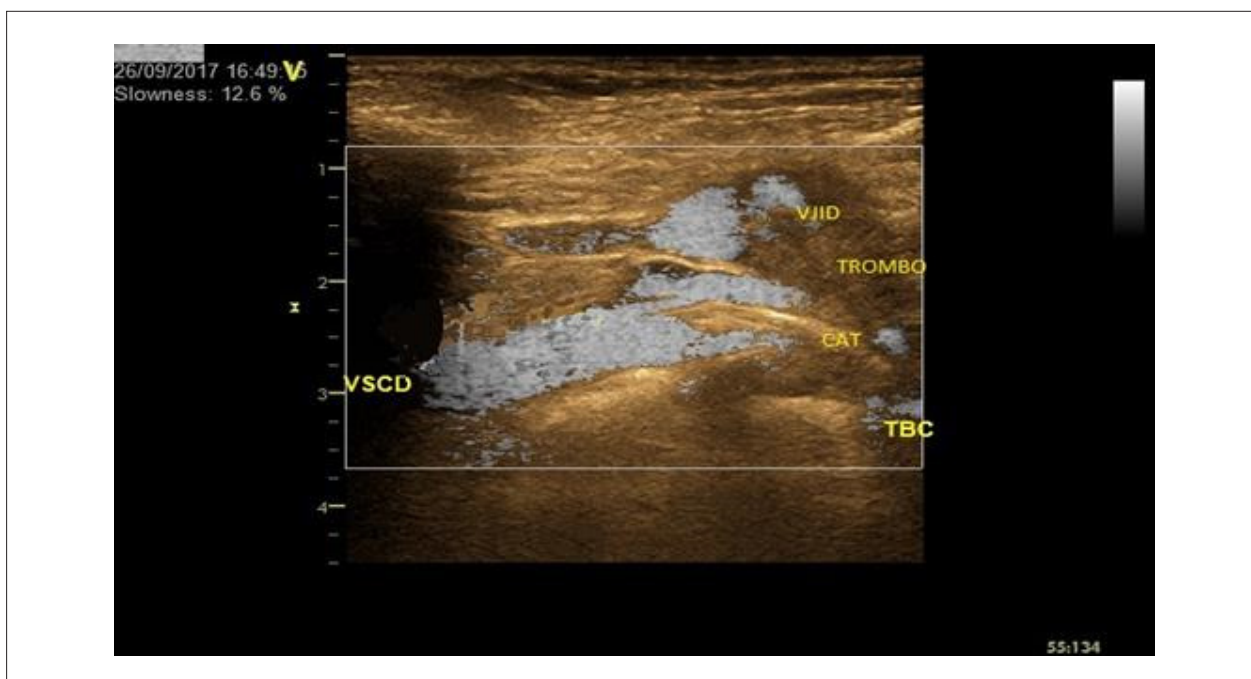


Figura 7 – Ultrassonografia vascular (USV) na região supraclavicular proximal, evidenciando trombose na veia jugular interna direita (VJID) proximal, tronco venoso braquiocéfálico (TBC) e veia subclávia direita proximal (VSCD). Observa-se o cateter central em VSCD direcionado ao TBC.

cava superior. Isso ocorre devido à natural dificuldade de abordagem, imposta pela barreira anatômica de osso e pulmão nesta região. Uma alternativa é o uso de sondas com menor área de superfície de contato como sondas setoriais pediátricas e/ou adultas e sondas microconvexas. As complicações mais frequentes dos trombos são infecção secundária (colonização bacteriana), embolia pulmonar e síndrome pós-trombótica.^{94,95}

3.1.3. Hipertensão Pulmonar no Paciente Oncológico

Conceitualmente, a HP é definida por um aumento da pressão arterial média superior a 20 mmHg durante estudo hemodinâmico invasivo. A forma mais comum é decorrente

do acometimento do VE (Tipo II da Organização Mundial de Saúde).

O ecocardiograma continua sendo a ferramenta de primeira linha na investigação diagnóstica de HP, porém é importante reforçar a complexidade clínica do diagnóstico etiológico da HP nos pacientes oncológicos, em que podemos encontrar:

- Massas ou tumores no átrio esquerdo, causando efeito obstrutivo e, com isso, levar a um aumento da pressão capilar;
- Compressão tumoral extrínseca, como visto nos casos de grandes timomas, linfomas ou mediastinite fibrosante;

Posicionamento

- Tromboembolismo pulmonar, secundário aos inibidores de tirosina-quinase como o dasatinibe ou ao acometimento do VE (CTX, cardiopatia preexistente, valvopatias etc.).⁹⁶

Em pacientes com HP, a tomografia computadorizada tem um valor especial na avaliação da vascularização pulmonar e do parênquima pulmonar, fornecendo informações sobre possíveis mecanismos e consequências da HP. Os achados parenquimatosos pulmonares podem ser variados e dependem de sua etiologia.⁹⁷

A tomografia sem contraste permite a detecção de anormalidades relacionadas com HP como aumento das dimensões do tronco pulmonar, dilatação de câmaras direitas e identifica quadros secundários à doença pulmonar, sendo suficiente para a avaliação da maioria das doenças pulmonares. É indicada na avaliação do parênquima pulmonar em doenças pulmonares difusas, como pneumopatias intersticiais e doença pulmonar obstrutiva crônica, detecção de malformações arteriovenosas e no diagnóstico de doença veno-oclusiva ou hemangiomatose capilar pulmonar.

A tomografia com contraste define a anatomia e a estrutura vascular pulmonar, obtendo imagens angiográficas precisas do tronco pulmonar até o nível vascular subsegmentar. É amplamente disponível, de fácil execução e mais sensível que a angiografia invasiva na detecção de êmbolos pulmonares e, assim, tornou-se a modalidade padrão para o diagnóstico não invasivo de embolia pulmonar aguda.

No cenário de HP, o VD vai refletir a sobrecarga pressórica com hipertrofia e dilatação, podendo apresentar disfunção ventricular. Distorção significativa da geometria ventricular pode estar presente, com o VD assumindo conformação globosa, levando à compressão ventricular esquerda em estágios mais avançados. Pacientes com HP com dilatação de VD e fração de ejeção reduzida de VD têm pior prognóstico.⁹⁸

A aquisição em cine fornece uma avaliação precisa da morfologia e função ventricular com imagens adquiridas em eixo curto, obtendo-se uma cobertura volumétrica completa do VD, embora imagens adquiridas em orientação transaxial também possam ser usadas. Várias informações são obtidas como os volumes sistólico e diastólico final, fração de ejeção, débito cardíaco e massa miocárdica.⁹⁹ A massa do VD é medida traçando as bordas epicárdica e endocárdica, e o índice de massa ventricular é normalmente calculado como a razão da massa do VD para a massa do VE.

A avaliação da geometria do septo interventricular também é avaliada na ressonância e a sua projeção para a esquerda durante a sístole denota aumento pressórico de câmaras direitas. À medida que a pressão no território pulmonar aumenta, a pressão sistólica do VD pode exceder a do VE e levar a um comprometimento do volume sistólico do VE. Em quadros de HP mais grave, a falência progressiva do VD acomete a função diastólica do VE devido à projeção do septo interventricular também durante a diástole, comprometendo o enchimento diastólico do VE, reduzindo ainda mais o débito cardíaco. A curvatura interventricular septal é uma medida efetiva da deformação geométrica envolvendo os ventrículos, existindo forte correlação entre a curvatura paradoxal do septo interventricular e a gravidade da HP.¹⁰⁰

Novas técnicas estão sendo implementadas como a avaliação do *strain* miocárdico, imagem de contraste de fase (*phasecontrast*) e o estudo do realce tardio com possível aplicação nos casos de pacientes com HP, permitindo a análise da função miocárdica regional, repercussão hemodinâmica e extensão do comprometimento do VD.¹⁰¹

4. Cardiotoxicidade Induzida por Radioterapia

4.1. Papel da Ecocardiografia

4.1.1. Epidemiologia

A RT ocupa espaço importante no tratamento do câncer. Nos EUA, mais de 3 milhões de pacientes sobreviventes de câncer foram submetidos à RT em 2016, número correspondente a 29% da totalidade dos sobreviventes após 5 anos do diagnóstico inicial. A proporção de pacientes com câncer submetidos à RT torácica chega a 45,6% se agruparmos os pacientes com neoplasia de mama e linfoma. Vários estudos demonstram incidência aumentada de DAC, IAM e morte súbita cardíaca em pacientes submetidos à RT, em especial nos pacientes com linfoma de Hodgkin ou neoplasia de mama, reforçando o potencial de efeitos colaterais desse tratamento.^{102,103}

Denomina-se doença cardíaca induzida por radiação (DCIR) os diversos efeitos deletérios no sistema cardiovascular gerados pela dosagem cumulativa total de RT e potencializados pela QT adjuvante. Seu espectro é altamente variável e engloba o acometimento de qualquer estrutura do sistema cardiovascular, sendo a manifestação tardia muito mais frequente. Perfazem as complicações agudas, geralmente mais sutis e clinicamente menos importantes, os quadros de miopericardite e de pericardite. Já os achados tardios, que se apresentam anos ou décadas após sua exposição, costumam ser clinicamente mais relevantes e incluem os quadros de pericardite crônica, valvulopatias, vasculopatia de grandes e médios vasos (aorta em porcelana e estenose carotídea), miocardiopatias (formas dilatada e restritiva), doenças do sistema de condução e DAC.¹⁰⁴ É farta a literatura demonstrando que a exposição à radiação, especialmente do tórax esquerdo, está associada a um aumento da mortalidade cardiovascular, atribuída principalmente à DAC e ao maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.^{105,106} Os fatores de risco mais relevantes ao desenvolvimento de DCIR estão ilustrados na Tabela 4.

4.1.2. Fisiopatologia

Os cardiomiócitos são relativamente resistentes ao dano provocado pela radiação, pelo seu estado pós-mitótico. Entretanto, células endoteliais continuam sensíveis à radiação, e a fisiopatologia da maioria das formas de DCIR parece estar relacionada a essas células. Outros mecanismos perpetuadores da agressão celular também parecem estar relacionados, como a isquemia e a hipóxia tecidual, além da agressão direta manifestada por aterosclerose acelerada, trombose, indução ao estresse oxidativo, miocitólise e ativação de mecanismos neuro-humorais levando à aterosclerose e, finalmente, à fibrose.¹⁰⁷

Tabela 4 – Fatores de risco para doença cardíaca induzida pela radioterapia (RT)

FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDÍACAS INDUZIDA PELA RT
Idade < 50 anos
Dose cumulativa de radiação > 30 Gy
Altas doses fracionadas de radiação > 2 Gy/dia
Presença e extensão do tumor próximo ao coração
Uso concomitante de quimioterápicos (principalmente antracíclicos)
Fatores de risco para doença cardiovascular (HAS, DM, DLP, tabagismo)
Doença cardiovascular preexistente
Inadequada proteção da área cardíaca
Irradiação na região anterior ou hemitórax esquerdo
Definição de alto risco: exposição à radiação torácica em região anterior ou torácica esquerda adicionalmente a pelo menos um dos fatores listados

RT: radioterapia; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DLP: dislipidemia.

4.1.3. Avaliação Inicial e Seguimento

Em se tratando de pacientes oncológicos, a avaliação complementar cardiovascular é classicamente ditada pelo *status* sintomático ou pela presença de achados sugestivos no exame físico. A ecocardiografia assume um papel central na avaliação da morfologia e função do coração e representa a primeira modalidade de imagem na maioria dos casos.

Em relação ao seguimento pós-tratamento com RT, recomendam-se avaliações clínicas anuais contemplando anamnese dirigida, exame clínico e eletrocardiograma de repouso. Na presença de sintomas e/ou novos achados sugestivos ao exame físico, sugere-se a realização de novo ecocardiograma transtorácico (ETT). Nos pacientes que permanecem assintomáticos e categorizados como de baixo risco para desenvolvimento de DCIR, o ETT de vigilância é recomendado após 10 anos da exposição e reavaliações seguintes a cada 5 anos. Já em indivíduos assintomáticos, no entanto, classificados como de alto risco, sugere-se a antecipação da avaliação, incluindo a pesquisa de isquemia miocárdica por meio de teste funcional não invasivo, conforme ilustrado na Figura 8.^{104,108,109}

4.1.4. DCIR e o Papel do Ecocardiograma

4.1.4.1. Doença Pericárdica e Miocárdica Induzida pela Radiação

A doença pericárdica é descrita como o efeito colateral mais comum da RT torácica, surgindo habitualmente algumas semanas após o tratamento. Novos protocolos, incluindo doses mais baixas e implementação de técnicas cardioprotetoras, diminuíram a incidência de 20% para 2,5%, guardando correlação proporcional à dose e ao volume exposto durante o tratamento.^{103,104} A pericardite geralmente é autolimitada. No entanto, 10% a 20% dos pacientes desenvolvem pericardite crônica ou constrictiva 5 a 10 anos após o tratamento, o que sinaliza para um prognóstico mais reservado.¹⁰⁹ O ETT, além do diagnóstico, permite a quantificação de derrames pericárdicos e auxilia pericardiocentese. Uma das grandes vantagens do método é permitir a análise da sua fisiologia constrictiva, caracterizada por achados ecocardiográficos como

espessamento pericárdico, *bounce septal*, padrão de enchimento diastólico restritivo, variação inspiratória significativa do influxo mitral (> 25%), pletora de veia cava inferior, redução do *strain* circunferencial e reversão do fluxo diastólico expiratório nas veias hepáticas. O impacto na sobrevida tem sido atribuído ao encontro concomitante de outras lesões cardíacas associadas à radiação, sendo comumente acompanhado por fibrose miocárdica, estenose prematura da artéria coronária e lesões valvares importantes.

4.1.4.2. Doença Coronária Induzida por Radiação

Habitualmente, o tratamento de linfoma de Hodgkin e câncer de mama inclui a RT torácica, resultando na exposição dos tecidos cardíacos à radiação. A incidência cumulativa de doença arterial coronariana induzida por radiação (DACIR) é estimada em quase 60% em sobreviventes do linfoma de Hodgkin, com um risco relativo de 3,2 vezes maior em comparação com a população em geral.¹⁰⁹ Já em relação ao câncer de mama, o mais frequente entre as mulheres, metanálises mostraram que o risco relativo de desenvolver DACIR é mais alto em pacientes que recebem RT torácica esquerda.¹¹⁰

Portanto, pacientes com neoplasias torácicas têm um risco consideravelmente maior de desenvolver DACIR em comparação com a população em geral, em especial na presença de fatores de risco como dose cumulativa utilizada (em geral > 30 Gy), idade precoce durante a exposição, volume de tecido acometido, falta de proteção cardíaca e presença de fatores de risco cardiovasculares tradicionais preexistentes.^{104,105,109}

Apesar de a DCIR se manifestar tardiamente, a DAC, em especial, pode ter surgimento mais precocemente, já a partir do quinto ano pós-exposição.¹⁰⁵ É sabido que as lesões coronarianas induzidas pela radiação exibem, em sua maioria, acometimento ostial e proximal, caracteristicamente envolvendo o tronco da coronária esquerda, artéria descendente anterior ou a artéria coronária direita.^{107,111} A RT predispõe ou acelera a aterosclerose, inclusive naqueles pacientes sem fatores de riscos cardiovasculares clássicos, e pode ter como

Posicionamento

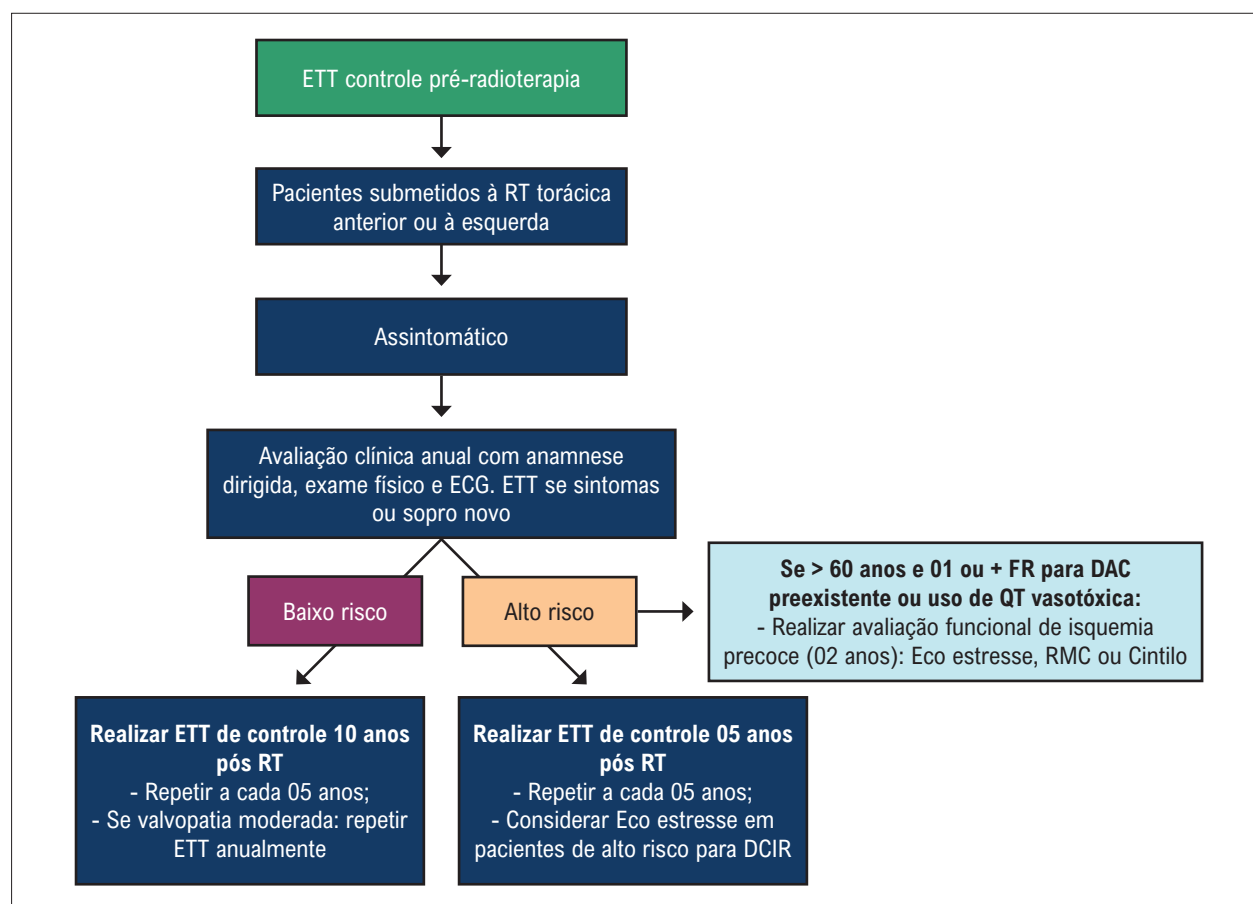


Figura 8 – Algoritmo de acompanhamento evolutivo ecocardiográfico após radioterapia torácica.

primeira apresentação clínica a morte súbita. Dessa forma, considerando-se a alta morbimortalidade, apresentação clínica heterogênea e por vezes atípica, advoga-se a realização de rastreamento por meio do ecocardiograma de estresse (ETT estresse), utilizando-se estresse físico ou farmacológico (dobutamina) quando pertinente. Esse método funcional não invasivo oferece vantagens como acurácia satisfatória, ausência de radiação, relativo baixo custo e disponibilidade.

4.1.4.3. Doença Valvular Induzida pela Radiação (DVIR)

Relata-se maior prevalência de DVIR nos subgrupos de portadores de linfoma de Hodgkin (17%) e neoplasia de mama (4,2%). Assim como na DACIR, o seu risco está relacionado com dose total de radiação e campo de exposição.

O acometimento valvar com repercussão hemodinâmica geralmente ocorre após 10 anos da RT e mais comumente acomete as valvas do lado esquerdo do coração. A valva aórtica é mais frequentemente acometida que a mitral. O surgimento de regurgitações valvares é mais precoce que as lesões estenóticas, que costumam aparecer cerca de 20 anos após a RT. Os achados ecocardiográficos são variáveis e incluem desde alterações mínimas sem disfunção valvar

associada, até fibrose difusa, espessamento e calcificação. São característicos o acometimento de qualquer componente do aparato valvar, poupando comissuras, permitindo assim diferenciação sobretudo da etiologia reumática. O comprometimento da cortina mitroaórtica (espessamento e calcificação) é um achado característico pós-RT e está associado à pior sobrevida a longo prazo.^{103,108}

Com a progressão dos sintomas e gravidade das lesões, pode haver necessidade de intervenção cirúrgica ou manejo percutâneo. Técnicas ecocardiográficas diferenciadas como o eco 3D e o eco transesofágico (ETE) auxiliam na melhora da avaliação anatômica e funcional, especialmente nas lesões valvares de maior repercussão hemodinâmica e estrutural. Recomenda-se, entretanto, cuidado na realização do ETE em pacientes submetidos à RT torácica, dada a possibilidade de comprometimento associado da estrutura esofágica nesses pacientes.

4.2. Arterite Induzida por Radiação – Arterite Actínica

A arterite induzida por radiação, também chamada de arterite actínica, se dá por alteração da estrutura da parede arterial e aparecimento de estenoses ou oclusões arteriais. Esses fenômenos podem resultar em um processo aterosclerótico acelerado, de caráter inflamatório, por lesão

das células endoteliais, podendo acometer artérias de médio ou grande calibre. Nos casos de radioterapia para tumores da cabeça e pescoço, as artérias comprometidas podem estar nos segmentos intra e extracranianos.

A estenose carotídea induzida pela RT teve sua evolução estudada por Cheng et al,¹¹² estes autores demonstraram que, comparados com controles não submetidos à irradiação, houve progressão anual do grau de estenose, de menor que 50% para maior que 50%, em 15,4% versus 4,8% (pacientes não irradiados). Nesse estudo, não houve diferença no surgimento de sintomas ou mortalidade entre os grupos estudados. Porém, tais alterações podem levar, segundo outros autores, ao aparecimento de sintomas cerebrovasculares, tendo sido demonstrado que pacientes sintomáticos, com lesões carotídeas pós-RT, exibem fluxo cerebral reduzido.¹¹³

Arteriopatia periférica, apesar de mais rara, também tem sido relacionada após a radioterapia, como por exemplo após o tratamento de cânceres da cérvix uterina, com acometimento de artérias ilíacas e femorais; os sintomas podem ser de isquemia crônica, porém, também podem ocorrer casos de oclusão arterial aguda.¹¹⁴

4.2.1. Diagnóstico

O diagnóstico da estenose carotídea pode ser feito clinicamente, inferido pela ausculta de sopro na região do pescoço que recebeu a RT. Os exames de imagem, incluindo a ultrassonografia vascular, a angiotomografia, a ressonância nuclear magnética ou a angiografia convencional contrastada, podem, além de detectar e estenose, também quantificá-la.¹¹⁵

A ultrassonografia vascular tem vantagens por ser não invasiva, de baixo custo, sem uso de contraste nefrotóxico, podendo assim ser utilizada, se de forma segura, no seguimento a médio e longo prazo dos pacientes.

4.2.2. Características Ultrassonográficas

As lesões arteriais induzidas pela radiação ionizante podem ocorrer nas diversas artérias do corpo, tendo sido descritas, principalmente, nos troncos supra aórticos (artérias carótidas e subclávias). Após o primeiro ano do uso da RT para o tratamento de cânceres localizados na cabeça e no pescoço, há um espessamento acelerado e progressivo da camada mediointimal de ambas as artérias carótidas, podendo levar a importante redução luminal.¹¹⁶ Wilbers et al.¹¹⁷ encontraram resultados semelhantes após 7 anos do uso da radioterapia nessa região. Estudo realizado com jovens submetidos à radioterapia, em um seguimento de 20 anos, mostrou os seguintes achados: maior prevalência de placas ateroscleróticas no lado irradiado do que no contralateral (18% versus 2%), maior espessura mediointimal (EMI) em pacientes tratados que nos controles e um aumento linear da EMI pelo tempo desde a realização da RT¹¹⁸ (Figuras 9 e 10).

É frequente o acometimento da artéria carótida comum por um processo aterosclerótico acelerado, que também pode ser observado na artéria carótida interna. O diagnóstico diferencial apenas pela imagem ultrassonográfica nem sempre é possível, sendo que a história de radioterapia na região acometida é fundamental para que o diagnóstico seja estabelecido. A doença aterosclerótica e a arterite de Takayasu são os principais diagnósticos diferenciais. Na doença aterosclerótica, em geral, o acometimento se dá mais comumente na bifurcação carotídea e na carótida interna, mas também pode ocorrer na carótida comum (Figura 11). Nos casos da arterite actínica, o acometimento da artéria carótida comum é mais evidente, apresentando uma aterosclerose mais difusa, acentuada e progressiva.^{112,115}

Na arterite de Takayasu, há um espessamento homogêneo e concêntrico que pode levar à estenose significativa e oclusão do vaso, podendo também haver dilatações (aneurismas). Caracteristicamente acomete a carótida comum até a bifurcação, mas poupa a carótida interna¹¹⁹ (Figura 12 A -B).

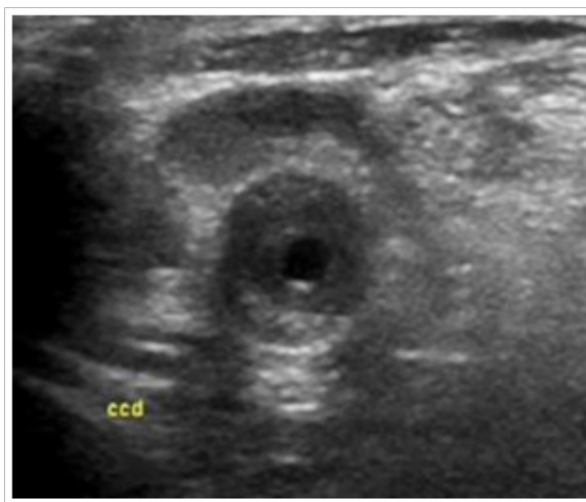


Figura 9 – Artéria carótida comum direita em corte transversal com importante espessamento da camada mediointimal levando à grande redução luminal.

Posicionamento

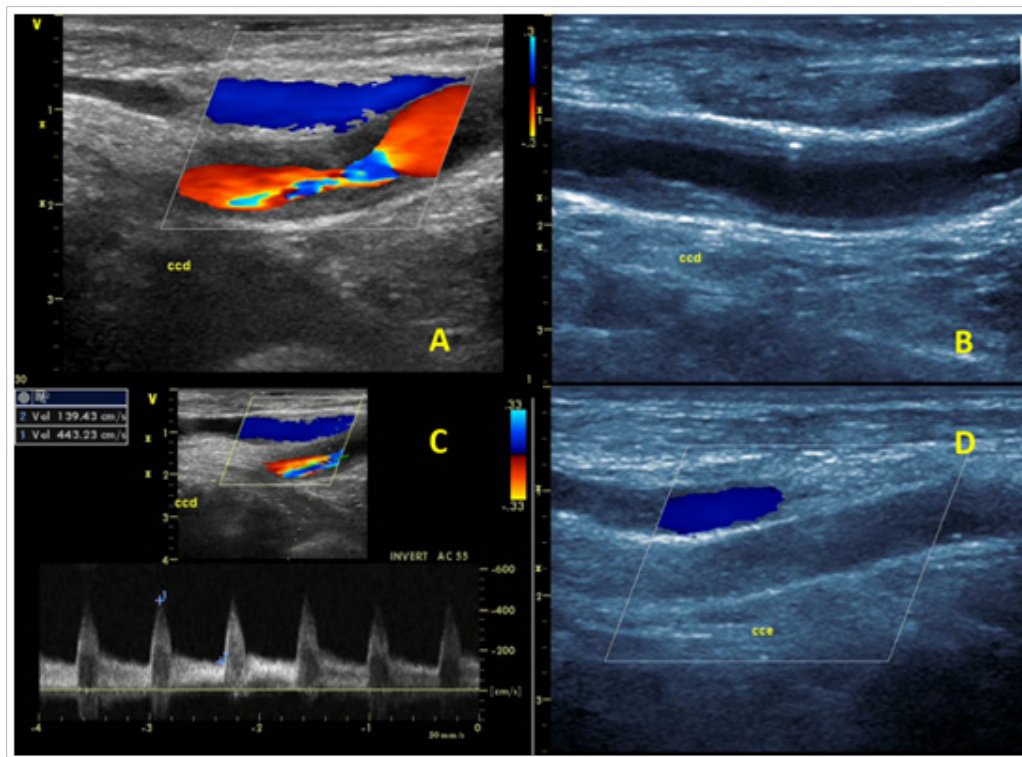


Figura 10 – Paciente com arterite actínica, 6 anos após a radioterapia. A. Estenose maior que 70% da artéria carótida comum direita ao Doppler colorido – observa-se grande redução luminal e turbulência do fluxo. B. Artéria carótida comum direita com grande aumento da espessura mediointimal (EMI) ao modo B causando com redução luminal. C. Doppler pulsado com elevação da velocidade de fluxo. D. Carótida comum esquerda ocluída.



Figura 11 – Placa aterosclerótica na bifurcação carotídea.

4.2.3. Seguimento das Estenoses Arteriais

Em função do caráter progressivo das estenoses arteriais induzidas pela radiação, sugere-se um seguimento mais rigorosos por métodos de imagem a fim de detectar as

estenoses significativas passíveis de tratamento. Inicialmente, a ultrassonografia vascular pode ser realizada anualmente e ter seu uso individualizado, com intervalos menores caso haja mais rápida progressão da doença e também após o tratamento.¹²⁰

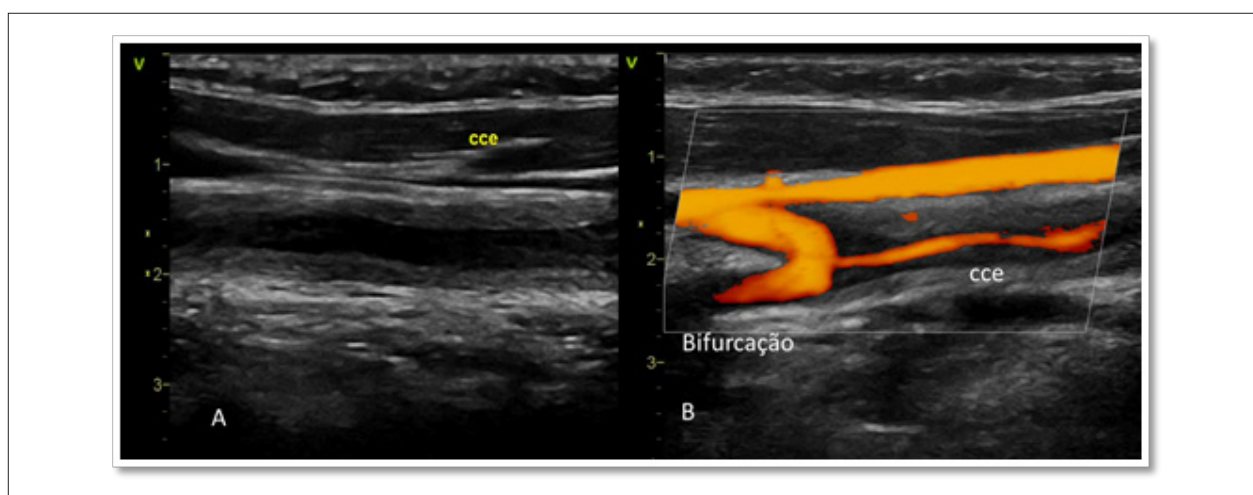


Figura 12 – Arterite de Takayasu, sexo feminino, 17 anos de idade. A. Corte longitudinal da artéria carótida comum esquerda mostra importante espessamento concêntrico da parede. B. 119 Imagem ao powerDoppler com grande redução luminal da artéria carótida comum, com lúmen preservado a partir da bifurcação carotídea.

A endarterectomia de carótida (ECA) e a abordagem via endovascular (angioplastia carotídea com STENT) se mostraram opções eficazes no tratamento das estenoses induzidas pela RT.¹²¹ A extensão da doença e a grande área arterial acometida podem favorecer fenômenos embólicos durante o tratamento com STENT e levar ao surgimento de eventos cerebrovasculares. Além disso, os STENTS podem apresentar hiperplasia intimal com recorrência da estenose (Figura 13). O mecanismo que leva ao surgimento da hiperplasia intimal intra STENT nesses pacientes parece estar relacionado à proliferação de células musculares lisas.¹²² A recorrência da estenose tem se mostrado um problema após o tratamento endovascular, apresentando ser maior nos pacientes com radioterapia prévia quando comparados com os controles. Comparados com os pacientes submetidos à ECA, a taxa de reestenose acima de 50% é maior nos tratados com STENT.¹²³

O acometimento de outras artérias, que não as artérias cervicais, deve ser individualizado, tendo, na literatura, casos relatados com tratamento cirúrgico e, via endovascular, angioplastia com STENT.^{114,124}

4.3. Avaliação Cardiovascular após Radioterapia | Papel da Medicina Nuclear

4.3.1. Avaliação e Seguimento de DAC após RT

Lind et al.¹²⁵ avaliaram 69 mulheres submetidas à RT torácica nas doses de 46 a 50 Gy, com frações de até 2 Gy por sessão, utilizando blindagem cardíaca adequada. Estas foram submetidas à cintilografia de perfusão miocárdica em repouso com sestamibi-^{99m}Tc ou tetrofosmin-^{99m}Tc antes e com 6, 12 e 18 meses após RT. Com 6 meses foram observadas alterações perfusionais, em especial no território da artéria coronária descendente anterior.¹²⁵ Este achado também foi corroborado por Hardenbergh et al.,¹²⁶ que mostraram alterações perfusionais em cerca de 60% dos indivíduos 6 meses após irradiação torácica.¹²⁶ A análise da função ventricular ao ecocardiograma mostrou que somente um

desses pacientes apresentou redução de mais de 10% da FEVE. Mesmo associado ao dano de microcirculação, os autores destacam a importância deste achado, que pode levar à disfunção diastólica e sistólica, subsequentemente.

As alterações coronárias tanto micro quanto macrovasculares são sequelas tardias reconhecidas da RT torácica. É conhecida a importância de uma triagem regular para os efeitos coronários da RT. No entanto, ainda não há regimes de rastreamento específico para essa população, mesmo diante do grande arsenal de métodos não invasivos disponíveis.^{127,128}

4.4. Avaliação de DAC após Radioterapia – Papel da Tomografia Computadorizada

A cardiotoxicidade induzida pelo tratamento radioterápico apresenta vários mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam diversas injúrias ao sistema cardiovascular: nas artérias coronárias, podem ocorrer um efeito vasoespástico direto, lesão endotelial ou alterações no metabolismo lipídico e aterosclerose prematura consequente. O risco de eventos coronários subsequentes é proporcional à dose de radiação.

A elevada acurácia na detecção de DAC pela angiotomografia coronária confere ao método o potencial de fornecer informações precisas na suspeita de DAC nos pacientes com câncer, especialmente na dor torácica e nos sintomas de insuficiência cardíaca potencialmente relacionados à etiologia isquêmica.

Numerosos estudos demonstram incidência aumentada de DAC, infarto agudo do miocárdio e morte súbita cardíaca em pacientes submetidos à radioterapia, em especial nos pacientes com linfoma de Hodgkin ou neoplasia de mama, reforçando o potencial nocivo deste tratamento. As diretrizes atuais sugerem triagem para DAC no período de 5 a 10 anos após a irradiação torácica como vigilância para cardiotoxicidade tardia.¹²⁹

Diversos estudos incluindo a tomografia confirmam esses achados clínico-epidemiológicos em pacientes com linfoma

Posicionamento

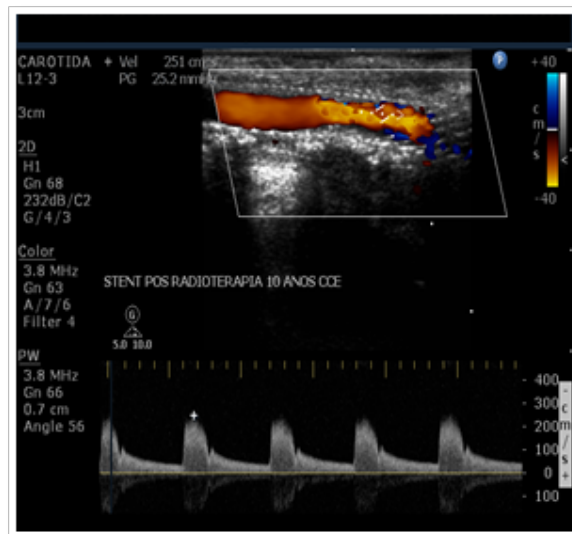


Figura 13 – Paciente após 10 anos de radioterapia, com stent na artéria carótida comum esquerda; corte longitudinal demonstrando a hiperplasia intimal e fluxo intrastent ao Doppler colorido; Doppler pulsado demonstrando aumento da velocidade local.

de Hodgkin. Mulrooney et al.¹³⁰ identificaram placas pela angiotomografia coronária em 39% dos sobreviventes. Já Girinsky et al.¹³¹ encontraram placas em 26% dos pacientes submetidos à radioterapia num estudo prospectivo com seguimento médio de 9,5 anos incluindo 179 pacientes. Na análise multivariada, a dose de radiação aplicada na origem das artérias coronárias associou-se ao achado de placas. Van Rosendael et al.¹³² compararam 71 pacientes submetidos à radioterapia com 237 controles não irradiados pareados para múltiplos fatores de risco para DAC e encontraram maior prevalência de placas, doença mais proximal, maior grau de estenose e número de vasos com lesões importantes no grupo submetido à radioterapia.

4.5. Avaliação de DAC após Radioterapia – Papel da Ressonância Magnética

A RMC tem excelente acurácia no diagnóstico de isquemia miocárdica quando associada ao estresse farmacológico, e é considerada o padrão-ouro na avaliação de infarto e viabilidade miocárdica, além da análise da função ventricular, apresentando valor prognóstico na predição eventos cardiovasculares.

O estudo CE-MARC comparou a pesquisa de isquemia da perfusão sob estresse pela RMC com a da perfusão sob estresse pela cintilografia em 628 pacientes submetidos à cinecoronariografia como referência, em uma população com prevalência de DAC obstrutiva de 39%.¹³³ Ambos os métodos apresentaram especificidades semelhantes (RMC 83,4% x SPECT 82,6%, $p = 0,916$), porém a RMC foi significativamente mais sensível para o diagnóstico de isquemia miocárdica (RMC 86,5% x SPECT 66,5%, $p < 0,0001$).

A técnica de realce tardio, em que as imagens são adquiridas após a infusão de gadolínio e sem a necessidade

de agentes estressores, é considerada o principal meio não invasivo para a detecção de fibrose miocárdica. A análise da extensão do infarto do miocárdio prediz a viabilidade miocárdica relacionada ao segmento em investigação. A presença e a extensão do infarto pela RMC apresenta estabelecido valor prognóstico, inclusive a presença de infartos desconhecidos em pacientes submetidos à RMC está associada com pior prognóstico cardiovascular e mortalidade.¹³⁴

5. Tumores e Massas Cardíacas

5.1. Contribuição da Ecocardiografia

Massas cardíacas costumam ser desafiadoras ao diagnóstico ecocardiográfico. Trombos, vegetações e pseudotumores representam 75% dos casos. Os tumores cardíacos primários (TCP) propriamente ditos são extremamente raros com frequência estimada de 0,02%, podendo ser benignos ou malignos quanto à histologia. Já as metástases cardíacas são até 100 vezes mais frequentes. Recentemente, a Organização Mundial da Saúde atualizou a classificação de tumores cardíacos e pericárdicos.¹³⁵

O ecocardiograma transtorácico (ETT) avalia localização, morfologia, dimensões, ecogenicidade, mobilidade, extensão, calcificações, tipo de inserção e presença ou não de derrame pericárdico (DP).¹³⁶ As diferentes modalidades de Doppler permitem avaliação do fluxo sanguíneo e consequente repercussão hemodinâmica, como obstrução ao fluxo ou disfunção valvar. O mapeamento de fluxo em cores pode revelar presença de vascularização em certos tipos de tumores, assim como o uso de contrastes de perfusão, permitindo identificação e diferenciação entre trombos e tumores. Em geral, trombos não realçam e são bem delineados na cavidade contrastada. O contraste auxilia também na

diferenciação entre tumores benignos e malignos.¹³⁷ Tumores malignos tendem a apresentar realce completo, enquanto tumores benignos apenas parcialmente. A análise da perfusão pós-impulso (*replenishment*) pode ser qualitativa (visual) ou quantitativa, por meio de curvas de captação de intensidade tempo-sinal e através de mapas paramétricos (codificação colorida da intensidade de sinal). A diferença entre o nível máximo de intensidade de *pixel* estacionário pós-impulso (A) da massa e o miocárdio vizinho pode ser calculada ($\Delta A_{\text{massa-miocárdio}}$). A sensibilidade e a especificidade relatadas do $\Delta A_{\text{massa-miocárdio}}$ em diferenciar um trombo de tumores benignos e malignos foram 93% e 100%, respectivamente, com valores de corte de 23,2 dB e de 100% e 97%, com valor de corte de 0,45 dB.¹³⁸ Estimativas do volume, velocidade e fluxo sanguíneo microvascular das massas também podem ser obtidas. Imagens com *strain* podem diferenciar a natureza e o padrão contrátil de certos tipos de tumores, como fibroma e rabiomioma. Rabiomiomas apresentam deformação oposta à do miocárdio, enquanto fibromas não apresentam deformação.¹³⁹ O ETE tem maior sensibilidade (>95%) e melhor resolução acústica que o ETT, permitindo melhor caracterização de tumores e massas quanto à localização, inserção e relação com a veia cava, especialmente nas lesões atriais e valvares. O ETE tem papel importante em casos com embolização sistêmica, na avaliação intraoperatória de ressecção tumoral, bem como nas lesões ventriculares em pacientes com janela acústica torácica limitada. O ecocardiograma 3D em tempo real é a mais nova ferramenta de avaliação de massas cardíacas, fornecendo dados mais acurados sobre volume, morfologia e relação com estruturas vizinhas, além de aspectos como local e tipo de inserção, homogeneidade, vascularização, calcificação e áreas de necrose.¹⁴⁰

Toda massa cardíaca encontrada ao ecocardiograma deve ser colocada no contexto clínico e epidemiológico. Idade, sexo, sintomatologia e doença oncológica concomitante são elementos importantes para o diagnóstico. Artefatos devem ser excluídos analisando múltiplos planos de corte e fazendo ajustes nos parâmetros de imagem. Valva de Eustáquio e crista terminalis proeminentes, rede de Chiari e crista coumadínica são variantes anatômicas que podem ser mal interpretadas e confundidas com massas. Escrescências de Lambl são estruturas filiformes que variam entre 3 e 5mm, encontradas no local de fechamento das valvas, a jusante do fluxo. Não causam disfunção valvar, mas podem embolizar. Hipertrofia lipomatosa do septo interatrial se caracteriza por infiltração de gordura madura, que poupa a fossa oval conferindo-lhe típica forma de altere. Tumores amorfos calcificados são massas não neoplásicas heterogêneas, hipercoicas, com áreas hipo ou isoecoicas, de mobilidade variável, frequentemente associados à calcificação do anel mitral e que podem ser fontes de embolias.¹⁴¹ Cistos pericárdicos são hipoecoicos, usualmente loculados, com dimensões variadas e adjacentes à borda cardíaca. Trombos podem ser encontrados em qualquer cavidade e variam em tamanho, morfologia e mobilidade, mas não costumam ocorrer fora de condições predisponentes. Quando no interior do átrio esquerdo, ocorrem principalmente

em pacientes que apresentam contraste espontâneo, fibrilação atrial, estenose ou prótese mitral. No átrio direito (AD), são relativamente comuns em pacientes oncológicos com cateter de longa permanência e estado de hipercoagulabilidade. Trombos migrantes são vistos no lado direito do coração em pacientes com TVP e contexto de embolia pulmonar. Trombo no VE associa-se a alterações da contratilidade segmentar e cardiomiopatia dilatada. Vegetações acometem principalmente as valvas cardíacas esquerdas, apresentam grande mobilidade e movimentação independente. São encontradas na superfície atrial das valvas atrioventriculares e na superfície ventricular das valvas semilunares, frequentemente causando disfunção valvar, em um contexto de endocardite.

5.1.1. Tumores Cardíacos Primários Benignos (TCPB)

Representam 85% a 90% de todos os TCP. Destes, cerca de 50% são mixomas.¹³⁶ Rabiomioma é o tipo mais frequente na infância, correspondendo a aproximadamente 50% dos casos, seguido por fibroma e mixoma.¹⁴²

5.1.1.1. Mixomas Cardíacos

São mais frequentes entre 30 e 60 anos, apresentando sintomas constitucionais, obstrutivos ou embólicos. Localizam-se no AE em 75% dos casos, 20% no AD e 5% nos ventrículos. Tipicamente, caracterizam-se como massas polipoides oscilantes, fixadas no septo interatrial através de pedículo estreito. São heterogêneos, com núcleos ecogênicos, áreas císticas e superfícies lisas. Dependendo do tamanho, podem obstruir o fluxo da valva atrioventricular. Mixomas papilares são menores, com aparência esticada, superfície irregular, maior mobilidade e maior risco de embolização. O ETE (2D ou 3D) e o uso de contrastes de perfusão auxiliam na caracterização desses tumores. Mixomas cardíacos podem ser recorrentes, quando associados ao Complexo de Carney. Nesses casos, o ETE é a técnica de imagem ideal para o seguimento.¹⁴³

5.1.1.2. Fibroelastomas Papilares

São pequenos tumores avasculares (em geral, < 10mm), sésseis ou pedunculados, arredondados, gelatinosos, com múltiplas projeções papilares estreitas, alongadas e ramificadas. Lembram anêmonas do mar quando colocados sob a água. Essas características lhes conferem friabilidade e predisposição para adesão de trombos.¹⁴⁴ Episódios de embolização são mais comuns em tumores maiores que 10mm e podem ocorrer a partir de trombos aderidos ou da fragmentação de papilas. Geralmente são únicos, móveis e fixos a qualquer superfície endocárdica por um pedículo curto. Acometem a superfície endocárdica valvar em 77% dos casos e ocorrem principalmente em idosos. Comumente são vistos na porção média dos folhetos das valvas cardíacas esquerdas. Na valva aórtica, costumam protrair no lúmen arterial e na mitral, na superfície atrial.^{144,145} Ao ecocardiograma, exibem mobilidade independente, bordas pontilhadas e cintilantes e pedículo central estreito. Usualmente, não causam disfunção valvar. O ETE apresenta papel importante na avaliação desses tumores.

Posicionamento

5.1.1.3. Rabdomiomas

Geralmente são diagnosticados no primeiro ano de vida ou na vida fetal. Associam-se à esclerose tuberosa, costumam ser múltiplos e tendem a regredir espontaneamente.¹⁴⁶ Acometem principalmente o septo interventricular, paredes ventriculares e valvas atrioventriculares. Aparecem como múltiplas massas nodulares ou pedunculadas, lobuladas, bem delimitadas, homogêneas e hiperecogênicas em relação ao miocárdio circundante. Apresentam deformação oposta à do miocárdio nas imagens com *strain*.¹³⁹

5.1.1.4. Fibromas Cardíacos

Raramente ocorrem em adultos. Aproximadamente 3% a 5% são associados à síndrome de Gorlin (síndrome do carcinoma basocelular).¹⁴⁷ Caracterizam-se como massa sólida intramural, única, hiperecogênica, bem delimitada, não contrátil, com calcificações e que se estendem para a cavidade do VE. Podem provocar arritmias, disfunção ventricular e obstrução ao fluxo. Não apresentam deformação nas imagens com *strain*.¹³⁹

5.1.1.5. Lipomas Cardíacos

São massas de tecido adiposo encapsulado, localizadas principalmente no subendocárdio do VE, mas ocorre em outras câmaras, no pericárdio e valvas cardíacas, podendo atingir vários centímetros. Apresentam-se com base larga, homogêneas, imóveis e sem calcificação. Na cavidade, são hiperecoicas, no pericárdio, hipoeicoicas.¹⁴⁸

5.1.1.6. Teratomas

São tumores de células germinativas encontrados em lactentes, crianças e fetos.¹⁴⁷ Podem ser maduros ou imaturos e raramente ocorrem em adultos. Localizam-se preferencialmente no espaço pericárdico e podem provocar tamponamento cardíaco ou compressão de estruturas adjacentes.¹⁴⁹ Caracterizam-se como massas heterogêneas contendo áreas sólidas, císticas e calcificações, frequentemente acompanhadas de derrame pericárdico.

5.1.1.7. Hemangiomas Cardíacos

São tumores vasculares raramente encontrados. Ocorrem em qualquer idade, inclusive na vida fetal. Localizam-se principalmente no VE e AD, medindo entre 2 e 10 cm na maioria dos casos. São pedunculados e móveis na metade dos casos. Aparecem como massas bem circunscritas, císticas ou sólidas, uni ou multilobuladas, dependendo do tipo: cavernoso, capilar ou arteriovenoso.¹⁵⁰

5.1.1.8. Paragangliomas Cardíacos

São tumores neuroendócrinos muito raros. Associam-se a várias síndromes, como doença de Von Hippel-Lindau, neurofibromatose I, complexo de Carney, entre outras. Podem ser benignos ou malignos e hormonalmente ativos ou inativos. São extremamente vascularizados e não encapsulados. Ocorrem mais frequentemente entre a 4ª e

5ª décadas de vida e se localizam principalmente no espaço pericárdico, junto ao sulco atrioventricular, raiz dos grandes vasos e AE. Caracterizam-se como massas ecogênicas, com base larga, usualmente de forma ovoides, bem delimitadas, com tamanho médio de 5cm, circundando artéria coronária, podendo comprimir estruturas adjacentes.¹⁵¹

5.1.1.9. Schwannomas Cardíacos

São tumores de crescimento lento, extremamente raros, com apenas 25 casos relatados na literatura inglesa (18 intracardíacos e 7 intrapericárdicos). Originam-se do plexo cardíaco ou de ramos do nervo vago e envolvem mais o lado direito do coração. São benignos, mas podem assumir comportamento maligno. Constituem massas ecogênicas, hipodensas, não pedunculadas, delimitadas, podendo atingir vários centímetros, causando sinais e sintomas relacionados à compressão de estruturas adjacentes.¹⁵²

5.1.2. Tumores Cardíacos Primários Malignos (TCPM)

São extremamente raros com frequência de 0,008%. Correspondem a 10% a 15% de todos os TCP. São representados por diferentes tipos de sarcomas, linfomas e mesoteliomas. Acometem principalmente adultos na quinta década de vida. Sarcomas representam 65% a 95% dos casos em adultos e 70% em crianças e adolescentes (< 18 anos).^{143,154} Angiossarcoma é o tipo mais comum. Geralmente produz sintomas como dispneia e dor torácica pleurítica.¹⁵⁵

5.1.2.1. Angiossarcomas

Apresentam comportamento agressivo e podem metastatizar. Localizam-se preferencialmente no AD. Apresentam-se como volumosas massas ecogênicas lobuladas, homogêneas, imóveis, não pedunculadas e sem hastes, com ampla base de inserção endocárdica e bordas intracardíacas lisas. Devido à sua localização junto ao sulco atrioventricular, costumam causar obstruções na valva tricúspide e, na maioria dos casos, acometem o pericárdio originando derrames hemorrágicos. Devido, em parte, à sua vascularização esguia, não realçam significativamente com o uso de contrastes de perfusão. A sensibilidade do ETT em sua identificação é de 75%.¹⁵⁵

5.1.2.1.1. Sarcomas Indiferenciados

Tipicamente se localizam no AE, podendo mimetizar mixomas. Tendem a envolver a valva mitral causando obstrução ao fluxo. Apresentam bases largas, certa mobilidade, aspecto macio e homogêneo.¹⁵⁶

5.1.2.1.2. Rabdomiossarcoma

É o tipo mais comum em crianças. Usualmente surge nas paredes ventriculares e frequentemente interferem na função valvar devido ao crescimento intracavitário.¹⁴⁸ Tendem a ocorrer em mais de um local, podendo ocasionar obstrução em múltiplos níveis. Crescem rapidamente e costumam invadir o pericárdio.¹³⁶

5.1.2.1.3. Leiomiossarcomas

Surgem mais comumente em vasos como a veia cava inferior e artéria pulmonar, mas podem ocorrer no AE.

5.1.2.2. Linfomas Cardíacos Primários

Representam aproximadamente 27% dos TPCM, sendo o linfoma nãoHodgkin de grandes células B o tipo mais comum.¹⁵³ Predominam na 6ª década de vida, mas ocorrem entre a 1ª e 9ª décadas, sendo frequentes em pacientes imunocomprometidos. Localizam-se principalmente no lado direito do coração e no pericárdio. Envolvem a veia cava superior em 25% dos casos e o septo interatrial em 48%. Aparecem como massas infiltrativas ou nodulares. Formas infiltrativas são homogêneas, promovendo espessamento da parede e hemodinâmica restritiva. Formas nodulares adentram a cavidade e podem comprometer o nó atrioventricular, artéria coronária direita e pericárdio.¹³⁶ Em 75% dos casos, mais de uma câmara está envolvida. Dependendo da localização e dimensões, pode causar obstrução ao fluxo de entrada, síndrome da veia cava superior, arritmias, bloqueio atrioventricular, síndromes restritivas ou constritivas, DP e fenômenos embólicos. O ETE (2D ou 3D) e o uso de contrastes de perfusão são úteis na caracterização desses tumores.¹⁵⁷

5.1.2.3. Mesoteliomas Pericárdicos Malignos Primários

Representam 8% dos TPCM e aproximadamente 50% dos tumores primários do pericárdio.^{153,158} São mais frequentes entre a quinta e sétima décadas de vida e apresentam baixa sobrevida. Associam-se, em muitos casos, com exposição ao asbesto e RT.¹⁵⁹ A sintomatologia é vaga e inclui sintomas de pericardite constritiva e DP com tamponamento cardíaco. Infiltração miocárdica pode ocorrer e resultar em anormalidades de condução. O ETT tem baixa sensibilidade em sua detecção.¹⁵⁸

5.1.3. Tumores Cardíacos Metastáticos

São por definição malignos e sua incidência tem aumentado nas últimas décadas, chegando a 18,35% em pacientes com doença oncológica avançada.^{159,160} Predominam entre a sexta e sétima década de vida. Metástases cardíacas podem ocorrer por extensão direta do tumor, via hematogênica, linfática e por difusão intracavitária através da veia cava inferior ou de veias pulmonares. Com exceção dos tumores do sistema nervoso central, qualquer tumor maligno pode enviar metástases para o coração, mas carcinomas de pulmão, mama, esôfago, melanoma e neoplasias hematológicas (leucemia e linfoma) são responsáveis pela maioria dos casos.^{159,161} Melanomas malignos são os mais propensos a acometerem o coração. Pericárdio, epicárdio, miocárdio e endocárdio, em ordem decrescente de frequência, são os locais que podem ser acometidos. Quando intracavitários, localizam-se preferencialmente nas câmaras direitas. Derrames pericárdicos são frequentes e podem ser assintomáticos. Deve-se suspeitar de envolvimento cardíaco em todos os pacientes com doença oncológica que desenvolvam novos sintomas cardiovasculares.¹⁶² O ETT é o método de avaliação inicial para detecção de trombos tumorais na veia cava inferior, câmaras

cardíacas e presença de DP. Outras modalidades de imagem são necessárias para melhor caracterização das lesões, sua extensão e relação com estruturas vizinhas, bem como para revelar o sítio tumoral primário.¹⁶¹

5.2. Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC, sobretudo pela propriedade de caracterização tecidual, tem se estabelecido como uma metodologia robusta na avaliação das massas cardíacas, especialmente na diferenciação entre tumores benignos e malignos. Além da caracterização tecidual, a RMC poderá fornecer importantes informações quanto a localização, dimensões, extensão e sinais de compressão ou obstrução das estruturas cardíacas.¹⁶³

As sequências de cinerressonância SSFP (*steady-state-free-precession*) são utilizadas para avaliação da morfologia e mobilidade da massa e sua relação com o miocárdio; e ainda se causa obstrução hemodinâmica às estruturas valvares. As sequências de sangue escuro pré-contraste ponderadas em T1 e T2 auxiliam na definição da relação com a anatomia adjacente, o tamanho, a extensão e a caracterização da massa. A intensidade de sinal da massa na ressonância depende do tempo de relaxamento T1 e T2. Esta intensidade de sinal deve ser avaliada em relação à intensidade de sinal do miocárdio, se é isointenso, hipointenso ou hiperintenso em relação ao sinal do miocárdio.¹⁶⁴

A saturação de gordura permite a identificação do sinal da gordura na composição da massa, uma vez que estase apresenta hiperintensa nas sequências ponderadas em T1 e T2; a saturação deste sinal sugere componente gorduroso na massa. Esta técnica permite identificar estruturas benignas como a infiltração lipomatosa do septo interatrial, tumores benignos como o lipoma e detectar a presença de gordura como componente de um lipossarcoma.

A vascularização do tumor pode ser avaliada por meio da perfusão de primeira passagem do gadolínio quanto à presença ou não de perfusão e se é isoperfundida, hipoperfundida ou hiperperfundida em relação ao miocárdio do VE; enquanto o realce tardio detecta a presença de fibrose na composição da massa.¹⁶⁵

O protocolo da RMC para avaliação de massa cardíaca ou pericárdica deve começar com cortes axiais de alta resolução, seguidos de sequências de cinerressonância para sua localização e análise da função cardíaca e da sua repercussão hemodinâmica. A seguir, de acordo com a suspeita diagnóstica, são realizados cortes sobre a massa para sua adequada caracterização tecidual. Podem ser usadas sequências ponderadas em T1 e T2, sequências com supressão de gordura para avaliar o componente lipídico da massa suspeita, perfusão de primeira passagem com gadolínio para estudo da sua vascularização e sequências de realce tardio para avaliação de fibrose.

Na suspeita de trombo, sequências de realce tardio com longo tempo de inversão também podem ser usadas para confirmar o diagnóstico. A RMC permite a diferenciação entre trombo e tumor, uma vez que, no trombo, não há perfusão pelo agente paramagnético, apresentando um aspecto muito escuro nas sequências de realce tardio, mesmo com tempo de inversão prolongado de até 600ms, podendo ser observada

Posicionamento

área adjacente de hipersinal pelo sangue circunjacente ou tardiamente apresentar leve contraste de permeio em trombos antigos, muito organizados.

5.2.1. Tumores Primários Benignos

5.2.1.1. Mixoma

Os achados pré-contraste podem ser explicados por sua histologia: hipersinal em sequências ponderadas em T2 está relacionado com a matriz mixoide com alto conteúdo de água e polissacarídeos, enquanto os focos de hipossinal estão relacionados a áreas de hemorragia, hemossiderina (degradação da hemoglobina), calcificações e trombos de superfície. Os mixomas são isointensos nas imagens ponderadas em T1 e hiperintensos nas ponderadas em T2 (Figura 14). Observamos um discreto realce nas imagens de perfusão de primeira passagem em 16% a 66% dos casos. O realce tardio tem um padrão variável e heterogêneo, podendo ser observados uma distribuição mais difusa (>50% do tumor – mais frequente) e um padrão menos intenso (< 50% do

tumor).¹⁶⁶ Cerca de 10% a 20% dos mixomas apresentam calcificações e alguns podem ter trombos em sua superfície.

5.2.1.2. Lipoma

Em 50% dos casos, tem origem na camada subendocárdica; os outros 50%, mesocárdica ou epicárdica. Pode determinar alterações hemodinâmicas, a depender do tamanho. Apresentam sinal homogêneo semelhante a tecido gorduroso: hiperintenso em T1 e com queda do sinal nas sequências de saturação de gordura e iso/hipersinal em T2.¹⁶⁷ Não ocorre perfusão de primeira passagem nem realce tardio em sequências contrastadas¹⁶⁸ (Figura 15).

5.2.1.3. Fibroelastoma Papilar

Nas imagens de cinerressonância, apresenta-se como uma massa hipointensa e extremamente móvel, sem necessariamente causar impacto funcional na valva. Avaliar as características teciduais da tumoração é difícil pelo pequeno tamanho e grande mobilidade, mas pode ser observado um sinal isointenso em T1 e hiperintenso em T2, com ausência

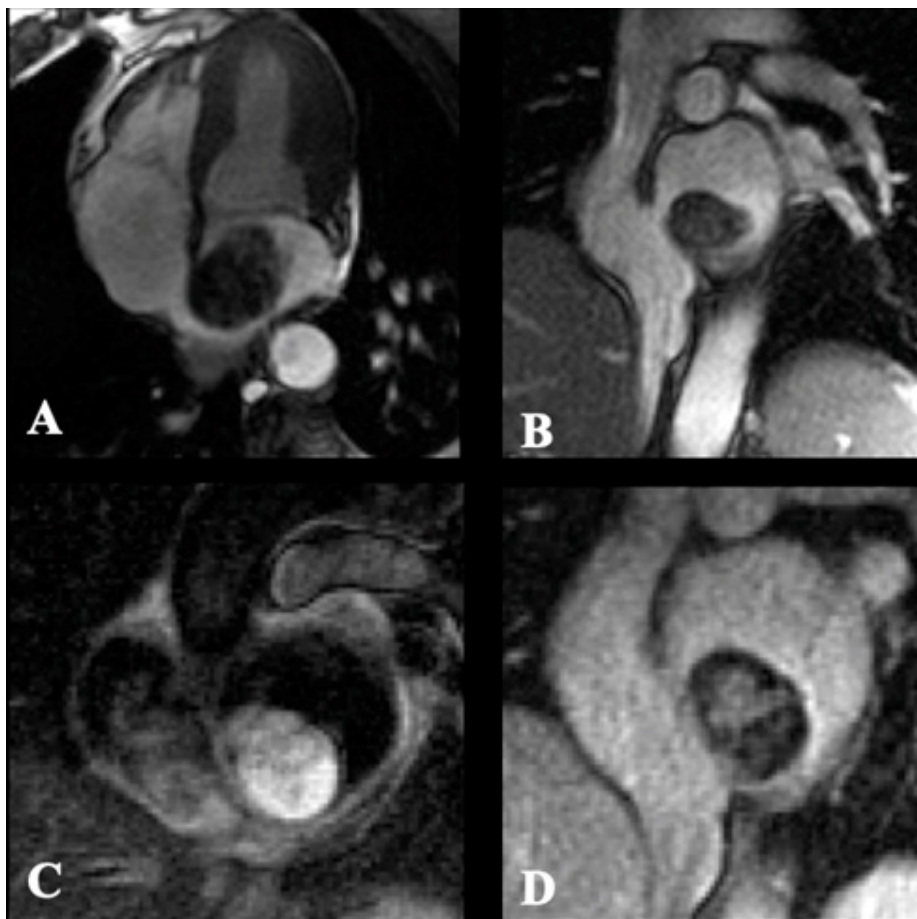


Figura 14 – Mixoma em átrio esquerdo.



Figura 15 – Lipoma em átrio direito. A. Cinerressonância em quatro câmaras mostrando grande lipoma em átrio direito. B. Imagem ponderada em T1 demonstrando que o lipoma é hiperintenso. C. Ausência de realce tardio local.

deperusão de primeira passagem hiperintensa nas imagens de realce tardio¹⁶⁷ (Figura 16).

5.2.1.4. Rabdomioma

Discretamente hiperintenso em imagens ponderadas em T1 e hiperintenso em imagens ponderadas em T2. Apresenta mínimo realce ou até mesmo ausência após o gadolínio (Figura 17).

5.2.1.5. Fibromas

São geralmente iso/hipointensos nas imagens ponderadas em T1 e homogeneamente hipointensos nas imagens ponderadas em T2. O aspecto na perfusão de primeira passagem geralmente é ausente pela sua baixa vascularização. No realce tardio, os fibromas apresentam um realce homogêneo intenso, embora algumas vezes as lesões possam apresentar um componente central de baixo sinal que pode estar associado à calcificação local¹⁶⁹ (Figura 18).

5.2.1.6. Hemangioma

Apresentarão um aspecto heterogêneo iso ou hiperintenso nas imagens ponderadas em T1 e usualmente hiperintenso em pT2, podendo também ocorrer heterogeneidade com áreas de baixo sinal. O padrão do realce tardio é caracteristicamente heterogêneo e hiperintenso com uma marcada perfusão de primeira passagem.^{168,169}

5.2.2. Tumores Malignos

Os tumores malignos costumam ser maiores, apresentam mais frequentemente perfusão de primeira passagem do gadolínio e maior prevalência de realce tardio.¹⁷⁰

5.2.2.1. Sarcomas

A maioria dos sarcomas mostra características sugestivas de malignidade como um sinal heterogêneo em virtude de necrose e hemorragia em seu interior, formato nodular ou

irregular, bordas mal definidas, infiltração do miocárdio e das estruturas adjacentes, extensão para o pericárdio e derrame pericárdico associado. O angiossarcoma corresponde a 40% dos sarcomas cardíacos e localiza-se, em sua maioria, no átrio direito com infiltração da parede atrial e do pericárdio associado a derrame pericárdico (Figura 19). Na RMC, mostra-se como uma grande massa lobular heterogênea com iso/hipersinal em T1, hipersinal em T2, perfusão de primeira passagem com gadolínio e hipersinal heterogêneo nas imagens de realce tardio (Figura 20).^{147,169}

5.2.2.2. Linfoma

Apresentam iso/hipossinal nas imagens ponderadas em T1, iso/hipersinal nas imagens ponderadas em T2 e realce tardio heterogêneo.

5.3. Contribuição da Medicina Nuclear

5.3.1. ¹⁸F-FDG PET-CT

A ¹⁸F-FDG PET-CT ainda é pouco utilizada nos tumores cardíacos, principalmente nos tumores cardíacos malignos primários. Em relação às neoplasias cardíacas metastáticas (secundárias), que são as mais frequentes, a ¹⁸F-FDG PET-CT é uma técnica já estabelecida.¹⁷¹

Em um estudo tipo série de casos, Rahbar et al.¹⁷² avaliaram 24 pacientes consecutivos com tumores cardíacos com ¹⁸F-FDG PET-CT antes do tratamento.¹⁷² Os pacientes foram divididos de acordo com o subtipo histológico dos tumores, obtidos por ressecção cirúrgica ou biópsia, resultando em: benignos (n = 07), malignos primários (n = 08) e malignos secundários (n = 09). A captação tumoral de ¹⁸F-FDG foi observada entre os grupos. Posteriormente, para avaliar sensibilidade e especificidade do método na diferenciação entre benigno e maligno, foram separados apenas em malignos (n = 17) e benignos (n = 7). A captação de ¹⁸F-FDG foi quantificada de acordo com o índice do valor máximo de captação padronizada (do inglês, *Maximum Standard Uptake*

Posicionamento

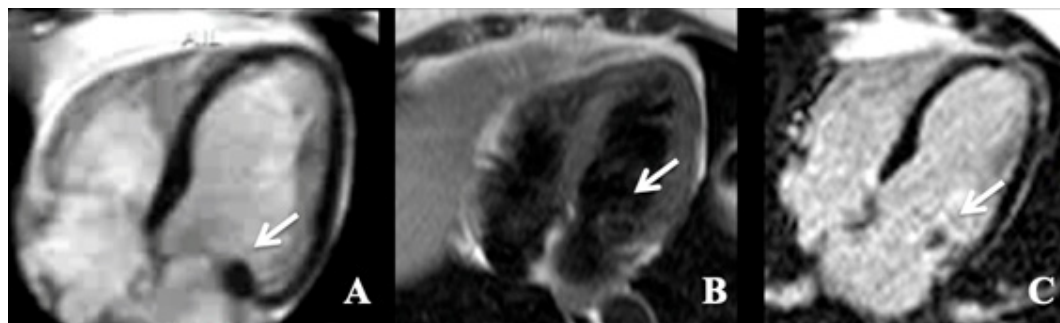


Figura 16 – Fibroelastoma papilífero em valva mitral. A. Cinerressonância em quatro câmaras em que se observa a massa hipossinal. B. Imagem ponderada em T1 demonstrando isossinal. C. Sequência de realce tardio precoce com gadolínio demonstrando realce leve local.

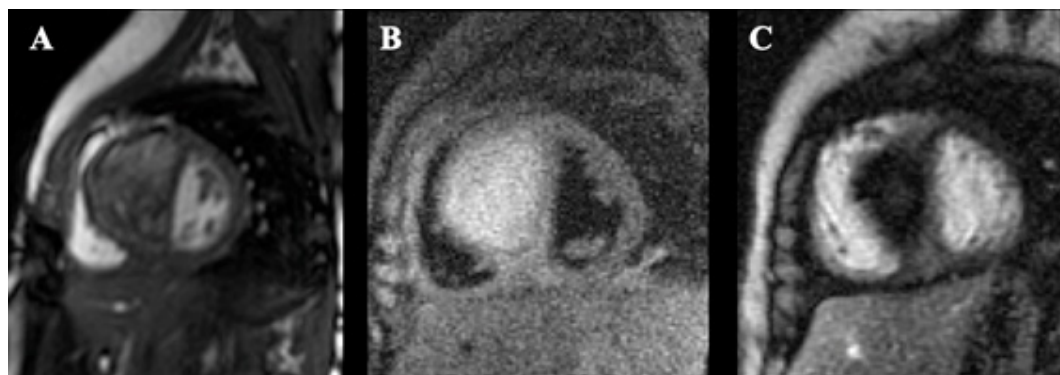


Figura 17 – Rabdomioma de ventrículo esquerdo: A. Cinerressonância em eixo curto demonstrando a massa de localização intramural no septo interventricular. B. Imagem ponderada em T2 demonstrando hipersinal. C. Sequência de realce tardio demonstrando leve realce local.

Value – SUV max) de volumes tridimensionais abrangendo a massa tumoral. No caso de baixa captação tumoral de ^{18}F -FDG, as imagens da TC foram utilizadas para identificar e obter os volumes do tumor. Além disso, em virtude de captação miocárdica fisiológica de ^{18}F -FDG, captação no miocárdio normal e *pool* sanguíneo foram medidos e comparados com os SUVs max dos tumores. Observou-se que a captação de ^{18}F -FDG foi baixa no *pool* sanguíneo e no miocárdio normal, e significativamente alta nos tumores primários malignos em relação aos benignos. Os tumores malignos secundários apresentaram uma captação comparável a dos malignos primários; no entanto, com uma variação de SUV max consideravelmente maior. A média do SUV max foi de $2,8 \pm 0,6$ no grupo de tumores cardíacos benignos. Esses tumores geralmente não apresentam contraste positivo em relação ao miocárdio normal e são visualizados apenas nas imagens morfológicas da TC. Em contrapartida, os tumores malignos primários apresentam SUV max 2,5 vezes maior em relação aos benignos. Entre os tumores cardíacos metastáticos, a SUV max foi de $10,8 \pm 4,9$ com uma variação significativa na captação de ^{18}F -FDG de 3,4 a 16,7. Em relação aos tumores malignos primários, a captação de ^{18}F -FDG foi maior do que os benignos e semelhante aos malignos secundários.¹⁷²

5.3.1.1. Valor de Ponto de Corte do SUV max de ^{18}F -FDG para Melhor Diferenciar Tumor Cardíaco Benigno de Maligno

Diferentes pontos de corte do SUV max têm sido sugeridos na determinação de malignidade por meio da ^{18}F -FDG PET-CT. No estudo de Rahbar et al.,¹⁷² um valor de 3,5 alcançou uma sensibilidade de 100%, especificidade de 86%, valor preditivo positivo de 94% e negativo de 100%.¹⁷² Quando aumentaram esse valor para 4,6 encontraram uma especificidade de 100%, sensibilidade de 94% e um valor preditivo positivo de 100% para malignidade. Dentre as principais limitações deste estudo, estão a natureza retrospectiva, a falta de um padrão diagnóstico para tumores cardíacos e a heterogeneidade dos resultados. Além disso, diversos mixomas não foram incluídos na análise por terem sido diagnosticados ao ecocardiograma e à RMC.

6. Situações Especiais

6.1. Doença Cardíaca Carcinoide

Os tumores neuroendócrinos são neoplasias raras (2,5 a 5 casos por 100.000 habitantes), podendo surgir em qualquer lugar, sendo mais frequentes no trato gastrointestinal (carcinoides).¹⁷³ Cerca de 30% a 40% dos casos, em sua

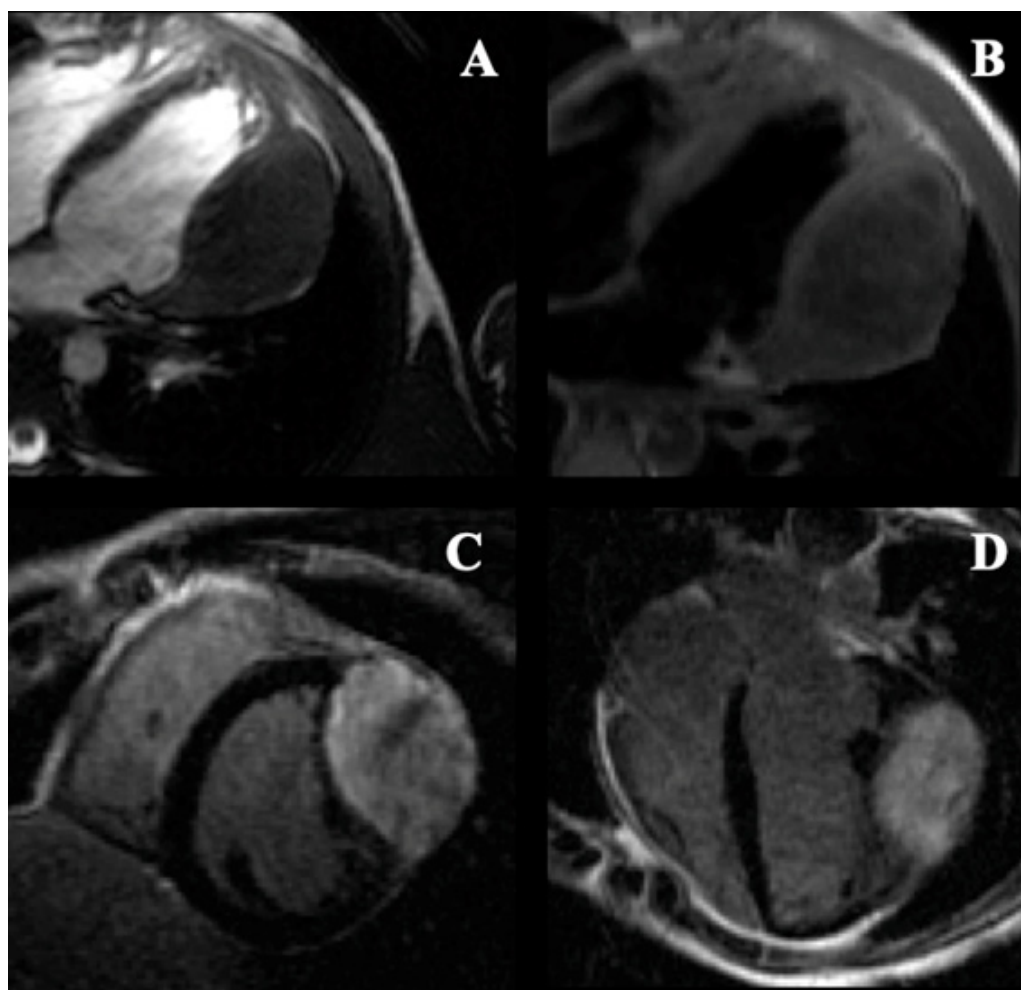


Figura 18 – Fibroma intramural. A. Cinerressonância em quatro câmaras mostrando tumor intramural em parede lateral. B. Imagem ponderada em T2 mostrando a massa com hipossinal em relação ao miocárdio. C e D. Imagem de realce tardio em eixo curto e eixo longo mostrando hipersinal homogêneo do tumor compatível com tecido fibroso.

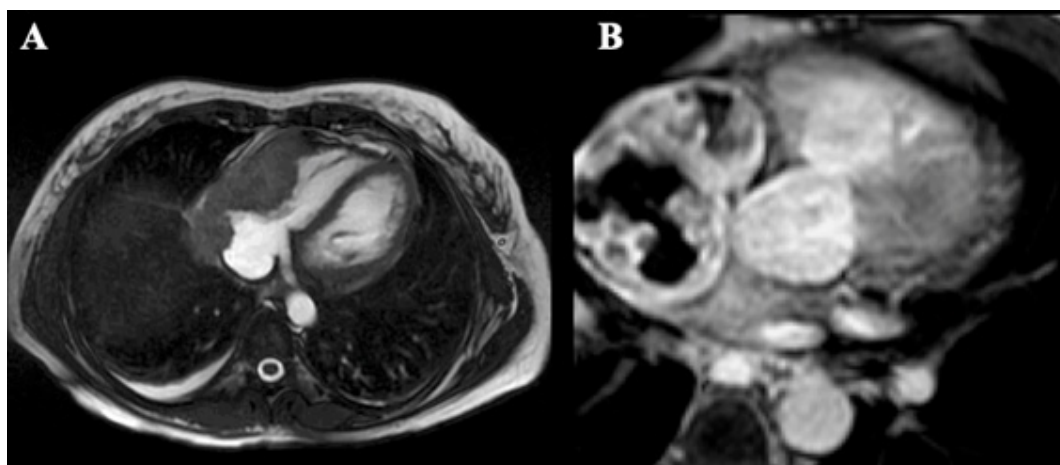


Figura 19 – Angiossarcoma em átrio direito. A. Cinerressonância em quatro câmaras mostrando sarcoma com origem na parede posterior do átrio direito com infiltração das suas paredes, da porção basal do ventrículo direito e do pericárdio. B. Imagem de realce tardio com hipersinal heterogêneo da massa em corte axial mais superior.

Posicionamento

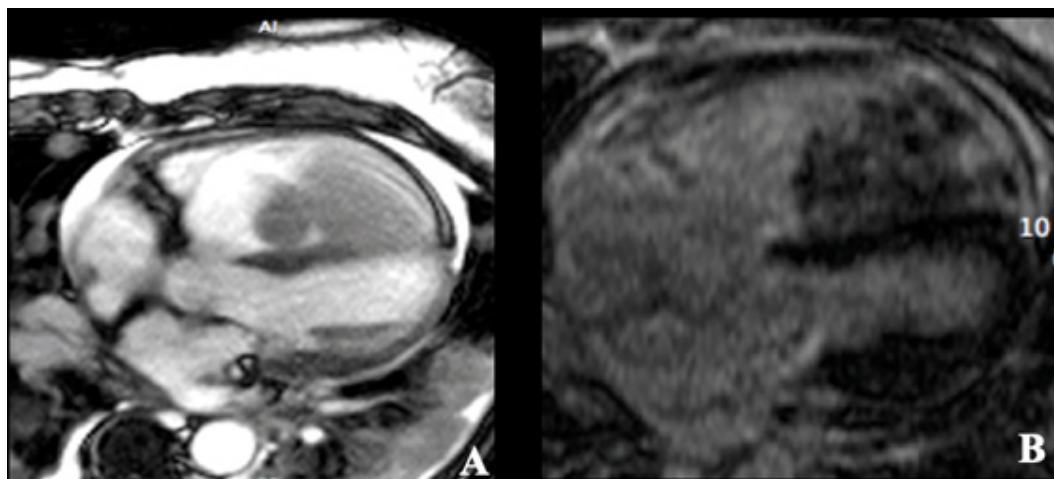


Figura 20 – Rabdomyosarcoma em ventrículo direito. A. Cinerressonância em quatro câmaras mostrando massa multilobulada intracavitária em ventrículo direito, de grandes dimensões. B. Imagem de realce tardio com hipersinal heterogêneo da massa.

maioria localizado no intestino delgado e cólon proximal, manifestam alterações vasomotoras (hipotensão, hipertensão, *flushing*), diarreia e broncospasmo, chamada síndrome carcinoide, geralmente associada à metástase hepática.¹¹⁷⁴ A presença de biomarcadores como NT-proBNP, cromagranina A e 5 – hidroxindolacético (5-HIAA) é útil tanto no diagnóstico quanto no prognóstico da doença carcinoide.¹⁷⁵

A doença cardíaca carcinoide (DCC), manifestada pela formação de placas, espessamento e fibrose endocárdica, acomete preferencialmente as cavidades direitas, valvas tricúspide e pulmonar, sendo provavelmente relacionada com a exposição crônica ao 5-HIAA. O comprometimento das cavidades esquerdas (15% dos casos), valvas mitral e aórtica é visto na presença de *shunt* direita/esquerda (p. ex., forame oval patente) ou na presença de tumor carcinoide brônquico.¹⁷⁶ O diagnóstico precoce e o monitoramento da progressão da DCC impactam drasticamente no prognóstico e na sobrevida longo prazo (sobrevida média de 1,6 ano vs. 4,6 anos na ausência de DCC), uma vez que o tratamento cirúrgico precoce é fundamental para o sucesso.

A ecocardiografia é o padrão-ouro para o diagnóstico e acompanhamento da DCC.¹⁷³ A avaliação de cavidades cardíacas direitas (átrio e ventrículo), função ventricular direita, espessamento, mobilidade dos folhetos e presença de regurgitação ou estenose valvar (analisadas individualmente) deve ser realizada na suspeita clínica inicial, no surgimento de novo sopro cardíaco, novos sintomas ou a cada 3 a 6 meses conforme a severidade da DCC (Figura 21).

O comprometimento da valva tricúspide levando à regurgitação é a alteração mais frequente, seguida da regurgitação pulmonar, estenose tricúspide e, por último, estenose pulmonar. Na valva tricúspide ocorre principalmente o envolvimento dos folhetos septal e anterior, ficando o folheto posterior relativamente preservado. Dilatação e disfunção do VD são consequências da gravidade das lesões valvares. A identificação de metástase cardíaca (4% dos casos)

também é possível pela ecocardiografia, entretanto é mais bem visualizada pela RNM.^{173,176}

Diversos escores ecocardiográficos foram propostos para avaliação da DCC. Dentre os escores mais simples, o descrito por Westberg et al.¹⁷⁷ (Tabela 5) avalia apenas a anatomia e regurgitação da valva tricúspide. A soma dos pontos > 1 é considerada como patológica (acurácia 87%). A sobrevida em 3 anos é inferior a 45% quando escore > 4 contra 75% no escore 0.¹⁷⁷

Escore mais complexos como o de Bhattacharyya et al.¹⁷³ (Tabela 6) oferecem um número maior de informações, sendo úteis no acompanhamento e planejamento cirúrgico. Nele, um escore > 8 apresenta uma acurácia de 96% para o diagnóstico de DCC, sendo que o aumento de 5 pontos no escore foi preditor independente da progressão da DCC (RR 2,95) e de mortalidade (RR 2,66) segundo Dobson et al.^{176,178}

Tratamento cirúrgico cardíaco está indicado por ocasião da dilatação e disfunção do VD e sinais de insuficiência cardíaca refratária ao tratamento medicamentoso. O fechamento de FOP com o objetivo de reduzir o *shunt* direita/esquerda e a remoção das metástases devem ser recomendados durante a abordagem.¹⁷⁵

6.2. Amiloidose Cardíaca (AC)

6.2.1. Introdução

A amiloidose é uma doença multisistêmica, decorrente do depósito no espaço extracelular de material proteináceo composto, de difícil diagnóstico, e, uma vez comprovado o acometimento cardíaco, prognóstico reservado. De acordo com o tipo de proteína precursora, pode ser chamada de amiloidose de cadeia leve (AL), quando os depósitos se originam de proteínas de cadeia leve, e amiloidose relacionada à transtirretina (ATTR), cuja proteína se origina da proteína transportadora de hormônio tiroxina e retinol.¹⁷⁹

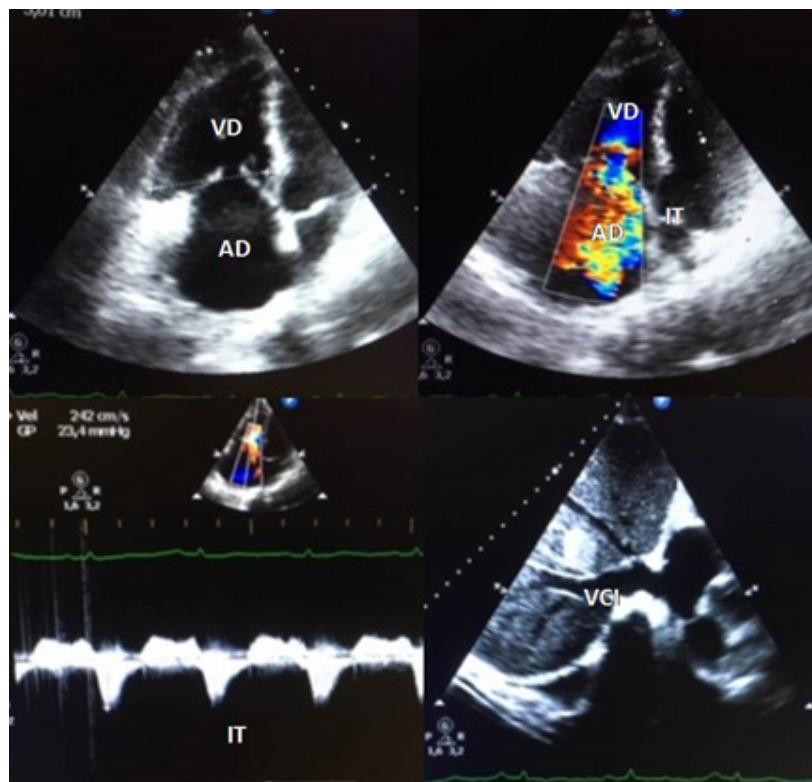


Figura 21 – Paciente com tumor carcinoide, metástase hepática, quadro clínico de insuficiência cardíaca direita. VD: ventrículo direito, AD: átrio direito, IT: insuficiência tricúspide, VCI: veia cava inferior.

Tabela 5 – Escore de Westberg¹⁷¹

Característica	Severidade e pontuação				
Espessamento valvar	Normal 0	Leve 1	Moderada 2	Severa 3	Severa com retração valvar 4
Regurgitação	Normal 0	Leve 1	Moderado 2	Importante 3	Extrema 4

Tabela 6 – Escore de Bhattacharyya¹⁶⁷

Característica	Severidade e pontuação			
Espessamento valvar	< 3 mm 0	≥ 3 e < 4 mm 1	≥ 4 e < 5 mm 2	≥ 5 mm 3
Mobilidade valvar	Normal 0	Leve 1	Moderada 2	Severa/fixa 3
Morfologia valvar	Normal 0	Retificada 1	Retração leve 2	Retração moderada/severa 3
Estenose valvar	Normal 0	Leve 1	Moderado 2	Importante 3
Regurgitação valvar	Normal 0	Leve 1	Moderado 2	Importante 3
Diâmetro do ventrículo direito	Normal 0	Aumento leve 1	Aumento moderado 2	Aumento importante 3
Função do ventrículo direito	Normal 0	Redução leve 1	Redução moderada 2	Redução importante 3

Posicionamento

6.2.2. Tipos Clínicos e Envolvimento Cardíaco

A forma AL pode envolver vários órgãos como os rins, trato gastrointestinal e sistema nervoso autônomo, além do próprio coração. É causada pelo depósito de proteínas derivadas das imunoglobulinas de cadeia leve produzidas pelas células plasmáticas em quadros de discrasia plasmocitária como no mieloma múltiplo (MM). Cerca de 10% dos pacientes com MM podem desenvolver AL e, destes, mais da metade pode apresentar AC. O acometimento cardíaco está em segundo lugar depois do envolvimento dos rins na AL.^{180,181}

O mecanismo patológico do tipo ATTR é o depósito de derivados da transtirretina, produzida pelo fígado. É subdividida em dois outros tipos: a) ATTR do tipo selvagem, com a sigla ATTRwt (sigla em inglês, “wild type”), com acometimento predominante do coração, além de frequentemente causar síndrome do túnel do carpo, ruptura do tendão do bíceps e estenose espinal; b) ATTR mutante (ATTRm), associada a substituições específicas dos genes que codificam a transtirretina e podem acometer o sistema nervoso autônomo e periférico além do próprio coração.¹⁸²

6.2.3. Contribuição da Ecocardiografia

O ETT é a opção diagnóstica mais usada quando se suspeita do diagnóstico de AC e é usado também para rastrear casos em familiares. É altamente disponível em serviços médicos

de complexidade variável, custo relativamente baixo e com a possibilidade de ser repetido de forma seriada com boa reprodutibilidade e consistência dos seus achados. A presença de acometimento cardíaco guarda em si o pior prognóstico deste grupo de pacientes.

6.2.3.1. Aumento da Espessura Miocárdica

O miocárdio apresenta aspecto brilhante ou cintilante granular, melhor apreciado na imagem fundamental, sem o uso da harmônica. O aumento da espessura miocárdica é frequentemente concêntrico e simétrico, diferentemente dos casos de cardiomiopatia hipertrófica que tendem a exibir maior assimetria na distribuição da mesma (Figura 22). A presença de aumento da espessura miocárdica e de ondas de baixa voltagem ao eletrocardiograma consiste em achados que levam à suspeita para AC.¹⁸³ O termo “aumento da espessura miocárdica” deve ser diferenciado da hipertrofia miocárdica secundária, em que há hipertrofia miocelular, uma vez que, na AC, é o espaço extracelular que se encontra aumentado pela deposição do material amiloide proteico.¹⁸⁴ O aumento da espessura miocárdica é difuso e pode incluir todas as paredes do VE, parede livre do VD, septo interatrial e valvas com ou sem regurgitação associada. A espessura miocárdica de 12mm ou superior pode ser usada como valor de corte para suspeita diagnóstica de AC.¹⁸⁵ O valor clínico e o prognóstico do aumento



Figura 22 – Paciente portador de hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) sem causa determinada. Ecocardiograma evidencia aspecto brilhante ou cintilante granular do miocárdio, sugestivo de amiloidose cardíaca.

da espessura miocárdica já são conhecidos. Quanto mais exuberante, maior será a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e pior a sobrevida.

6.2.3.2. Átrio Esquerdo

Alterações no átrio esquerdo também podem ser encontradas e o aumento do volume atrial esquerdo pode ser devido não somente a graus elevados de disfunção diastólica, mas também à própria deposição de fibrilas amiloides.

Alterações na deformação miocárdica atrial (*strain* e *strain rate*), assim como em parâmetros de função sistólica atrial, são frequentemente observadas em pacientes com poucas características ecocardiográficas devido à AC, e também em indivíduos com sintomas de ICC, estando associadas à piora no prognóstico.¹⁸⁶

6.2.3.3. Função Diastólica

Em fases mais avançadas a avaliação da função diastólica costuma apresentar relação E/e' aumentada, compatível com aumento das pressões de enchimento do VE. Entretanto, parâmetros da função diastólica encontram-se alteradas mesmo nas fases iniciais da AC. A presença da disfunção diastólica está associada à piora na evolução clínica, como já demonstrado, além sugerir um maior risco de tromboembolismo.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

6.3.3.4. Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

A FEVE pode ainda estar dentro dos limites da normalidade e esta característica permite incluir a AC dentro das causas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A piora da função sistólica ocorre em fases mais tardias e está associada à piora clínica e prognóstica.^{187,189}

Considerando as medidas de deformação miocárdica, a AC exibe redução no SLG miocárdico principalmente nas regiões basais e médias do VE com preservação dos valores na região apical (preservação apical).^{188,190} É útil calcular a relação da média dos valores do SLG apical pela média da soma dos valores do SLG nas regiões basal e média do VE. Esta relação > 1 apresenta alta especificidade para o diagnóstico de AC.¹⁹⁰ Quando se considera a relação entre as medidas da FEVE e valores de *strain* miocárdico (da sigla em inglês “EFS” ou *ejection fraction and strain relation*), há uma inversão desta relação com menores valores de deformação miocárdica e FEVE preservada, independentemente dos sintomas claros de ICC. EFS igual ou superior a quatro é útil na diferenciação entre AC e CMH, com valores de sensibilidade iguais a 89,7% e especificidade de 91,7%.^{187,188}

Valores isolados de SLG miocárdico maiores que -15% estão associados a maior gravidade nos casos de AC, bem como aumento na mortalidade.¹⁹¹ Em outro estudo, o valor de *strain superior* a -17% conseguiu separar grupos de pacientes com resposta clínica desfavorável após transplante de medula óssea autólogo. O índice de preservação apical (*apical sparing*) com resultado igual ou superior a 1,19 se associou a maior mortalidade e necessidade de transplante cardíaco em 5 anos de seguimento. Este mesmo índice mostrou valor preditivo nas curvas de sobrevida e necessidade de transplante cardíaco quando em associação a menor valor de FEVE.¹⁹²

Liu et al.¹⁹³ analisaram o valor do pico da onda diastólica da curva de *strain rate* isoladamente (fase rápida de enchimento diastólico) em 41 pacientes com AC, demonstrando que o valor global do *strain rate* diastólico ($LSR_{dias} \text{ global} > -0,85 \text{ S}^{-1}$) foi preditivo de aumento em 4x na mortalidade em pacientes com AC com FEVE preservada (FEVE > 50%).¹⁹³

As medidas de *strain* são altamente sensíveis e exibem boa especificidade nos casos de AC, porém há que se destacar que medidas ecocardiográficas convencionais da função sistólica ainda são importantes e demonstram ótima correlação prognóstica nesses casos. Assim, o volume sistólico indexado (VSi) e a medida que integra volume sistólico e o volume total da massa miocárdica (denominada fração de contração miocárdica, do inglês *myocardial contraction fraction* ou MCF) mostraram bom valor prognóstico em pacientes com AC independentemente do tipo e comparáveis às medidas do *strain*. Assim, neste grupo de pacientes, o VSi < 33 mL/min e a MCF < 34% com índice cardíaco < 2,4 L/min/m² foram os melhores preditores de sobrevida global com acurácia comparável às medidas de *strain*.¹⁹⁴ (Figura 23).

6.2.3.5. Outros Achados

Apesar de não apresentar incidência notável em casos de AC, a presença de trombos intracardíacos já foi relatada e deve ser destacado que não tem necessariamente associação com a presença de fibrilação atrial.¹⁹⁵ Alguns autores já demonstraram que o tipo AL e a presença de disfunção diastólica são fatores de risco independentes para presença de trombos intracardíacos.¹⁹⁶ A pesquisa por trombos deve ser sempre considerada em pacientes que apresentam critérios de gravidade da AC (altos graus de aumento da espessura miocárdica, diminuição da FEVE e estágios avançados de disfunção diastólica, por exemplo). Vários mecanismos já foram propostos para explicar a ocorrência de trombos, além da própria presença da fibrilação atrial. Assim, podem ser citados: depósitos de substâncias amiloides em região subendocárdica que produzem lesão e maior enrijecimento parietal; estase hemodinâmica como consequência da disfunção diastólica importante geralmente do tipo restritiva; e hipercoagulabilidade plasmática, como mecanismo sistêmico decorrente de várias condições.

Tamponamento cardíaco devido a derrame pericárdico importante é raro e o seu diagnóstico é predominantemente clínico, visto que as pressões elevadas nas câmaras direitas diminuem as chances de colapso clássico ao ecocardiograma. O derrame pericárdico de menor intensidade é mais comum. As valvas cardíacas também podem estar infiltradas, porém raramente exibem regurgitação valvar severa.¹⁸⁷

6.2.3.6. Abordagem Diagnóstica

O diagnóstico da AC se inicia com o exame de ecocardiograma em inúmeras situações clínicas, mas muito frequentemente se dá em uma das duas circunstâncias de avaliação pelo cardiologista.

A primeira diz respeito à necessidade da avaliação cardiológica em pacientes com mieloma múltiplo. Nesses casos, é imperativa a confirmação do acometimento cardíaco, visto que a sobrevida nos casos de AC do tipo AL pode ser extremamente desfavorável. Mesmo que os achados ecocardiográficos clássicos

Posicionamento

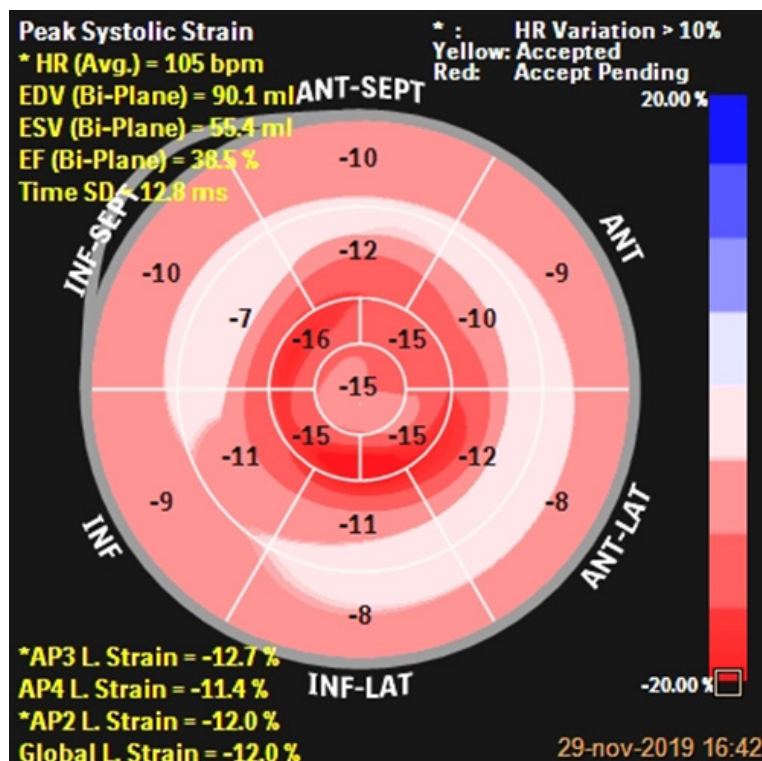


Figura 23 – Strain global longitudinal do ventrículo esquerdo em um paciente com amiloidose por transtirretina, demonstrando o seu padrão peculiar que poupa o ápice e acomete mais as porções mediobasais.

estejam ausentes no primeiro exame, recomenda-se repetir no seguimento do paciente.

Na segunda situação, pacientes são submetidos à avaliação cardiológica seja por apresentarem quadro clínico de ICFEP ou, ainda, pela presença de “hipertrofia” no exame de ecocardiografia (frequentemente associada a complexos com baixa voltagem no ECG).

Nestes casos, além da pesquisa dos achados ecocardiográficos descritos anteriormente, sugere-se prosseguir investigação com outros exames de imagem (RNM e MN) e investigação laboratorial como eletroforese de proteínas e teste de proteínas de cadeia leve.

Nos centros em que o estudo da deformidade miocárdica está disponível, a presença de preservação apical é típica, porém não é exclusiva. Outras causas de hipertrofia ventricular esquerda podem exibir o mesmo padrão, como hipertrofia secundária à HAS e à estenose aórtica.

6.2.4. Contribuição da Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC permite o diagnóstico de AC pelas alterações morfológicas e funcionais nas sequências de cinerressonância, assim como o ETT, e de forma mais acurada através das sequências de realce tardio e de mapa T1.

A sequência de realce tardio geralmente detecta o depósito de proteína amiloide no espaço intersticial do miocárdio através do hipsinal (cor branca) presente no músculo normalmente preto nessas imagens.¹⁹⁷ Syed et al.¹⁹⁸ analisaram a RMC em 120

pacientes com amiloidose.¹⁹⁸ Destes, 35 tinham confirmação de envolvimento cardíaco pela histologia. Os outros 85 foram divididos naqueles com ou sem evidência ecocardiográfica de AC. Nos 35 pacientes com diagnóstico histológico, 97% tinham realce tardio e 91% apresentavam aumento da espessura parietal pela ecocardiografia. Realce tardio transmural ou subendocárdico foi o padrão mais comumente encontrado (83%), sendo associado a maior depósito intersticial de amiloide; realce tardio focal (6%) e dificuldade de anular o sinal do miocárdio (8%) também foram padrões associados ao envolvimento cardíaco. Nos 85 pacientes sem histologia, o realce tardio esteve presente em 86% dos pacientes com alteração ecocardiográfica e em 47% dos pacientes sem evidência de AC pela ETT. A presença e o padrão de realce tardio foram associados à classe funcional pela NYHA, à baixa voltagem no ECG, ao índice de massa do VE, ao espessamento parietal do VD e aos valores de troponina e peptídeo natriurético do tipo B (BNP) séricos.¹⁹⁸

Austin et al.¹⁹⁹ estudaram 47 pacientes com suspeita de AC que foram submetidos a RMC, ECG, ETT e biópsia.¹⁹⁹ Em comparação à biópsia, o realce tardio teve sensibilidade de 88%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 88% e valor preditivo negativo de 90%, sendo o único com acurácia diagnóstica significativa na análise multivariada. Após 1 ano da biópsia, 19% dos pacientes faleceram, sendo o realce tardio o único fator preditor significativo de mortalidade no período, mostrando o papel prognóstico deste parâmetro na amiloidose.

Comrelação à diferenciação dos tipos de AC, a RMC pode ajudar na predição da AL e da ATTR. Dangu et al.²⁰⁰ mostraram maior aumento da espessura miocárdica (228g x 167g) e maior extensão do realce tardio nos pacientes com ATTR, apesar da pior mortalidade dos pacientes com AL. Neste estudo, 90% dos pacientes com ATTR apresentaram algum segmento com realce tardio transmural em comparação com 37% dos pacientes com AL. Além disso, 100% tiveram realce tardio no VD na ATTR em comparação com 72% na AL. Os autores criaram um escore, o qual denominaram QALE (Query Amyloid Late Enhancement), com valores variando de 0 a 18. Valores superiores ou igual a 13 são capazes de prever ATTR em vez de AL, com sensibilidade de 82% e especificidade de 76%.

A sequência de mapa T1, técnica mais recente na RNM, também pode ajudar no diagnóstico e prognóstico de pacientes com AC, além de servir no futuro para monitorar o tratamento de novos agentes terapêuticos nesta doença. Os valores de T1 pré-contraste estão aumentados em pacientes com AC, sendo esta uma opção diagnóstica em pacientes ainda sem realce tardio, ou naqueles que não realizam a sequência de realce tardio por contraindicação à injeção de gadolínio. Além disso, com a injeção de gadolínio, é possível calcular o volume extracelular do miocárdio (ECV), que está expandido na AC pelo depósito

de fibrilas amiloides no interstício, apresentando boa correlação com a biópsia, tendo valor prognóstico comprovado.^{201,202}

6.2.5. Contribuição da Medicina Nuclear

A medicina nuclear (MN) ganhou uma nova relevância na detecção da AC com os estudos que demonstraram que os radiotraçadores com afinidade óssea, como o ácido 3,3-difosfato-1,2-propanodicarboxílico (DPD) e o pirofosfato (ambos marcados com Tecnécio-99m), apresentam sensibilidade bastante importante para detecção da ATTR. A cintilografia com esses traçadores permite a diferenciação dos subtipos de proteína amiloide, de forma não invasiva, baseada nos graus de concentração do traçador na área cardíaca. Essa diferenciação tem implicações prognósticas e terapêuticas.²⁰³ O mais importante estudo sobre o tema até o momento é o de Gilmore et al.²⁰⁴ Eles avaliaram os resultados da cintilografia com radiotraçadores de afinidade óssea em 1.217 pacientes com suspeita de AC encaminhados para avaliação em centros especializados, obtendo valores de sensibilidade de até 99% quando já descartada a forma AL pela análise bioquímica.²⁰⁴ A técnica do exame consiste na injeção do traçador em veia periférica com aquisição de imagens planares do tórax na projeção anterior após uma hora da administração do radiofármaco (Figura 24).

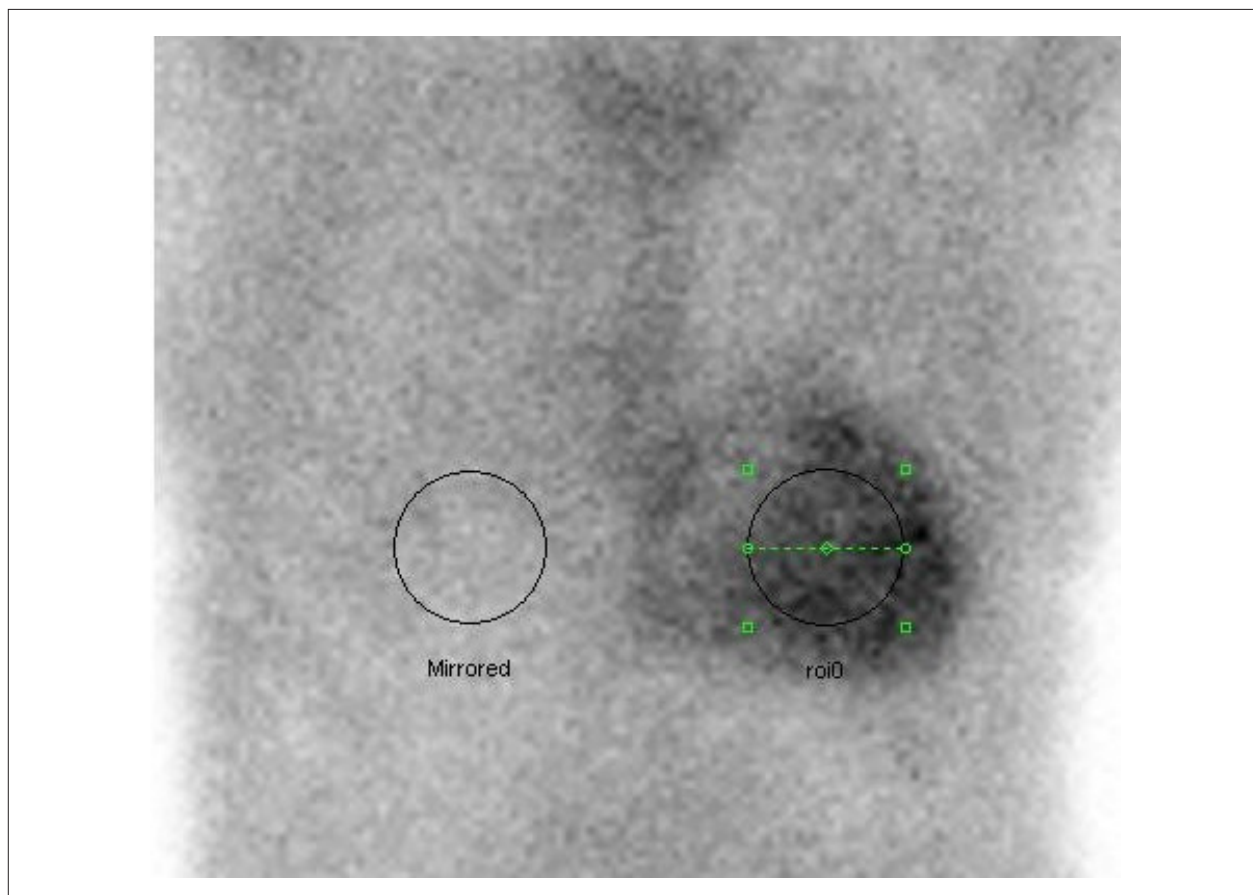


Figura 24 – Imagem na projeção anterior do tórax realizada uma hora após a administração intravenosa do pirofosfato marcado com Tecnécio-99m (^{99m}Tc). Cada um dos círculos representa uma região de interesse (ROI) e permite quantificar a concentração do traçador. A relação das contagens entre hemitórax esquerdo e direito (HTE/HTD) deste caso foi de 1,75, sendo, portanto, positiva para amiloidose cardíaca forma transtirretina (ATTR).

Posicionamento

Essa imagem permite a realização da análise quantitativa na qual duas regiões de interesse (ROI – region of interest) são desenhadas, uma sobre a área cardíaca no hemitórax esquerdo (HTE) e outra no hemitórax direito (HTD), em imagem espelhada. A relação entre as contagens (representando a quantidade do traçador presente em cada área) do HTE e HTD maior que 1,5 tem elevada sensibilidade diagnóstica (95% de sensibilidade e 79% de especificidade).²⁰³ Esta relação do HTE/HTD possui poder diagnóstico, mas também prognóstico, considerando que valores maiores que 1,6 conferem pior prognóstico em seguimento de 5 anos. Após 3 horas são adquiridas imagens do tórax (sendo opcional as imagens de corpo inteiro) nas projeções anterior e posterior, oblíqua e lateral esquerdas. O grau de concentração do traçador na área cardíaca é avaliado em comparação ao gradeado costal, variando de grau 0 a 3: grau 0, ausência de concentração cardíaca; grau 1, concentração cardíaca discreta e menor que ao gradeado costal; grau 2, igual ao gradeado costal; e grau 3, maior que o gradeado costal. Os graus 2 e 3 estão fortemente associados à forma ATTR (> 99% de sensibilidade e 86% de especificidade) no contexto de cadeias leves já excluída (Figura 25). Os graus 0 e 1 podem ainda estar relacionados à forma AL (Figura 26) ou TTRm em fase inicial da doença. A imagem de 3 horas possui maior especificidade diagnóstica para ATTR (sensibilidade de 58% e especificidade de 100%).^{205,206}

As imagens tomográficas, imagens SPECT (do inglês, *Single Photon Emission Tomography*), da região do tórax no tempo de 3 horas têm sido utilizadas com mais frequência por melhorar a capacidade de distinção da presença de atividade na cavidade ventricular esquerda (*blood pool*) e melhorar a avaliação do septo interventricular, sítio passível de biópsia miocárdica nos casos em que essa ainda se faz necessária. Essa imagem adicional também possibilita a comparação quantitativa da concentração miocárdica com o gradeado costal de forma mais precisa. A Figura 27 evidencia acometimento do VD por ATTRm, melhor avaliado às imagens tomográficas. O metileno difosfonado marcado com Tecnécio-99m (MDP-99mTc) é o traçador ósseo de maior disponibilidade no território nacional, mas a sua utilização para fins de avaliação de AC é desencorajada. Estudo comparou os fármacos MPD e DPD marcados com Tecnécio-99m em um grupo de pacientes com amiloidose familiar e a performance diagnóstica deste traçador é considerada subótima, com eventuais falsos negativos.²⁰⁷ A Figura 28 representa uma sequência diagnóstica para casos suspeitos de AC através da MN.

6.3. Síndrome de Takotsubo

A síndrome de Takotsubo (ST) é caracterizada por disfunção ventricular esquerda aguda e reversível com comportamento

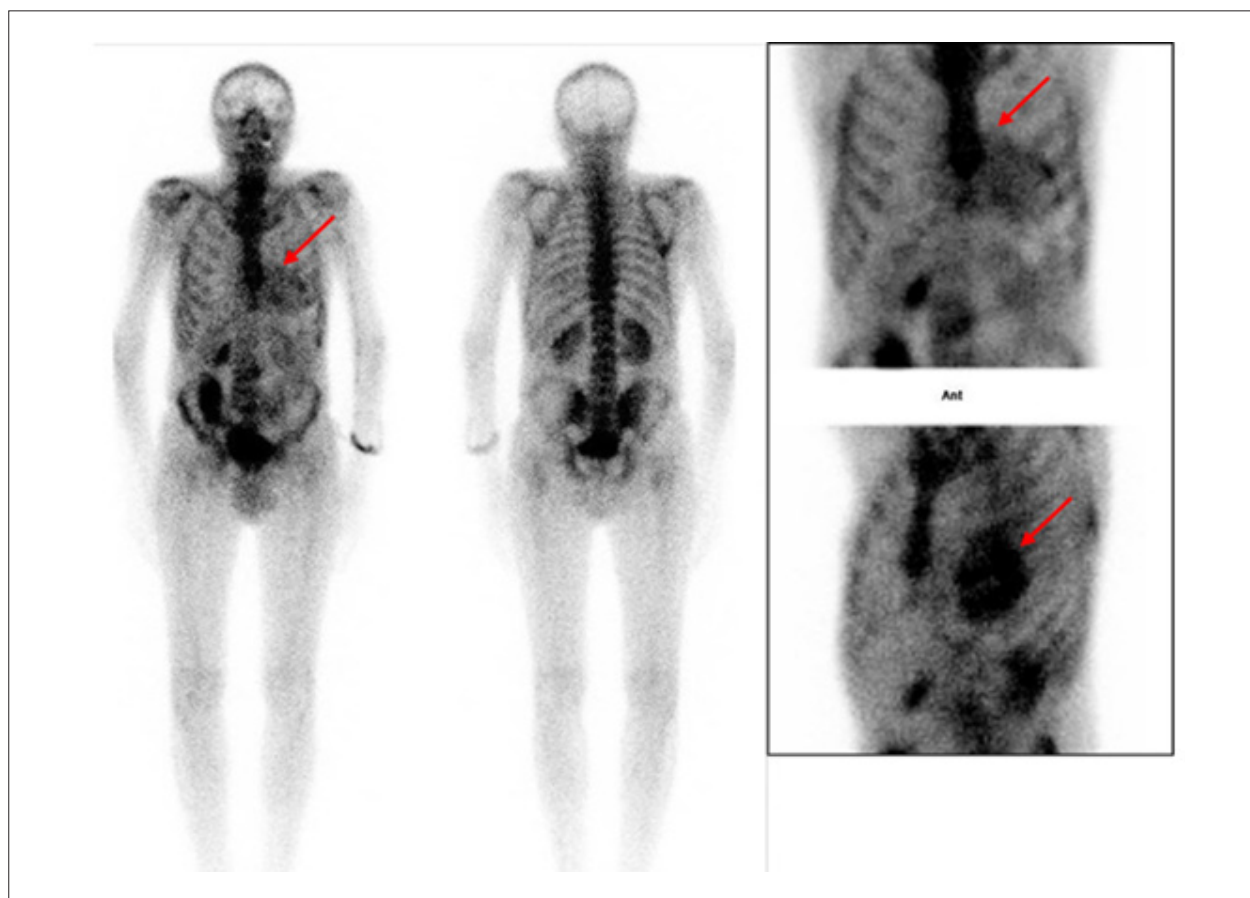


Figura 25 – Cintilografia de corpo inteiro e imagens planares do tórax com pirofosfato^{99m}Tc demonstrando acúmulo anormal do radiofármaco na projeção do coração (setas) em paciente com insuficiência cardíaca avançada com fração de ejeção preservada. As dosagens séricas de cadeias leves foram negativas e uma biópsia de gordura abdominal foi positiva para amiloidose. O diagnóstico definitivo foi de amiloidose cardíaca por transtirretina.

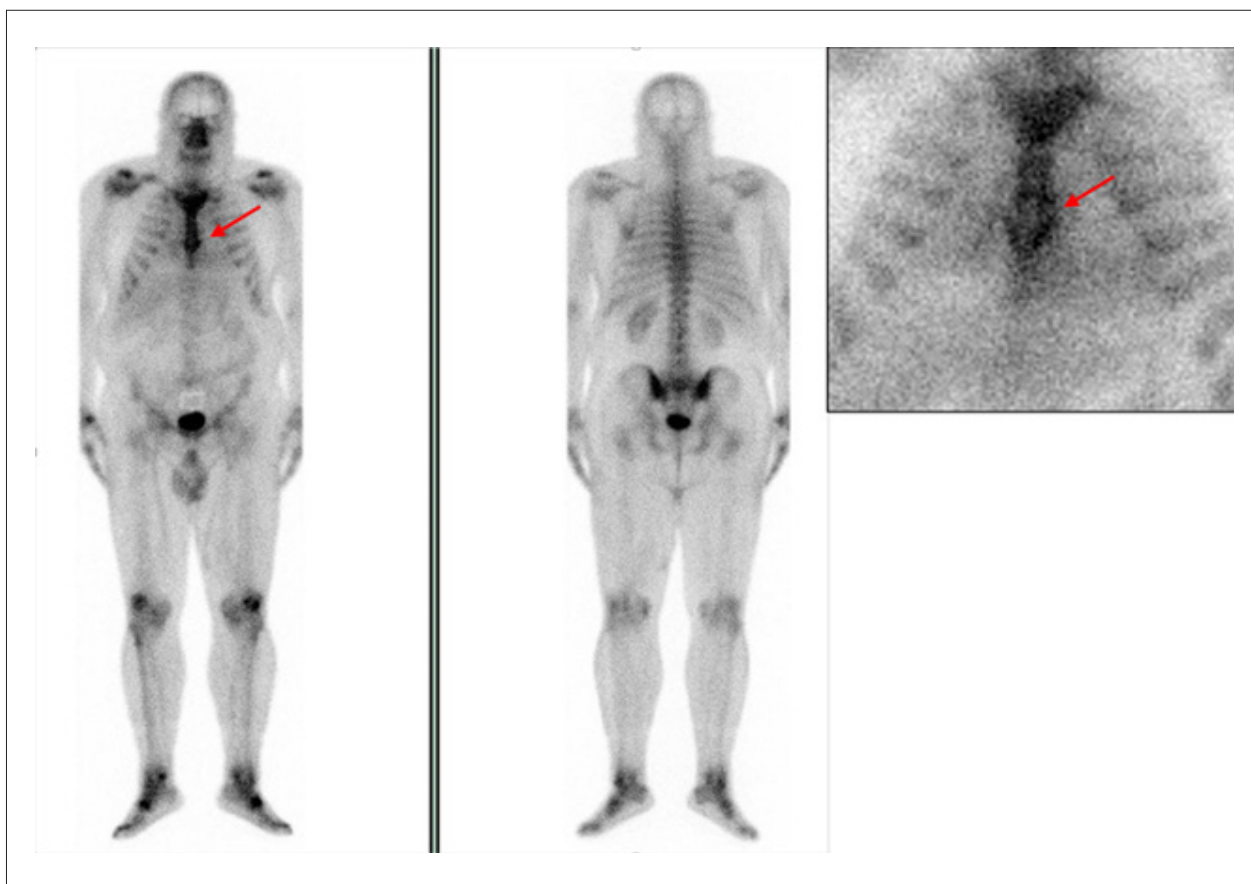


Figura 26 – Cintilografia de corpo inteiro e imagens planares do tórax com pirofosfato ^{99m}Tc demonstrando acúmulo de intensidade leve (grau 1) na projeção do coração (seta) em paciente com posterior confirmação de amiloidose de cadeia leve (AL) por achado de pico monoclonal na eletroforese de proteínas séricas e urinárias, aumento da dosagem sérica da forma livre dos anticorpos (freelight) e aspirado de medula óssea demonstrando infiltração plasmocitária com celularidade inferior a 10%. A confirmação final foi realizada por biópsia de gordura abdominal, que foi positiva para amiloidose.

semelhante à síndrome coronariana aguda, geralmente com início abrupto de dor precordial e dispneia. É uma síndrome cardíaca induzida por estresse sem a evidência de DAC obstrutiva, que geralmente tem recuperação espontânea dentro de dias ou semanas.

Nos últimos anos, tem havido um grande interesse em estudar a relação entre câncer e ST. Isso aconteceu principalmente após alguns estudos publicados mostrarem uma forte associação entre essas duas condições.²⁰⁸

A prevalência de neoplasias parece ser maior em pacientes com ST quando comparada com indivíduos na mesma faixa etária e sexo, tanto no momento do diagnóstico desta doença como no seguimento desses pacientes. Enquanto, na população geral, o diagnóstico de ST gira em torno de 1% a 2%, em indivíduos com malignidade essa condição chega a 10%.²⁰⁹

Na maioria dos casos, a ST envolve segmentos apicais e médios do VE, que se mostram acinéticos ou discinéticos (padrão de “balonismo apical”), em oposição aos segmentos basais, que em geral encontram-se hiper cinéticos. Algumas formas com padrão variante foram descritas como a forma “medio ventricular” e “invertida”. A “medio ventricular” se caracteriza por acinesia dos segmentos medio ventricular,

com hipocinesia ou contração normal dos segmentos apicais e hipercontratibilidade da base. O padrão “invertido” caracteriza-se por duas formas diferentes, a primeira definida pela característica de poupar a região apical, apresentando-se com hipocinesia das paredes remanescentes, e a segunda com hipocinesia limitada aos segmentos basais.

A ecocardiografia com *speckle tracking* permite a avaliação da deformação multidirecional do VE. Nos casos típicos (“balonismo apical”), há um comprometimento da deformação longitudinal apical e média, com um gradiente de deformação base-ápice. Ainda nessa fase, todos os componentes da mecânica de torção do VE envolvendo as fases sistólica e diastólica estão comprometidos. Dada a sua maior sensibilidade na detecção de anormalidades sutis em comparação aos parâmetros mais tradicionais, como FEVE e índice de motilidade de parede, a ecocardiografia com *speckle tracking* pode ajudar no diagnóstico de ST.²¹⁰

A ecocardiografia 3D trouxe a possibilidade de demonstração mais acurada de volumes do VE e FEVE em comparação com a ecocardiografia 2D e angiografia. No entanto, estudos adicionais usando essa tecnologia no curso da ST ainda são necessários para estabelecer o seu papel na prática clínica.

Posicionamento

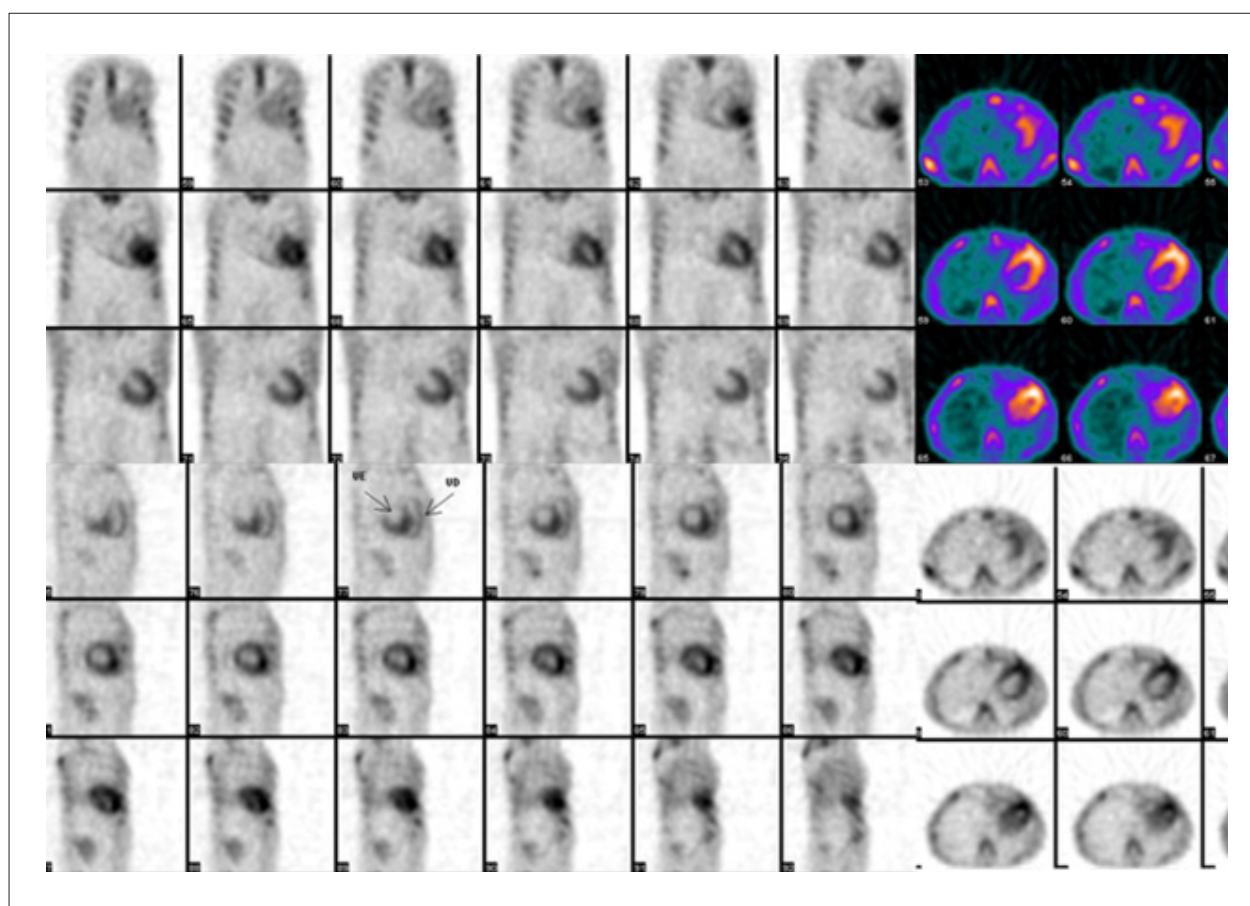


Figura 27 – Imagens tomográficas (SPECT) reconstruídas nos eixos axial, coronal e sagital, identificando concentração do pirofosfato^{99m}Tc no ventrículo esquerdo e acometimento simultâneo do ventrículo direito (setas) em paciente com suspeita de amiloidose cardíaca forma transtirretina (TTR) mutada, confirmada por teste genético.

Os tumores mais prevalentes entre pacientes com ST foram: colorretal, mamário, brônquico e melanoma.²⁰⁸ As neoplasias hematológicas foram menos prevalentes. Em relação aos potenciais fatores desencadeantes, identificou-se uma relação com o tratamento oncológico em 57% dos casos: estresse cirúrgico (33%), QT (17%) e RT (7%); os demais foram estresse emocional (30%) e presença de outra doença aguda (13%).²⁰⁹

Os pacientes com malignidade têm um limiar de tolerância reduzido para estressores e um aumento da sensibilidade dos receptores adrenérgicos cardíacos. Nesse cenário, a adição de estressores físicos (dor secundária ao câncer, procedimentos diagnósticos, cirurgias oncológicas) e estressores emocionais (medo de doença ou morte, mudanças na dinâmica familiar), comuns à doença, contribuem para uma maior predisposição para apresentar a ST. Algumas malignidades, como feocromocitoma e paraganglioma, causam hipercatecolaminemia e podem ser um gatilho da ST.²¹¹

6.4. Miocardiopatia Siderótica (Sobrecarga de Ferro)

A prevalência de anemia nos pacientes com câncer é elevada, estando presente em mais da metade dos pacientes durante o curso da doença, especialmente em pacientes com

neoplasia de origem hematológica. A anemia considerada moderada a grave ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes, sendo de causa multifatorial, podendo ser secundária à mielossupressão relacionada com tratamento, sangramento oculto, deficiência funcional de ferro, deficiência de eritropoetina devido à doença renal e/ou envolvimento medular com tumor.²¹² A principal doença oncológica que leva à sobrecarga de ferro é a síndrome mielodisplásica (SMD), tanto pelo aumento da absorção quanto pelas transfusões regulares. Como consequência, esses pacientes com câncer ou sobreviventes podem sofrer sobrecarga de ferro em órgãos como fígado, coração e adrenal. A sobrecarga de ferro cardíaca usualmente implica pior prognóstico cardiovascular quando comparada à população geral com desfechos presentes em 73,2% versus 54,5% em um período de 3 anos.²¹³

A miocardiopatia por depósito de ferro, em fases iniciais, comumente se apresenta com função ventricular normal. O diagnóstico pelo ecocardiograma é muitas vezes um desafio, mas alguns achados podem sugerir o diagnóstico com história clínica compatível. Disfunção diastólica ventricular pode evoluir para fisiologia restritiva, progredindo até cardiopatia dilatada com FEVE reduzida. É possível a apresentação como constrição pericárdica causado pela deposição de ferro no

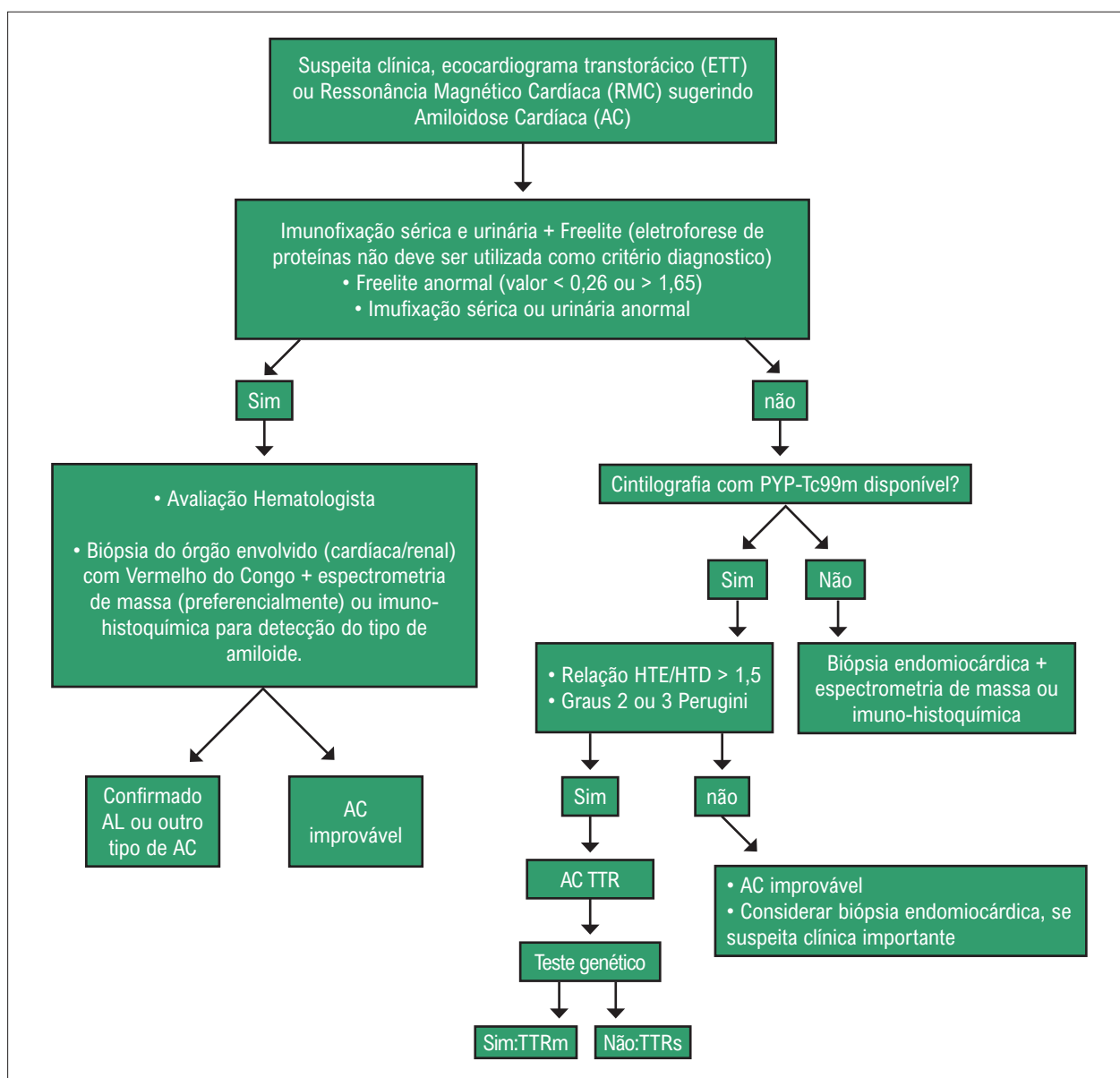


Figura 28 – Sequência diagnóstica proposta através da medicina nuclear para casos suspeitos de amiloidose cardíaca (AC). TTR: transtirretina (TTRm: TTR mutada; TTRs: TTR selvagem); AL: amiloidose cardíaca de cadeia leve; PYP: pirofosfato; DPD: ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; ^{99m}Tc: tecnécio-99m.

pericárdio. A técnica de *speckle tracking* (STE) apresenta ainda papel conflitante nesse cenário, mas a maior sobrecarga cardíaca de ferro pode estar associada a um valor absoluto reduzido de SLG. Não há descrição pela literatura de um padrão de *strain* que seja específico de sobrecarga de ferro no miocárdio. Os resultados dos estudos que tentaram correlacionar *strain* circunferencial e radial com depósito de ferro foram conflitantes. O *speckle tracking* pelo ecocardiograma 3D também não tem papel estabelecido nesses pacientes, mas vem demonstrando resultados favoráveis à detecção de disfunção subclínica precoce.²¹⁴⁻²¹⁶

Embora a ecocardiografia possa ser usada para rastrear a sobrecarga de ferro, esse método não pode prever com precisão o conteúdo de ferro no miocárdio, diferentemente da RMC (Tabela 7).

Devido a essa limitação, as diretrizes atuais de diversas sociedades internacionais e diferentes patologias recomendam o uso de rotina da ressonância magnética para determinação e seguimento do grau de sobrecarga de ferro nos diferentes órgãos. A indicação de ressonância magnética para esses pacientes deverá ser iniciada a partir da detecção de graus elevados de ferritina sérica > 1.000ng/mL ou recebimento de > 10 bolsas transfusionais naqueles pacientes com expectativa de vida superior a 12 meses.^{217,218}

O exame de ressonância deve avaliar simultaneamente fígado e coração, sendo repetido anualmente ou conforme mudanças terapêuticas do quelante de ferro ou da carga transfusional. A quantificação é feita pelo efeito indireto

Posicionamento

Tabela 7 – Classificação da sobrecarga de ferro miocárdica (MIC) e hepática (LIC) pela ressonância magnética

T2* (ms) 1.5T	R2* (Hz) 1.5T	T2* (ms) 3.0T	R2* (Hz) 3.0T	MIC/LIC (mg/g dw)	Classificação
Coração					
> 20	≤ 50	>12,6	≤ 79	≤ 1,16	Normal
10 a 20	50 a 100	5,8 a 12,6	79 a 172	1,16 a 2,71	Sobrecarga leve/moderada
< 10	> 100	< 5,8	> 172	> 2,71	Sobrecarga grave
Fígado					
>15,4	≤ 65	> 8,4	≤ 119	≤ 2,0	Normal
4,5 a 15,4	66 a 224	2,3 a 8,4	120 a 435	2,0 a 7,0	Leve
2,1 a 4,5	225 a 475	1,05 a 2,3	436 a 952	7,0 a 15	Moderada
< 2,1	> 475	< 1,05	> 952	> 15	Grave

que as moléculas de ferro exercem sobre o campo magnético local no tecido estudado. Logo, quanto maior a concentração de ferro tecidual, menor será o sinal do tecido medido (mais escuro) (Figura 29).

Atualmente, o exame de ressonância não tem substituto específico, sendo o único exame capaz de determinar quantitativamente a sobrecarga de ferro em diferentes órgãos ao mesmo tempo de forma não invasiva, sem contraste ou radiação ionizante.

7. Pericardiopatias

7.1. Tumores do Pericárdio

Embora geralmente assintomática, a doença maligna pericárdica pode apresentar sintomas inespecíficos, como dispneia e taquicardia, que costumam estar relacionados com pericardite, constrição pericárdica, invasão miocárdica ou, mais comumente, derrame pericárdico (com ou sem tamponamento). O tamponamento ocorre em pacientes com derrame importante, sem sintomas prévios, em até 1/3 dos casos.²¹⁹

Em cerca de 20% a 50% dos pacientes com câncer e derrame pericárdico, a causa deste é envolvimento neoplásico, podendo em outros 30% ser decorrente do comprometimento linfático secundário à RT ou infecção viral. Em 10% a 25% dos casos, a presença de derrame pericárdico é o primeiro sinal de neoplasia.²²⁰

Os tumores podem ser neoplasia pericárdica primária ou metástase envolvendo o pericárdio (neoplasia pericárdica secundária). A disseminação pode ocorrer via hematogênica, linfática ou invasão direta do pulmão e mediastino. Os tumores que causam mais metástases ao pericárdio são mama, pulmão, carcinoma de células renais, linfomas e melanomas, sendo o padrão histológico mais comum o adenocarcinoma.²²¹

Estudo recente mostrou que a presença de neoplasia hematológica, colorretal, ovariana, renal, pâncreas, mama e bexiga ocultos deve ser suspeitada em pacientes idosos, obesos e/ou tabagistas que apresentem quadro de pericardite aguda e necessidade de internação. O diagnóstico oncológico geralmente foi feito 3 a 12 meses após o episódio de pericardite.²²²

7.1.1. Ecocardiograma em Pacientes com Neoplasia Pericárdica

O derrame pericárdico pode ser avaliado de forma semiquantitativa pelo ETT. O aumento rápido do volume e a presença de contraste espontâneo no mesmo, com ou sem a visualização de massa pericárdica, são sugestivos de neoplasia pericárdica. Esta costuma apresentar aspecto sólido, ecogenicidade aumentada, podendo infiltrar o miocárdio.²²⁰ Como diagnóstico diferencial, a gordura pericárdica tem baixa ecogenicidade e pode ser observada adjacente à parede livre do VD e junção atrioventricular.

Entre os tumores primários, o mesotelioma, originário das células mesoteliais do pericárdio visceral ou parietal, se apresenta com derrame pericárdico, tamponamento ou constrição, sendo que os nódulos no pericárdio podem invadir o miocárdio. Estudo retrospectivo com 64 pacientes com mesotelioma pericárdico maligno primário mostrou que as apresentações ecocardiográficas foram inespecíficas, com derrame pericárdico em 86% dos casos, sendo importantes em 67%, hemorrágicos em 95%, com presença de massas pericárdicas em 36% e espessamento em 17% dos casos. Tamponamento e pericardite constritiva ocorreram em 37% e 27%, respectivamente, sendo que o tamponamento pode estar relacionado com proliferação das células mesoteliais difusas e infiltração miocárdica, reduzindo o relaxamento e a complacência. Reacúmulo de líquido após a pericardiocentese ocorreu em 73% dos casos.²²³

A mensuração da espessura do pericárdio é limitada pelo ecocardiograma. Esta limitação é superada quando as medidas são superiores a 5mm. De forma geral, a medida da espessura pericárdica é melhor realizada por tomografia computadorizada ou RMC, que permitem uma melhor avaliação do implante e da extensão tumoral. Assim, a associação dos métodos de multimodalidade mostra valor incremental. Já a técnica do *speckle tracking* permite a detecção de disfunção miocárdica subclínica por infiltração miocárdica precoce.

Normalmente, o líquido pericárdico só deve ser observado na sístole, mas, com o acúmulo, ele pode ser observado durante todo o ciclo cardíaco. O derrame pericárdico é considerado importante na presença de pelo menos 2cm de líquido pericárdico em volta do coração. No tamponamento

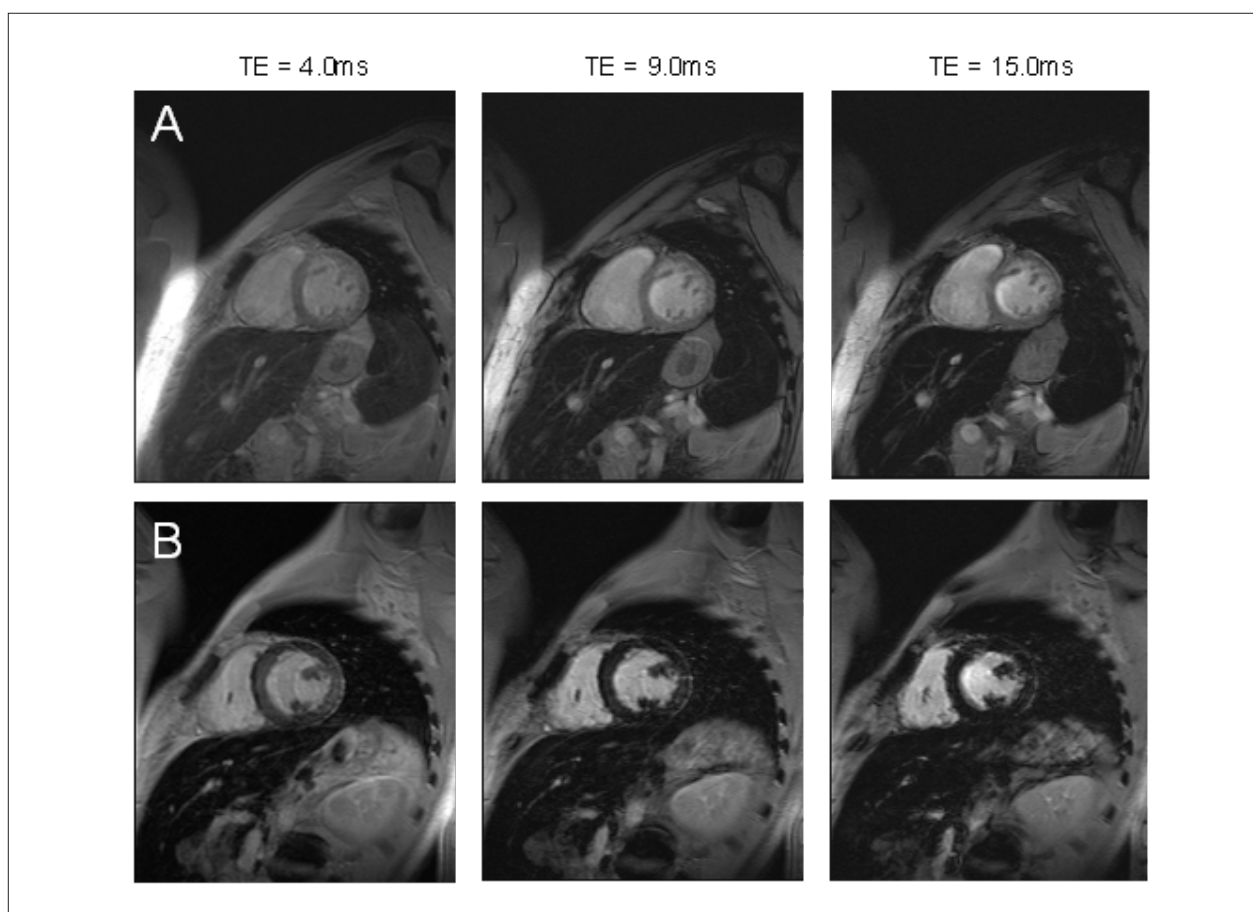


Figura 29 – Exemplo de pacientes oncológicos com níveis normais de ferro miocárdico (A) e sobrecarga de ferro significativa (B). O paciente A tem T2* calculado em 22,8 ms com MIC (Myocardial Iron Concentration) = 0,98 mg/g; o paciente B tem T2* de 11,9ms com MIC de 2,2 mg/g. Observa-se o grau maior de escurecimento miocárdico no paciente B com o aumento dos valores de tempo de eco (TE), determinando visualmente o maior grau de sobrecarga miocárdica. O paciente B iniciou terapia de quelação oral de ferro após a determinação da sobrecarga miocárdica pela ressonância.

cardíaco, há a compressão do coração pelo acúmulo de líquido no espaço pericárdico, o que leva ao aumento da pressão intrapericárdica que excede a intracavitária. Tal acúmulo pode ocorrer rápida ou gradualmente. O consequente colapso das cavidades cardíacas direitas, secundário ao aumento da pressão intrapericárdica, é mais proeminente na expiração, quando o enchimento de AD e VD é reduzido. Entretanto, em presença de HP, o colapso do AD é mais tardio, resistindo até que a pressão intrapericárdica supere as pressões elevadas nas cavidades direitas. Em casos de derrames volumosos, o coração costuma “balançar” dentro do líquido pericárdico a cada batimento cardíaco, podendo apresentar alternância elétrica no registro eletrocardiográfico. Observam-se ainda mudanças respiratórias dos fluxos cardíacos. O aumento das pressões no interior do VD durante a inspiração conduz a um desvio do septo interventricular para a esquerda e consequente aumento do fluxo e volume das câmaras direitas, além da dilatação da veia cava inferior (Figura 30 A-B).

A incisão subxifoide é padrão-ouro para acesso cirúrgico para realização de biópsia ou drenagem pericárdica. Entretanto, rotineiramente, a pericardiocentese é guiada por fluoroscopia ou ecocardiografia, com taxa de complicações

de 4% a 10% dos casos. Durante a pericardiocentese guiada por ecocardiografia, o uso da solução salina agitada é útil para avaliar a posição da agulha antes de inserir o cateter e, depois, para avaliar a posição do cateter.²²⁴ O derrame pericárdico é considerado recorrente se ocorre acúmulo de líquido dentro de 3 meses pós-drenagem.

8. Cardio-Oncologia na População Infantojuvenil

8.1. Considerações Gerais

O número de casos novos de câncer infantojuvenil esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 4.310 casos novos no sexo masculino e de 4.150 para o sexo feminino. Esses valores correspondem a um risco estimado de 137 casos novos por milhão no sexo masculino e de 139 por milhão para o sexo feminino. O câncer infantojuvenil consiste em um conjunto de doenças que apresentam características próprias, em relação à histopatologia e ao comportamento clínico. Os tipos predominantes de cânceres pediátricos (entre 0 a

Posicionamento

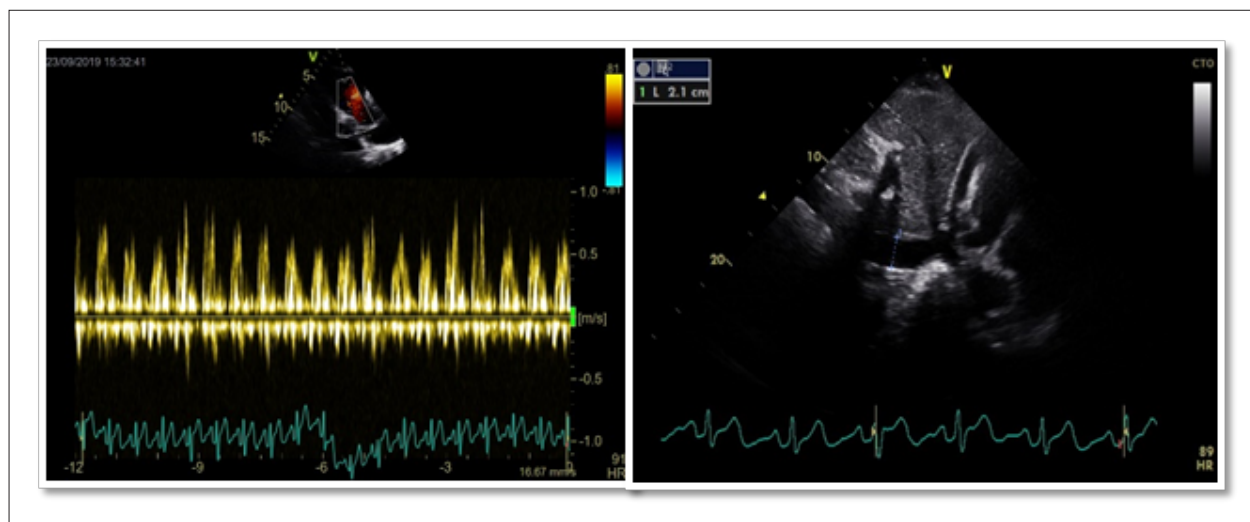


Figura 30 – A. Variação do fluxo tricúspide maior que 40%. B. Veia cava inferior túrgida sem variação de seu calibre com manobras respiratórias (paciente com câncer de mama).

19 anos) são leucemia (28%), sistema nervoso central (26%) e linfomas (8%). Consecutivamente, observam-se tumores do sistema nervoso periférico (neuroblastomas), tumor de Wilms, retinoblastoma, tumores de células germinativas (ovários e testículos), sarcomas de partes moles e osteossarcoma.²²⁵

As perspectivas de cura do câncer infantojuvenil são promissoras, com taxa atual de sobrevida na ordem de 80% em instituições qualificadas e diante do diagnóstico precoce.²²⁶ Apesar do sucesso terapêutico, complicações inerentes aos fármacos quimioterápicos e/ou à RT comprometem vários sistemas orgânicos em curto, médio ou longo prazo. Existem evidências claras de que os sobreviventes de câncer tratados na infância com antraciclina e/ou RT apresentam chances significativamente maiores de desenvolver complicações cardiovasculares ao longo de suas vidas, com estimativa que varia entre 5% e 30%, especialmente diante do protocolo utilizado e determinados fatores de risco. A incidência cumulativa de problemas crônicos graves pode chegar a 40% no intervalo de 30 anos de seguimento dos sobreviventes.²²⁷

O câncer é a segunda causa mais comum de morte entre crianças de 1 a 14 anos nos EUA, perdendo apenas para os acidentes e mortes violentas. No Brasil, o câncer foi responsável por 8% do total de mortes entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos e 12% dos óbitos na faixa de 1 a 14 anos entre 2009 e 2013. Em 2014, 2.724 mortes por câncer infantojuvenil ocorreram no Brasil.²²⁵ Essa realidade demonstra o quanto é importante essa interação entre onco-hematologistas e cardiologistas na segurança do tratamento do câncer infantojuvenil.

As complicações cardiovasculares são as principais causas de morbimortalidade nos sobreviventes de câncer tratados na infância, perdendo apenas para recorrências da própria doença e neoplasias secundárias. Os mecanismos de ação dos diversos quimioterápicos, bem como as lesões físicas determinadas pela RT, comportam-se de modo semelhante entre adultos, crianças e adolescentes. No entanto, a vulnerabilidade dessa

faixa etária mais jovem é, particularmente, maior, por estarem em constante processo de crescimento e desenvolvimento físico. Além disso, os cardiomiócitos apresentam uma limitada capacidade de regeneração, e o metabolismo dos fármacos nessa população comporta-se de modo diferente, quando comparados aos adultos.²²⁸ Desse modo, lesões consideradas de pequena gravidade na época do tratamento podem comprometer evolutivamente a função miocárdica ao longo do tempo e virem a descompensar na idade adulta. O inadequado ganho de massa ventricular esquerda e a queda da função contrátil, bem como a possível evolução para o modo restritivo de cardiomiopatia progressiva no decorrer dos anos, trazem sequelas cardiovasculares muitas vezes irreversíveis em alguns desses pacientes.

Além da disfunção miocárdica ventricular, outras complicações podem decorrer do emprego dos quimioterápicos: lesões do endotélio arterial (relacionadas ao efeito hipertensivo sistêmico e pulmonar), acometimento da circulação coronariana, lesões do endotélio venoso (relacionadas aos efeitos trombóticos), disfunções valvares, arritmias e pericardiopatias.²²⁹

O comprometimento pericárdico pode estar relacionado à própria neoplasia, como também ser consequência da ação de alguns quimioterápicos ou secundários à metástase cardíaca. A pericardite, com ou sem derrame, poderá estar associada ou não à miocardite. A pericardite constritiva é mais associada à cardiotoxicidade induzida pela RT, sendo necessário diferenciá-la da miocardite restritiva. Os exames de imagem cardiovascular são essenciais na elucidação dessas alterações, especialmente em estágios subclínicos.

As antraciclina (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina e mitoxantrone) são agentes quimioterápicos extremamente potentes e amplamente usados na maioria dos protocolos de tratamento de neoplasias na infância. Existe uma forte relação entre a dose cumulativa de antraciclina e o risco de insuficiência cardíaca, podendo

haver, em alguns casos, um longo período de latência entre a exposição ao quimioterápico e o aparecimento de sintomas cardiovasculares.²²⁷ A lesão miocárdica é progressiva e geralmente irreversível, culminando com disfunção cardíaca grave. A ação cardiotoxica das antraciclina ocorre através de vários mecanismos, sendo os mais evidentes a formação de radicais livres citoplasmáticos, resultando em estresse oxidativo nos miócitos, e à ação direta no núcleo, em que as antraciclina agem sobre a topoisomerase-2 (Top2), impedindo a replicação do DNA que induz à morte celular. Apesar de a fração Top2 α , foco do tratamento antineoplásico, estar expressa nas células tumorais, a fração Top2 β se expressa nos cardiomiócitos, permitindo ação tóxica semelhante.²³⁰ Os protocolos de tratamento onco-hematológicos atuais seguem uma tendência ao emprego de doses menores de antracíclicos. No entanto, mesmo com doses consideradas baixas, alguns pacientes pediátricos apresentam reações cardiotoxicas durante a evolução do tratamento e/ou no seguimento tardio, de forma que alguns autores consideram não haver dose segura.²³¹ A suscetibilidade individual ainda não está completamente elucidada, mas há hipóteses de que algumas características genéticas aumentem a vulnerabilidade e a precocidade da disfunção miocárdica. Algumas ações preventivas são recomendadas, especialmente nos pacientes estratificados como de alto risco de desenvolver complicações cardiovasculares. Estratégia primária, específica contra os efeitos cardiotoxicos das antraciclina, é dada através da infusão do dexrazoxano, ou pela opção da doxorubicinalipossomal (pouco utilizada entre pacientes jovens). Estratégia secundária, representada pela administração de fármacos com efeitos hemodinâmicos como os betabloqueadores, em especial, o carvedilol, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), e espirolactona, tem sido considerada como coadjuvante no cenário da prevenção ou no tratamento de lesões estabelecidas, cujos estudos prospectivos em crianças ainda estão em andamento.²²⁸

Outras substâncias potencialmente cardiotoxicas são usadas para o tratamento de neoplasias em crianças e adolescentes, muitas vezes em associação com antraciclina. A cardiotoxicidade não é rara com o uso de agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, a cisplatina e a ifosfamida, sendo as apresentações mais frequentes a miocardite, as arritmias e a insuficiência cardíaca. A complicação cardiovascular mais comum dos antimetabólitos, como o 5-fluorouracil, é a isquemia miocárdica, relatada principalmente em adultos. Agentes biológicos como os inibidores da tirosina-quinase podem causar prolongamento do intervalo QT, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e IAM. O etoposido é uma podofilotoxina sintética aprovada para o tratamento de algumas neoplasias como sarcoma de Ewing e linfomas. As complicações cardiovasculares são raras, porém dor torácica, angina e IAM têm sido relatados em adultos recebendo etoposido em associação com bleomicina, cisplatina e ifosfamida. Agentes biológicos como as interleucinas e o interferon podem causar hipotensão ou arritmias. Os alcaloides da vinca, como a vincristina e a vimblastina, têm como principal efeito cardiovascular a isquemia miocárdica por vasospasmo coronariano. A imunoterapia também vem ocupando lugar no tratamento do câncer infantojuvenil, com

potencial para desencadear miocardite, apesar de rara (< 1%) e pericardite.^{232,233}

A RT é um método terapêutico frequentemente utilizado no tratamento oncológico pediátrico (cerca de 40% dos protocolos). As complicações cardíacas decorrentes da RT devem-se à inflamação e à fibrose das estruturas cardíacas, podendo envolver pericárdio, miocárdio, valvas cardíacas e artérias coronárias. O pericárdio é a estrutura acometida com maior frequência. As lesões podem permanecer assintomáticas por 5 a 15 anos, mas geralmente são progressivas. A gravidade das lesões é proporcional à dose, volume irradiado e à associação com os quimioterápicos, o que confere maior risco. Os avanços nas técnicas de RT, nas duas últimas décadas, permitiram uma redução no volume e nas doses de radiação na área cardíaca. Com o surgimento de técnicas de planejamento 3D, o delineamento das estruturas adjacentes, o ajuste de doses e a modificação de campos permitiram a redução significativa da dose sobre órgãos de risco, como o coração.^{227,234}

8.2. Principais Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Cardiotoxicidade entre Crianças e Adolescentes

Dose cumulativa: mesmo doses relativamente baixas de antraciclina têm sido relatadas como desencadeantes de cardiotoxicidade. O conceito de dose segura de antraciclina tem sido desconsiderado por alguns autores, como observado em estudo que mostrou um aumento de 30% de anormalidades ecocardiográficas subclínicas 13 anos após o tratamento de leucemia, mesmo com doses cumulativas de antraciclina entre 180 e 240mg/m².^{234, 235}

Associação entre agentes quimioterápicos: a administração concomitante de mais de um agente quimioterápico sabidamente cardiotoxico não só facilita, como potencializa os efeitos cardiovasculares adversos.

Idade ao tratamento: crianças tratadas antes dos 5 anos de idade apresentam maiores chances de complicações cardiovasculares em curto ou em longo prazo, especialmente devido à limitação funcional miocárdica progressiva diante da demanda do crescimento físico.

Sexo: meninas apresentam duas vezes maior incidência de cardiotoxicidade que meninos, provavelmente devido ao maior percentual de gordura corporal que permite maior tempo de exposição e concentração corporal das antraciclina.

Velocidade de infusão: alguns estudos, em adultos, sugeriram uma redução na prevalência de cardiotoxicidade através da infusão contínua de antracíclicos, quando comparada com a administração em *bolus*. Este modo de infusão, porém, não foi cardioprotetor alongo prazo na população pediátrica.²³¹

Radioterapia mediastinal e neuroeixo: doses radioterápicas $\geq$ 30 Gy ou a combinação de antraciclina com RT, mesmo em baixas doses, também representam um agravante ao risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares. A baixa idade quando da exposição à radiação também é fator importante. Esses pacientes podem evoluir com complicações valvares, pericárdicas, miocardiopatia restritiva, coronariopatias e arritmias que podem induzir à morte súbita.^{227,234}

Posicionamento

Radioterapia do sistema nervoso central: a longo prazo, crianças que receberam irradiação cranial apresentaram maior perda de massa ventricular, fato atribuído ao comprometimento da hipófise com consequente deficiência secundária da produção de IGF-1, precursor do hormônio do crescimento (GH).²³⁶

Comorbidades: a presença de duas ou mais comorbidades incrementam o risco cardiovascular nos adultos sobreviventes ao tratamento do câncer na idade pediátrica. O desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, DM, dislipidemia e DAC, especialmente em associação à obesidade e ao tabagismo, incrementa a precocidade do surgimento das complicações quando comparado aos seus irmãos. A presença de disfunção hepática, disfunção renal e distúrbios eletrolíticos compromete o *clearance* do fármaco, lentifica sua eliminação e aumenta o tempo de exposição ao medicamento.

Variantes genéticas: a predisposição individual à cardiotoxicidade tem sido reportada em diversos estudos. Algumas variantes genéticas, como a RARG e UGT1A6, aumentam a *Top2* ou lentificam o metabolismo dos fármacos. A incidência de disfunção miocárdica aumenta nove vezes em pacientes portadores da mutação do gene C282Y para hemocromatose hereditária. Portadores de trissomia 21 trazem consigo maiores chances de desenvolver leucemia mieloide aguda e são mais sensíveis aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos. Cardiomiopatias familiares (hipertróficas, arritmogênicas) e portadores de cardiopatias congênitas podem apresentar miocárdios mais vulneráveis.^{237,238}

8.3. Monitoramento Cardiológico durante o Tratamento

A metodologia aplicada aos exames de imagem cardiovascular, definições e parâmetros utilizados na avaliação de pacientes infantojuvenis ou sobreviventes ao tratamento do câncer na idade pediátrica são os mesmos aplicados à população adulta.

A ecocardiografia é o principal método indicado para o monitoramento desses pacientes, pois permite a análise dos principais parâmetros de função diastólica e sistólica de ambos os ventrículos, estado anatômico e funcional das estruturas valvares e do pericárdio, além da investigação de massas, trombos e vegetações. A função miocárdica ventricular é quantificada através de diversos parâmetros e metodologias. Os mais preconizados são a FEVE através do método de Simpson biplanar e a análise dos índices de deformação miocárdica (*strain*), pela técnica de *speckle tracking*. As medidas de deformação miocárdica podem ser obtidas por ecocardiografia 2D e 3D analisadas nos modos longitudinal, radial ou circunferencial, uma vez que não dependem do ângulo de incidência do ultrassom. Esse método tem sido alvo de vários estudos que procuram detectar precocemente alterações subclínicas que podem ser preditoras de cardiotoxicidade na população infantojuvenil.²³⁹ O modo longitudinal tem sido o de melhor reprodutibilidade utilizado na grande maioria dos estudos. Apesar de suas vantagens (disponibilidade, acessibilidade e baixo custo), a ecocardiografia apresenta algumas limitações, em especial a variabilidade inter-observador e o comprometimento da qualidade das imagens obtidas diante de janelas acústicas

inadequadas. Outra limitação está relacionada com fração de ejeção, comprovadamente de baixa sensibilidade no contexto da detecção precoce de alterações funcionais miocárdicas. Em contrapartida, a análise da deformação miocárdica através da técnica de *speckletracking* permite identificar lesões subclínicas que precedem a queda da FEVE.^{239,240}

A RMC é outro importante método diagnóstico no contexto cardio-oncológico infantojuvenil. Além de ser opadrão-ouro na quantificação da FEVE, permite também a detecção de edema intersticial precoce e fibrose miocárdica através de métodos contemporâneos associados à utilização de contraste (gadolínio) pelo mapeamento em T1 e identificação de realce tardio. Além disso, tem importante papel na caracterização de massas intra e extracardíacas. Entretanto, devido às suas características intrínsecas, tem limitações quanto ao seu uso como rotina.

A aplicabilidade da MN na área pediátrica exige, além do conhecimento técnico, a necessária avaliação conjunta com a equipe pediátrica sobre o risco *versus* benefício da exposição do paciente infantojuvenil às doses de radiação (embora baixas, com base nos princípios de segurança de radiação).²⁴¹ A ventriculografia radioisotópica (VR), técnica não invasiva que utiliza as hemácias marcadas com ^{99m}Tc como radiofármaco, permite a análise de vários parâmetros da função ventricular (curva de atividade vs. tempo, análise de fase e amplitude), possibilitando uma refinada avaliação das regiões de melhor desempenho contrátil (amplitude) e o momento temporal em que esta contração ocorreu (análise de fase), detectando a presença de assincronismo contrátil entre os ventrículos direito e esquerdo e intraventricular esquerdo. No entanto, em relação à função diastólica, as informações fornecidas são limitadas. É discutível o momento ideal da realização da VR durante o tratamento oncológico a fim de minimizar as variáveis que possam confundir a investigação. Segue-se a realização da mesma pelo menos 3 semanas após a terapia com antraciclina, quando os pacientes estão afebris e com hemoglobina superior a 9 g/dL.²⁴² Com relação aos outros métodos nucleares empregados na detecção de cardiotoxicidade como a captação miocárdica de mIBG¹²³I e PET-CT, ainda não há dados robustos para indicação na população pediátrica.

O diagnóstico de cardiotoxicidade através dos métodos de imagem cardiovascular é feito com base nas alterações detectadas em relação ao exame basal. Desse modo, recomenda-se realizar a avaliação funcional antes do início do tratamento antineoplásico e durante a evolução, como análise comparativa, procurando sempre utilizar os mesmos equipamentos, os mesmos métodos e as mesmas variáveis utilizadas nas avaliações anteriores.

A Tabela 8 mostra as recomendações internacionais de monitoramento ecocardiográfico de pacientes durante e após o tratamento com antraciclina (principais representantes da cardiotoxicidade na faixa etária infantojuvenil).

É necessário levar em consideração o estado hemodinâmico do paciente no momento da avaliação. Sempre que possível, considerar o estado mais estável possível. A fragilidade do paciente pediátrico diante de determinadas situações, como alterações da volemia (desidratação, hiper-hidratação),

Tabela 8 – Monitoramento ecocardiográfico de pacientes tratados com antraciclinas na infância

DC (mg/m ²)	Durante o tratamento		Após o tratamento	
	Sem FRP	01 ou + FRP	Sem FRP	01 ou + FRP
Inicial	Sim	Sim	NA	NA
< 200	- Critério clínico	- Cada 2/3 ciclos	- 1 mês pós-TT - Avaliar em 1, 2 e 5 anos - Individualizar SN	- 1 mês pós-TT - Avaliar em 1, 2 e 5 anos
200 a 300	- Critério clínico	- Cada 2/3 ciclos	- 1, 6 e 12 meses pós-TT - Depois: a cada 2 anos (assintomático)	- 1, 6 e 12 meses pós-TT - Depois: anual - Individualizar
300 a 450	- Critério clínico - Individualizar SN	- Cada 2 ciclos	- 1, 6 e 12 meses pós-TT - Depois: anual - Individualizar	- 01 mês pós-TT - Depois: 6/6 meses - Individualizar SN
> 450	- Metade do TT - Individualizar SN	- Cada 2 ciclos - Individualizar SN	- 1 mês pós-TT - Depois: 6/6 meses - Individualizar SN	

DC: dose cumulativa; FRP: fatores de risco preexistentes; TT: tratamento; SN: se necessário; NA: não se aplica.

anemia, febre, hipotermia, choque, sepse, frequência cardíaca e alterações do ritmo, pode influenciar, pontualmente, na interpretação dos resultados. Essas condições afetam a pré e pós-carga e são suficientes para promover uma variação de 5% a 10% no volume sistólico por ciclo cardíaco, com influência na fração de ejeção. As alterações da contratilidade global e segmentar, durante a QT, podem estar relacionadas à cardiomiopatia secundária induzida por estresse transitório (idiopática, sepse, lesão neurológica, liberação de catecolaminas).²⁴³ As alterações funcionais diante de intercorrências clínicas poderão ser transitórias ou definitivas. Recomenda-se a reavaliação logo após a compensação do quadro.

A definição de cardiotoxicidade subclínica continua sendo um desafio também para a população infantojuvenil. Alguns estudos relatam alterações segmentares mesmo antes da queda do *strain* global longitudinal, o que tem levantado a atenção quanto à maior acurácia desse método na detecção precoce de disfunção miocárdica. As atuais recomendações internacionais consideram a queda percentual de 15% do *strain* global longitudinal, comparados com os valores iniciais (basais), como indicativa de disfunção subclínica, desde que em condições hemodinâmicas comparativamente semelhantes.²³⁹

8.4. Seguimento a Longo Prazo dos Sobreviventes

O risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares e a gravidade das lesões aumentam com o passar do tempo. Estudos demonstraram que, entre sobreviventes de câncer tratados na infância e acompanhados por 30 anos, 8% apresentaram insuficiência cardíaca. A detecção precoce da cardiotoxicidade induzida pelos tratamentos antineoplásicos parece ter um efeito significativo no controle da evolução e nos efeitos hemodinâmicos decorrentes da lesão miocárdica. A identificação do melhor método para a detecção precoce da cardiotoxicidade nesses pacientes é de extrema importância. A ecocardiografia e a RMC são os métodos

mais recomendados pelas principais diretrizes e estudos internacionais.^{28,227,239}

Apesar da escassez de estudos controlados e randomizados na população infantojuvenil, a detecção precoce das lesões desde o estágio subclínico é de fundamental importância para impedir a sua progressão, prevenindo ou revertendo o remodelamento patológico do VE.²²⁸

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) propõe cinco questões clínicas que podem orientar no planejamento e monitoramento das complicações cardiovasculares dos sobreviventes:⁶

1. Quais pacientes têm risco aumentado de evoluir com disfunção cardíaca?
2. Quais as estratégias preventivas para minimizar o risco ANTES do início do tratamento?
3. Quais as estratégias preventivas para minimizar os riscos DURANTE o tratamento com fármacos potencialmente cardiotoxícos?
4. Quais os métodos de escolha para monitorar os pacientes de risco DURANTE o tratamento?
5. Quais os métodos de escolha para monitorar os pacientes de risco APÓS o tratamento?

O planejamento de seguimento tardio com basena estratificação dos riscos permite a escolha do melhor método de monitoramento da função miocárdica (biomarcadores e exames de imagem), visando à detecção precoce de disfunção subclínica, com consequente utilização de fármacos que possam prevenir ou reverter o remodelamento do coração.

Com relação ao seguimento tardio após a RT – um dos pilares do tratamento oncológico pediátrico, onde cerca de 40% das crianças, adolescentes e adultos jovens são submetidos em alguma etapa do tratamento da doença – a incidência e a gravidade são diretamente proporcionais à dose e ao volume irradiado e inversamente proporcionais à idade. A ocorrência também aumenta com o tempo decorrido da RT e uso associado de agentes cardiotoxícos, em

Posicionamento

particular as antraciclina, além de eventual doença cardíaca prévia.^{34,234} A radiação leva à fibrose miocárdica intersticial difusa, especialmente da parede anterior do VE, relacionada à área irradiada, cuja manifestação clínica será expressa como cardiomiopatia restritiva. Diante da dificuldade de avaliação da função diastólica em crianças, os valores encontrados devem ser comparados com os valores basais do próprio paciente. O dano endotelial favorece o desenvolvimento precoce de placas ateroscleróticas complicadas por hemorragia e inflamação com riscos de ruptura e trombose. O pericárdio é o principal alvo de lesão usualmente iniciada por pericardite fibrinosa e derrame pericárdico, seguidos por espessamento fibroso preferencialmente no pericárdio parietal e VD, podendo estender-se ao mediastino. O comprometimento valvar é menos frequente e, ao contrário do que ocorre no pericárdio, atinge mais o lado esquerdo do coração. As cúspides tornam-se espessadas, podem calcificar e levar à insuficiência e estenose, principalmente das valvas mitral e aórtica, poupando as pontas das cúspides e a região das comissuras valvares.²⁴⁴

Os sobreviventes ao tratamento do câncer na fase infantojuvenil são mais vulneráveis ao desenvolvimento de DAC prematura, inclusive subclínica, com risco de infarto do miocárdio 2 a 8 vezes maior que a população geral. Como os eventos coronarianos são raros em pacientes mais jovens, mesmo naqueles em risco aumentado, o ecocardiograma com estresse farmacológico e exames de imagem nuclear para avaliação da perfusão e viabilidade miocárdicas estão recomendados.²⁴⁵

Os controles tardios em indivíduos sem disfunção ventricular devem ser realizados de rotina após 6 meses a 1 ano e, depois, periodicamente, uma vez que a incidência de insuficiência cardíaca relacionada ao uso de antraciclina, assim como após RT, aumenta com o acompanhamento tardio, podendo surgir depois de 15 anos ou mais. Embora a frequência ideal para avaliação da estrutura e função do VE em sobreviventes expostos à radiação cardíaca não esteja ainda bem estabelecida entre os consensos, quanto maior o número de fatores de risco, mais frequentes essas avaliações deverão ser realizadas.²⁴⁶

8.5. Gravidez nas Sobreviventes do Câncer Infantojuvenil

Com os avanços no tratamento oncológico e o notável número de sobreviventes do câncer infantojuvenil, um grande

número de mulheres atinge a idade fértil e muitas optarão por engravidar. Algumas são portadoras de lesões subclínicas não diagnosticadas e outras se encontram na vigência de tratamento para insuficiência cardíaca ou outras complicações tardias do tratamento antineoplásico. A gravidez está associada a mudanças substanciais no sistema cardiovascular, uma vez que existe um aumento da demanda metabólica no coração da gestante. Aumentos marcantes no volume sanguíneo circulante contribuem para um incremento de 30% a 40% no débito cardíaco em um período relativamente precoce da gestação (20 a 24 semanas), alterações que influenciam na interpretação do status cardiovascular. Como consequência, há taquicardia e anemia relativa, além de fenômenos de hipercoagulabilidade. O risco de desenvolvimento de eventos cardíacos durante a gravidez de mulheres previamente expostas a antraciclina e/ou RT torácica na infância não é claramente conhecido, com poucos dados disponíveis na literatura.^{247,248}

Regurgitações multivalvulares fisiológicas, especialmente nas câmaras direitas, por aumento volumétrico das câmaras cardíacas, dilatação dos anéis valvares, bem como derrame pericárdico discreto, são frequentes no final da gestação e no período pós-parto, e parecem ser causados por hipervolemia decorrente desse período.

A Tabela 9 relaciona as alterações cardiovasculares fisiológicas maternas de acordo com o trimestre da gestação.

8.5.1. Desfechos Cardíacos em Gestantes Sobreviventes do Câncer Infantojuvenil

Alguns estudos clínicos avaliaram desfechos cardíacos durante a gravidez em mulheres previamente expostas à terapia oncológica cardiotoxica.

Van Dalen et al.²⁴⁷ avaliaram, retrospectivamente, 53 mulheres sobreviventes ao câncer infantojuvenil que tiveram um ou mais filhos. Dados da função sistólica ventricular esquerda e outros parâmetros ecocardiográficos não estavam disponíveis para análise. O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi definido com base em sinais e sintomas. Nenhuma paciente desenvolveu insuficiência cardíaca durante a gravidez ou nos 5 meses após o parto.²⁴⁷

Hines et al.²⁴⁸ aplicaram um questionário a 847 mulheres sobreviventes ao câncer infantojuvenil que tiveram pelo menos uma gravidez completa. Os autores constataram que a

Tabela 9 – Mudanças ecocardiográficas fisiológicas durante a gravidez

1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre	Pós-parto
↓ RVS	↓ RVS	↓ RVS SLG	↓ FC DDVE Massa VE DC
↑ FC DDVE Massa VE DC	↑ FC DDVE Massa VE DC	↑ FC DDVE Massa VE DC	↑ RVS SLG

RVS: resistência vascular sistêmica; FC: frequência cardíaca; DDVE: diâmetro diastólico do VE; VE: ventrículo esquerdo; SLG: strain longitudinal global; DC: débito cardíaco; ↑ = aumenta; ↓ = diminui.

maioria das mulheres sobreviventes ao câncer infantojuvenil não apresentou complicações cardíacas durante ou após o parto; no entanto, gestantes com histórico de terapias cardiotoxícas devem ser seguidas cuidadosamente durante a gravidez, principalmente aquelas com histórico de exposições à antraciclina e que foram diagnosticadas com cardiomiopatia subclínica ou sintomática anterior ou atual.²⁴⁸

Em outro estudo, 37 mulheres que receberam doxorubicina como parte de um protocolo de QT para um distúrbio neoplásico na infância foram acompanhadas no mesmo centro durante as gravidezes (72 gestações) e após o parto. Os autores concluíram que o resultado da gravidez em mulheres que receberam doxorubicina por malignidade na infância é geralmente favorável. No entanto, aquelas com disfunção ventricular esquerda antes da gestação devem ser consideradas com risco aumentado para pior resultado na gravidez e deterioração adicional da função miocárdica.²⁴⁹

Thompson et al.²⁵⁰ avaliaram uma coorte de 58 mulheres que foram tratadas com antraciclina e/ou radiação torácica antes dos 20 anos de idade, no MD Anderson Cancer Center. A incidência de eventos cardíacos adversos (definidos como FEVE < 50% em pelo menos dois ecocardiogramas ou DAC) foi significativamente maior nas mulheres que tiveram pelo menos uma gravidez (29%) em comparação com um grupo controle de nulíparas pareadas por dose de antraciclina e período de acompanhamento (15%), $p < 0,05$. Dentre as 58 mulheres grávidas, nove foram diagnosticadas com doença cardiovascular durante a gravidez e cinco foram diagnosticadas posteriormente à gravidez. Nessa pequena coorte, o intervalo entre a exposição às antraciclina até a primeira gravidez, bem como a dose total de antraciclina, esteve associado a um risco aumentado de eventos cardíacos adversos. Além disso, a própria gravidez estava associada a um aumento de 2,4 vezes no risco de desenvolvimento de eventos cardíacos adversos (IC 95%: 1,02-5,41, $p = 0,045$).²⁵⁰

8.5.2. Recomendação de Monitoramento Cardiovascular em Sobreviventes do Câncer Infantojuvenil com Desejo de Gestar

Estudos em populações não oncológicas com cardiomiopatias preexistentes relataram um alto risco de descompensação cardíaca devido às mudanças na fisiologia cardíaca durante a gravidez. A gravidez não está recomendada em portadoras de cardiomiopatias com FEVE < 40%.²⁵¹

Em sobreviventes do câncer infantojuvenil, existem evidências limitadas sobre monitoramento cardíaco na gravidez. Diretrizes internacionais recomendam uma avaliação cardiovascular antes da gravidez e no primeiro trimestre para todas as mulheres que foram tratadas durante a infância com antraciclina e/ou RT torácica. *Children's Oncology Group* recomenda a realização de um ecocardiograma antes e periodicamente durante a gravidez (especialmente durante o terceiro trimestre), além do monitoramento cardíaco durante o trabalho de parto e parto em pacientes que receberam doses de antraciclina > 300 mg/m², doses de radiação torácica >

30 Gy, e que receberam ambos tratamentos oncológicos, antraciclina e RT torácica.^{246,251}

Recomenda-se então:

- Avaliação da função cardíaca pelo ecocardiograma antes da gravidez e, periodicamente, a cada trimestre, em mulheres que foram tratadas com antraciclina (principalmente em doses > 300mg/m²) e/ou RT torácica (especialmente em doses > 30 Gy) com FEVE prévia $\geq 50\%$;
- Avaliação da função cardíaca pelo ecocardiograma antes da gravidez e no último trimestre de gestação, ou quando indicação clínica, em mulheres que foram tratadas com antraciclina (doses < 300mg/m²) e/ou RT torácica (doses < 30 Gy) com FEVE prévia $\geq 50\%$;
- Avaliação da função cardíaca pelo ecocardiograma antes da gravidez e, periodicamente, a cada trimestre, ou quando indicação clínica, além de monitoramento cardíaco durante o trabalho de parto e parto em mulheres com FEVE entre 40 e 50%. Considerar a repetição do ecocardiograma um mês após o parto;
- Gravidez não é recomendável em pacientes com FEVE < 40%.

8.6. Situações Predisponentes a Eventos Trombóticos Relacionados ao Tratamento de Câncer Infantojuvenil

8.6.1. Trombo Intracardíaco

Grande parte do tratamento quimioterápico dos pacientes com câncer infantojuvenil é realizada por via endovenosa através de cateteres de longa permanência, aumentando o risco para formação de trombos ou vegetações. Além disso, as propriedades pró-coagulantes das células tumorais facilitam a invasão tumoral e as metástases.²⁵²

Na população pediátrica, a incidência média de eventos trombóticos (ET) associados ao câncer é de 8%, com maior frequência nas leucemias linfoblásticas agudas (LLA), seguida por sarcomas, linfomas, leucemia mieloide aguda (LMA), tumor de Wilms, neuroblastomas e tumor de sistema nervoso central. Entre as leucemias, a ocorrência pode atingir 36,7%; linfomas (devido à compressão extrínseca de massa no mediastino), tumores sólidos e tumores do sistema nervoso central, até 16%; dentre os sarcomas, o de Ewing é o que mais apresenta riscos para ET, seguido por rabdomiossarcoma e osteossarcoma.²⁵³

Várias condições clínicas são relacionadas à etiologia dos ET em crianças e adolescentes: cirurgias recentes, doença cardíaca congênita, imobilização, trauma, síndrome nefrótica, uso de contraceptivos orais, trombofilia congênita e presença de cateter venoso central (CVC), que é o fator predisponente isolado mais importante.²⁵² A L-asparaginase, utilizada em protocolos de leucemia linfoblástica aguda (LLA), pode suprimir anticoagulantes naturais, particularmente antitrombina e plasminogênio. Uso de corticosteroide pode levar à ativação do complexo FVIII-von Willebrande à ativação do inibidor plasminogênio (PAI-1). A combinação de L-asparaginase e corticosteroide é um fator de alto risco para o desenvolvimento de ET, principalmente na fase de indução, em que ocorre uma redução da capacidade de inibir a trombina.²⁵³

Posicionamento

O tromboembolismo pulmonar é bem menos relatado entre crianças e adolescentes, quando comparados aos adultos. Em estudo canadense, foi demonstrada a incidência de 0,86 por 10.000 admissões hospitalares; porém, há escassez de registros de seguimento longo prazo.²⁵⁴

As características genéticas do hospedeiro também influenciam na maior vulnerabilidade aos ET. A deficiência de anticoagulantes naturais como antitrombina, proteína C e proteína S é o fator genético mais frequentemente relacionado com ET na população pediátrica.²⁵²

O ecocardiograma transtorácico (ETT) é uma importante ferramenta para a pesquisa de trombos e vegetações intracardíacas, complementado pela ecocardiografia transesofágica (ETE), que apresenta maior sensibilidade. O uso de contraste de microbolhas pode ajudar a detectar trombos e diferenciar trombo avascular de tumores vascularizados. Os trombos intracardíacos são caracterizados por terem aspecto hiperecogênico e bordas geralmente regulares. A ressonância magnética e a angiotomografia podem ser adjuvantes para elucidação diagnóstica; mesmo assim, pode ser difícil diferenciar trombos de outros tumores cardíacos. O diagnóstico de trombo intracardíaco é fruto da combinação da apresentação da imagem, localização e quadro clínico. Em casos incertos, o diagnóstico é frequentemente realizado após um ciclo de anticoagulação e reavaliação pelo método de imagem.²⁵⁵

8.6.2. Cateter Venoso Central

Estima-se que, nos EUA, mais de 5 milhões de cateteres venosos centrais (CVC) sejam implantados anualmente. Crianças com câncer requerem administração endovenosa de quimioterápicos por período considerável de tempo. O uso de CVC após a década de 80 melhorou a qualidade de vida desses pacientes, porém o uso está associado a complicações mecânicas, infecciosas e trombóticas. A incidência de TRC em pacientes oncológicos pediátricos relatada nos últimos anos variou de 4,6% a 7%.^{252,256}

O ecocardiograma tem papel fundamental na avaliação deste dispositivo. A ponta do cateter deve estar idealmente localizada na veia cava superior próximo à junção com o átrio direito para evitar arritmias e formação de trombos. Deve-se avaliar todo o trajeto venoso visível, bem como o comportamento do fluxo próximo ao dispositivo, nas cavidades cardíacas e nas valvas.²⁵⁶

8.6.3. Diagnóstico Diferencial de Massa Intracardíaca

8.6.3.1. Crista Terminalis Proeminente

A *crista terminalis* é um tecido fibromuscular que demarca os limites do seio venoso embriológico e a parede muscular do átrio direito. Quando proeminente, pode ser equivocadamente diagnosticada como uma massa intracardíaca. Ao ecocardiograma, apresenta-se como uma imagem hiperecogênica na porção posterolateral do átrio direito. Seu conhecimento evita o diagnóstico incorreto de trombo intracardíaco.

8.6.3.2. Calcificação do Anel Mitral

A calcificação do anel mitral (CAM) é a deposição de cálcio e de gordura ao longo do anel fibroso, mais comumente na porção posterior do anel valvar mitral, com aspecto hiperecogênico. Pode ser base para formação de trombos ou vegetações e apresentar componentes móveis calcificados com potencial para embolização.

8.6.3.3. Endocardite Infecciosa

Em pacientes em tratamento de câncer, com hemocultura positiva, deve-se suspeitar do diagnóstico de endocardite infecciosa (EI), visto que esses doentes têm alto risco para infecções hospitalares pelo número de internações e pela imunossupressão. O ETT é mandatório nesses casos. A investigação inclui as valvas cardíacas em busca de sinais de vegetação, abscessos ou fístulas cardíacas, presença de nova regurgitação valvar, além da aparência dos dispositivos endovenosos de longa permanência. A especificidade para o diagnóstico de vegetação endocárdica através do ETT é superior a 90%, porém a sensibilidade varia de 62% a 79%, visto que imagens menores que 2 a 3mm podem não ser visibilizadas. O ETE possui também especificidade superior a 90%; contudo, tem sensibilidade maior para o diagnóstico de EI (> 80% a 90%).

As vegetações endocárdicas têm como características o formato bastante irregular, movimento caótico que independe do movimento valvar, localizam-se habitualmente no lado atrial das valvas atrioventriculares e no lado ventricular das valvas semilunares e associam-se à destruição do aparato valvar, levando à regurgitação ou abscesso valvar. Os abscessos valvares acometem mais comumente a valva aórtica e podem fistulizar para o VE ou para o átrio. Há risco aumentado para acidente vascular encefálico (AVE) e IAM nos pacientes diagnosticados com EI. Os principais agentes responsáveis pelos AVE são as vegetações endocárdicas com dimensões maiores que 10 a 15mm, que acometem mais de uma valva, têm mobilidade excessiva, hemocultura positiva para fungo, *S. aureus* e *S. bovis*.

8.6.3.4. Endocardite Trombótica Não Bacteriana

Libman-Sacks: composta por material granular com imunocomplexos e plaquetas, sem bactérias; geralmente tem dimensões pequenas (1 a 4 mm), localiza-se nos mesmos locais que a endocardite, porém é usualmente menos irregular e mais bem delimitada e não está associada à destruição valvar. São lesões, habitualmente, assintomáticas e mais comuns em pacientes com diagnóstico de lúpus.

Endocardite marântica: a endocardite marântica é um tipo de endocardite não infecciosa associada à malignidade relacionada com carcinomas sólidos metastáticos e adenocarcinomas de pulmão, pâncreas, gástrico e outros adenocarcinomas. Há descrições de associação com síndromes mielodisplásicas. As vegetações marânticas são compostas por fibrina e plaquetas e raramente leva à disfunção valvar; classicamente, afeta a face atrial da valva mitral e a face ventricular da valva aórtica. Pode embolizar em mais de 50% dos casos. A ecotextura, as dimensões e a localização não

são diferentes da EI. No entanto, observa-se frequentemente espessamento valvar difuso significativo, o que pode ajudar no diagnóstico.

8.6.3.5. Excrecência de Lambl

A excrecência de Lambl pode ser definida como estrutura filiforme, menor que 2 mm de largura e 3 a 10mm de comprimento, com movimento ondulante localizado na face atrial da valva mitral e na face ventricular da valva aórtica. Não está associada a eventos tromboembólicos.

8.6. Avaliação Cardiovascular Diante do Transplante de Medula Óssea em Pacientes Infantojuvenis

O transplante de medula óssea (TMO), ou transplante de células-tronco hematopoiéticas, seja do tipo autólogo ou do tipo alogênico, tem participação importante no tratamento de diversas neoplasias na infância e adolescência. As mais frequentes são as leucemias, alguns tumores sólidos, aplasia de medula óssea, imunodeficiências, além de algumas doenças hereditárias que acometem o sistema hematopoiético.

Os transplantes autólogos são, em geral, menos passíveis de complicações cardiovasculares, diferentemente dos alogênicos. A incidência de complicações cardiovasculares aumenta de acordo com o tempo de cura desses pacientes, podendo atingir até 17% a partir de 15 anos após o tratamento. Os sobreviventes de TMO apresentam 13 vezes mais risco de complicações cardiovasculares quando comparados aos seus irmãos.²⁵⁷

Fatores que favorecem a toxicidade cardiovascular após o TMO:

- Idade ao TMO;
- QTcardiotóxica anterior (p. ex., antraciclina);
- Regime de condicionamento mieloablativo (p. ex., ciclofosfamida);
- Irradiação torácica prévia;

- Irradiação corporal total (*total body irradiation* [TBI]);
- Tipo de transplante;
- Presença de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH);
- Comorbidades (hipertensão arterial, DM, dislipidemia, tabaco, obesidade).

A DECH é a complicação mais frequentemente relacionada ao TMO alogênico e requer avaliações regulares através dos métodos de imagem cardiovascular. Ela desencadeia reações imunológicas que levam ao dano endotelial e processos inflamatórios crônicos, acomete vários órgãos, inclusive os pulmões, podendo simular quadro de hipertensão arterial pulmonar. Favorece o desenvolvimento de vasculite, aterosclerose precoce, hipertensão arterial sistêmica, doenças cerebrovasculares, angina e IAM.²⁵⁸ O uso prolongado de corticosteroide e de outros imunossupressores no tratamento da DECH acelera esses eventos, e a presença de fatores de riscos cardiovasculares convencionais contribuem o surgimento dessas complicações. O comprometimento cardíaco isolado da DECH é raro e pode se apresentar na forma de pericardite, arritmias e DAC.²⁵⁷

Outro fator a ser considerado é o depósito de ferro no miocárdio, decorrente das múltiplas transfusões sanguíneas, que pode persistir por anos após o TMO e usualmente é avaliada por meio de ressonância magnética cardíaca e hepática.²⁵⁹

Os sobreviventes de TMO tratados com antraciclina e/ou irradiação torácica devem ser examinados anualmente, em busca de sinais de complicações cardiovasculares. A função cardíaca (sistólica e diastólica) deverá ser avaliada por meio de ecocardiografia, anualmente ou a cada 5 anos, dependendo das doses e da idade a que foram submetidos. Devem ser orientados, preventivamente, quanto aos fatores de risco cardiovasculares modificáveis (hipertensão arterial, DM, dislipidemia, tabagismo).

Posicionamento

ANEXO 1

SUGESTÃO DE LAUDO DE ECOCARDIOGRAMA NA CARDIO-ONCOLOGIA

I – Identificação do paciente:

- Nome:
- Registro hospitalar/Identidade pessoal:
- Gênero:
- Data de nascimento: / / (..... anos)

II – Diagnóstico oncológico:

III – Comorbidades:

IV – Tratamento:

- Data do início do tratamento: / /
- Data do término do tratamento: / /
- Protocolo de tratamento (fármacosusados):
- Dose cumulativa de antraciclina:mg/m²
- Radioterapia torácica:Gy
- Outros medicamentos em uso:

V – Momento (timing) do exame:

- ☐ Exame do início do tratamento (basal)
- ☐ Exame intermediário (avaliação de rotina). Delta QT: dias
- ☐ Exame por intercorrência. Qual:....
- ☐ Exame de término de tratamento
- ☐ Exame fora de tratamento (FT): meses / anos
- Data do último exame: / /

VI – Dados antropométricos:

Peso:..... Kg Estatura:..... m SC:..... m² IMC:.....

VII – Sinais vitais:

FC: bpm PA: X mmHg FR: ipm Temp.: °

VIII – Condições de volemia:

- ☐ Hipervolemia
- ☐ Desidratação

IX – Medidas ecocardiográficas bidimensionais convencionais: (....)

X – Volume VEd:mLVolume VEs:mL

XI – Massa VE:gÍndice de massa do VE:g/m²

XII – Anatomia cardíaca: (descrição sequencial)

XIII – Aparelhos valvares: (descrição estrutural, mobilidade, Doppler...)

XIV – Estimativa da pressão sistólica arterial pulmonar:mmHg

XV – Parâmetros de avaliação da função diastólica:

- E/A:
- E/e' septal:cm/s
- E/e' lateral:cm/s
- S:cm/s
- Volume AEi:mL/m²
- SLG AE:%
- Outros?

XVI – Parâmetros de avaliação da função sistólica:

- FEVE (Simpson biplanar):%
- Fração de ejeção pelo método 3D:%
- *Strain* longitudinal global do VE (SLGVE):%
- Alterações na contratilidade segmentar:
- Contratilidade global do VD (análise qualitativa):
- FEVD (Simpson):%
- *Strain* longitudinal global do VD (SLGVD):%
- Outros?

XVII – Pericárdio:

XVIII – Conclusões:

XIX – Análise comparativa funcional:

Queda da FEVE em comparação com o exame basal:%

Queda do SLG em comparação com o exame basal:%

XX – Observações:

ANEXO 2

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES NA AVALIAÇÃO DO LAUDO DO ECOCARDIOGRAMA NA CARDIO-ONCOLOGIA

1) A ecocardiografia deve sempre ser realizada antes de qualquer tratamento onco-hematológico para registro do estado funcional inicial do paciente e identificação de cardiopatia preexistente. Esses dados servirão como base comparativa para os exames subsequentes.

2) O tempo ideal para avaliação ecocardiográfica antes do próximo ciclo quimioterápico é usualmente de 3 semanas após a última infusão, ou o mais próximo possível da próxima.

3) Os exames intermediários são indicados de acordo com o protocolo terapêutico (potencial cardiotoxico dos quimioterápicos utilizados) ou pela estratificação do risco cardiovascular individual.

4) Atentar quanto ao estado volêmico do paciente (condições de pré e pós-carga) que poderão influenciar nos valores reais do *strain*.

Posicionamento

- 5) Avaliações em vigência de intercorrências que comprometam o estado hemodinâmico do paciente servirão de informação pontual. O exame deverá ser repetido após a melhora clínica do paciente.
- 6) Em caso de disfunção detectada (queda da FEVE e/ou do SLG, ou alteração de função diastólica), repetir o exame após 3 semanas para confirmação da suspeita ou interpretação como condição transitória que merecerá atenção evolutiva.
- 7) Em situações de queda da FEVE e/ou do SLG em uso de fármacossabidamente não cardiotóxicos, considerar outras causas para a disfunção miocárdica (p. ex., infecção, DAC).
- 8) Obter um bom traçado de ECG para adequada quantificação do *strain*.
- 9) Usar janelas ecocardiográficas o mais adequadas possíveis, evitando o encurtamento da imagem que induz à supervalorização dos índices de deformação miocárdica.
- 10) Preferencialmente, ser um mesmo examinador para o mesmo paciente durante todo o acompanhamento.
- 11) Considerar o uso da mesma marca de equipamento na avaliação do mesmo paciente.
- 12) Não realizar SLG em pacientes com arritmia cardíaca (fibrilação atrial, taquicardia intensa e bloqueio AV).

ANEXO 3

SINAIS DE ALERTA DURANTE A AVALIAÇÃO DO ECOCARDIOGRAMA NA CARDIO-ONCOLOGIA:

● Favorável	● Atenção	● Cuidado	● Desfavorável

- FEVE normal + SLG normal + Troponina (-)
- FEVE normal + SLG normal + disfunção diastólica tipo I
 - = alteração transitória? Reavaliar a situação no próximo exame eletivo.
- Alterações da contratilidade segmentar + FEVE normal + SLG normal
 - = Disfunção subclínica? Alteração transitória?
 - = Reavaliar a situação no próximo exame eletivo.
- FEVE nos limites inferiores da normalidade em paciente taquicárdico.
- FEVE normal + SLG <16% ou queda SLG > 15% do valor basal
 - = Disfunção subclínica? Considerar medidas cardioprotetoras.
- FEVE anormal + SLG <16% ou queda SLG >15% do valor basal + troponina (+)
 - = Discutir risco/benefício do esquema QT + tratamento cardiológico.
 - = Repetir ecocardiograma em curto prazo.
- FEVE anormal (<40%)
 - = Discutir suspensão temporária do esquema QT + tratamento cardiológico.
 - = Repetir ecocardiograma em curto prazo.
- Hipertensão pulmonar com repercussão de ventrículo direito.
- Tamponamento cardíaco.

Referências

1. Santos MO. Estimate 2018: Cancer Incidence in Brazil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2018;64(1):119-20.
2. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2207-14.
3. Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39-46.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
5. Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:3-12.
6. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.
7. Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de C, Sociedade Brasileira de Oncologia C, Instituto do Coração - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Kalil Filho R, Hajjar LA, et al. [Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
8. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):831-41.
9. Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer : anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation*. 2000;102(3):272-4.
10. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2900-2.
11. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
12. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA*. 2018;320(16):1702-3.
13. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77-84.
14. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; [online]. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201006>
15. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1173-86.
16. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):141-6.
17. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(5):479-91.
18. Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1290-2.
19. Force T. Introduction to cardiotoxicity review series. *Circ Res*. 2010;106(1):19-20.
20. Mantovani G, Madeddu C, Cadeddu C, Dessi M, Piras A, Massa E, et al. Persistence, up to 18 months of follow-up, of epirubicin-induced myocardial dysfunction detected early by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist*. 2008;13(12):1296-305.
21. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
22. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uytendaele A, Renard M, D'Hooge J, et al. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol*. 2007;99(7):974-7.
23. Ganame J, Claus P, Uytendaele A, Renard M, D'Hooge J, Bijnsens B, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(12):1351-8.
24. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80.
25. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time Trends of Left Ventricular Ejection Fraction and Myocardial Deformation Indices in a Cohort of Women with Breast Cancer Treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(5):509-14.
26. Almeida ALC, Silva VA, de Souza Filho AT, Rios VG, Lopes JR, de Afonseca SO, et al. Subclinical ventricular dysfunction detected by speckle tracking two years after use of anthracycline. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(4):274-83.
27. Piveta RB, Rodrigues ACT, Vieira MLC, Fischer CH, Afonso TR, Daminello E, et al. Early Changes in Myocardial Mechanics Detected by 3-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients Treated With Low Doses of Anthracyclines. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1729-31.
28. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-93.
29. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranathan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1122-31.
30. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH, on behalf of the SUCCOUR investigators, Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy, *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020>.
31. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324-31.
32. Mor-Avi V, Lang RM. Is echocardiography reliable for monitoring the adverse cardiac effects of chemotherapy? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):85-7.
33. Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1565-73.
34. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2876-84.

Posicionamento

35. Muraru D, Badano LP, Piccoli G, Gianfagna P, Del Mestre L, Ermacora D, et al. Validation of a novel automated border-detection algorithm for rapid and accurate quantitation of left ventricular volumes based on three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(4):359-68.
36. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, McCulloch ML, Mulvagh SL, Olson JJ, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(8):797-810.
37. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000432.
38. Khouri MG, Hornsby WE, Risum N, Velazquez EJ, Thomas S, Lane A, et al. Utility of 3-dimensional echocardiography, global longitudinal strain, and exercise stress echocardiography to detect cardiac dysfunction in breast cancer patients treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(3):531-9.
39. Civelli M, Cardinale D, Martinoni A, Lamantia G, Colombo N, Colombo A, et al. Early reduction in left ventricular contractile reserve detected by dobutamine stress echo predicts high-dose chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Int J Cardiol.* 2006;111(1):120-6.
40. Kirkham AA, Virani SA, Campbell KL. The utility of cardiac stress testing for detection of cardiovascular disease in breast cancer survivors: a systematic review. *Int J Womens Health.* 2015;7:127-40.
41. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol.* 2001;87(9):1120-2, A9.
42. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2000;86(11):1279-81, A9.
43. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart.* 2004;90(10):1214-6.
44. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):493-8.
45. Tadic M, Cuspodi C, Hering D, Venneri L, Danylenko O. The influence of chemotherapy on the right ventricle: did we forget something? *Clin Cardiol.* 2017;40(7):437-43.
46. Boczar KE, Aseyev O, Sulpher J, Johnson C, Burwash IG, Turek M, et al. Right heart function deteriorates in breast cancer patients undergoing anthracycline-based chemotherapy. *Echo Res Pract.* 2016;3(3):79-84.
47. Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, Shariat M, Bedard PL, Amir E, et al. Right Ventricular Dysfunction in Patients Experiencing Cardiotoxicity during Breast Cancer Therapy. *J Oncol.* 2015;2015:609194.
48. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol.* 1996;77(10):843-50.
49. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2002;86(11):1697-700.
50. Angelidis G, Giamouzis G, Karagiannis C, Butler J, Tsougos I, Valotassiou V, et al. SPECT and PET in ischemic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017;22(2):243-61.
51. Guimaraes SL, Brandao SC, Andrade LR, Maia RJ, Markman Filho B. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: early sign of cardiotoxicity? *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(3):228-34.
52. Carro I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(1):92-100.
53. Borde C, Kand P, Basu S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? *World J Radiol.* 2012;4(5):220-3.
54. Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, Ichinose A, Oikawa M, Takai Y, et al. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):845-51.
55. Toubert ME, Vercellino L, Faugeron I, Lussato D, Hindie E, Bousquet G. Fatal heart failure after a 26-month combination of tyrosine kinase inhibitors in a papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2011;21(4):451-4.
56. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):854-68.
57. Locatelli L, Cadamuro M, Spirli C, Fiorotto R, Lecchi S, Morell CM, et al. Macrophage recruitment by fibrocystin-defective biliary epithelial cells promotes portal fibrosis in congenital hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2016;63(3):965-82.
58. Evans JD, Gomez DR, Chang JY, Gladish GW, Erasmus JJ, Rebuena N, et al. Cardiac (1)(8)F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography after thoracic stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2013;109(1):82-8.
59. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):1080-91.
60. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, Hundley WG. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1150-72.
61. Jolly MP, Jordan JH, Melendez GC, McNeal GR, D'Agostino RB, Jr., Hundley WG. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):59.
62. Ong G, Brezden-Masley C, Dhir V, Deva DP, Chan KKW, Chow CM, et al. Myocardial strain imaging by cardiac magnetic resonance for detection of subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients receiving trastuzumab and chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2018;261:228-33.
63. Drafts BC, Twomey KM, D'Agostino R, Jr., Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(8):877-85.
64. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):35.
65. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
66. Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. [Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer]. *Rofo.* 2004;176(9):1245-50.
67. Farhad H, Staziaki PV, Addison D, Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell RN, et al. Characterization of the Changes in Cardiac Structure and Function in Mice Treated With Anthracyclines Using Serial Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):e003584.
68. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2005;26(15):1461-74.
69. de Ville de Goyet M, Brichard B, Robert A, Renard L, Veyckemans F, Vanhoutte L, et al. Prospective cardiac MRI for the analysis of biventricular function in children undergoing cancer treatments. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(5):867-74.

70. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DS. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):5.
71. Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, Sullivan RJ, Steingart RM, Gregory W, et al. Myocarditis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Expert Consensus on Data Gaps and a Call to Action. *Oncologist*. 2018;23(8):874-8.
72. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-64.
73. Melendez GC, Jordan JH, D'Agostino RB, Jr., Vasu S, Hamilton CA, Hundley WG. Progressive 3-Month Increase in LV Myocardial ECV After Anthracycline-Based Chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):708-9.
74. Ferreira de Souza T, Quinaglia ACST, Osorio Costa F, Shah R, Neilan TG, Velloso L, et al. Anthracycline Therapy Is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1045-55.
75. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boye P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W, et al. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):131-8.
76. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
77. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1977-85.
78. Ylanen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, Rinta-Kiikka I, Eerola A, Vetteranta K. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracyclines among long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1539-47.
79. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2263-70.
80. Wassmuth R, Schulz-Menger J. Late gadolinium enhancement in left ventricular dysfunction after trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):2697-8; author reply 9-700.
81. Lawley C, Wainwright C, Segelov E, Lynch J, Beith J, McCrohon J. Pilot study evaluating the role of cardiac magnetic resonance imaging in monitoring adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012;8(1):95-100.
82. Jordan JH, Vasu S, Morgan TM, D'Agostino RB, Jr., Melendez GC, Hamilton CA, et al. Anthracycline-Associated T1 Mapping Characteristics Are Elevated Independent of the Presence of Cardiovascular Comorbidities in Cancer Survivors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8).
83. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-9.
84. Khalil J, Bensaïd B, Elkacemi H, Afif M, Bensaïd Y, Kebdani T, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol*. 2015;13:204.
85. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575-9.
86. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):57-65.
87. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23.
88. Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010;103(7):947-53.
89. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018;137(14):1505-15.
90. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1123-33.
91. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3665-75.
92. Monreal M, Raventos A, Lerma R, Ruiz J, Lafoz E, Alastrue A, et al. Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines--a prospective study. *Thromb Haemost*. 1994;72(4):548-50.
93. Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, Agnelli G, Couban S, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost*. 2011;9(2):312-9.
94. Eastman ME, Khorsand M, Maki DG, Williams EC, Kim K, Sordel PM, et al. Central venous device-related infection and thrombosis in patients treated with moderate dose continuous-infusion interleukin-2. *Cancer*. 2001;91(4):806-14.
95. Murray J, Precious E, Alikhan R. Catheter-related thrombosis in cancer patients. *Br J Haematol*. 2013;162(6):748-57.
96. Schmaier AA, Ambesh P, Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10):89.
97. Dellegrottaglie S, Ostenfeld E, Sanz J, Scatteia A, Perrone-Filardi P, Bossone E. Imaging the Right Heart-Pulmonary Circulation Unit: The Role of MRI and Computed Tomography. *Heart Fail Clin*. 2018;14(3):377-91.
98. Johns CS, Kiely DG, Rajaram S, Hill C, Thomas S, Karunasaagarar K, et al. Diagnosis of Pulmonary Hypertension with Cardiac MRI: Derivation and Validation of Regression Models. *Radiology*. 2019;290(1):61-8.
99. Bane O, Shah SJ, Cuttica MJ, Collins JD, Selvaraj S, Chatterjee NR, et al. A non-invasive assessment of cardiopulmonary hemodynamics with MRI in pulmonary hypertension. *Magn Reson Imaging*. 2015;33(10):1224-35.
100. Johns CS, Kiely DG, Swift AJ. Novel imaging techniques in pulmonary hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(6):587-93.
101. Rengier F, Melzig C, Derlin T, Marra AM, Vogel-Claussen J. Advanced imaging in pulmonary hypertension: emerging techniques and applications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(8):1407-20.
102. Cutter DJ, Darby SC, Yusuf SW. Risks of heart disease after radiotherapy. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):257-8.
103. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(10):612-23.
104. Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Am J Cardiol*. 2013;112(10):1688-96.
105. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-98.
106. Nolan MT, Russell DJ, Negishi K, Marwick TH. Meta-Analysis of Association Between Mediastinal Radiotherapy and Long-Term Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2016;118(11):1685-91.
107. Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Aliru ML, Yang X, Bodd MH, Singh PK, et al. Radiation-Induced Endothelial Vascular Injury: A Review of Possible Mechanisms. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(4):563-72.

Posicionamento

108. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart*. 2016;102(4):269-76.
109. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2319-28.
110. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, Lin XX, Liu LJ, Chen XM, et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).
111. Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, Kapoor D, Berman AE, Weintraub NL. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease. *Heart*. 2018;104(20):1647-53.
112. Cheng SW, Ting AC, Ho P, Wu LL. Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg*. 2004;39(2):409-15.
113. Lam WW, Ho SS, Leung SF, Wong KS, Metreweli C. Cerebral blood flow measurement by color velocity imaging in radiation-induced carotid stenosis. *J Ultrasound Med*. 2003;22(10):1055-60.
114. Moutardier V, Christophe M, Lelong B, Houvenaeghel G, Delpero JR. Iliac atherosclerotic occlusive disease complicating radiation therapy for cervix cancer: a case series. *Gynecol Oncol*. 2002;84(3):456-9.
115. Xu J, Cao Y. Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol*. 2014;2(4):183-92.
116. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, Baker WH. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope*. 2000;110(11):1811-4.
117. Wilbers J, Dorresteijn LD, Haast R, Hoebers FJ, Kaanders JH, Boogerd W, et al. Progression of carotid intima media thickness after radiotherapy: a long-term prospective cohort study. *Radiother Oncol*. 2014;113(3):359-63.
118. Meeske KA, Siegel SE, Gilsanz V, Bernstein L, Nelson MB, Sposto R, et al. Premature carotid artery disease in pediatric cancer survivors treated with neck irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(4):615-21.
119. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, Kitas G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(4):401-12.
120. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg*. 1999;30(6):1045-51.
121. Tallarita T, Oderich GS, Lanzino G, Cloft H, Kallmes D, Bower TC, et al. Outcomes of carotid artery stenting versus historical surgical controls for radiation-induced carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2011;53(3):629-36 e1-5.
122. Protack CD, Bakken AM, Saad WE, Illig KA, Waldman DL, Davies MG. Radiation arteritis: a contraindication to carotid stenting? *J Vasc Surg*. 2007;45(1):110-7.
123. Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, van der Tweel I, Moll FL, de Borst GJ. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(3):793-801.
124. Pham HD, Prather MG, Rush DS. Percutaneous Treatment of Superficial Femoral Artery Stenosis Secondary to Radiation Arteritis. *Am Surg*. 2016;82(11):1098-100.
125. Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou SM, et al. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(4):914-20.
126. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):1023-8.
127. Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, Collier P, Desai M, Griffin B. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(12):914-22.
128. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):346-56.
129. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(8):721-40.
130. Mulrooney DA, Nunnery SE, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava D, Donovan FD, et al. Coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2014;120(22):3536-44.
131. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, Koscielny S, Elfassy E, Raoux F, et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):59-66.
132. van Rosendaal AR, Daniels LA, Dimitriu-Leen AC, Smit JM, van Rosendaal PJ, Schaliij MJ, et al. Different manifestation of irradiation induced coronary artery disease detected with coronary computed tomography compared with matched non-irradiated controls. *Radiother Oncol*. 2017;125(1):55-61.
133. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Colin C Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012; 379(9814):453-60.
134. Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras AH, et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. *JAMA* 2012; 308(9): 890-6.
135. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Heart and Pericardium. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):441-52.
136. Mankad R, Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. *Echo Res Pract*. 2016;3(4):R65-R77.
137. Strachinaru M, Damry N, Duttman R, Wauthy P, Catez E, Lutea M, et al. Ultrasound Contrast Quantification for the Diagnosis of Intracardiac Masses. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6):747-50.
138. Tang QY, Guo LD, Wang WX, Zhou W, Liu YN, Liu HY, et al. Usefulness of contrast perfusion echocardiography for differential diagnosis of cardiac masses. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(9):2382-90.
139. Ganame J, D'Hooge J, Mertens L. Different deformation patterns in intracardiac tumors. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(6):461-4.
140. Zaragoza-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography*. 2012;29(2):207-19.
141. Singu T, Inatomi Y, Yonehara T, Ando Y. Calcified Amorphous Tumor Causing Shower Embolism to the Brain: A Case Report with Serial Echocardiographic and Neuroradiologic Images and a Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(5):e85-e9.
142. Tzani A, Doulamis IP, Mylonas KS, Avgerinos DV, Nasioudis D. Cardiac Tumors in Pediatric Patients: A Systematic Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017;8(5):624-32.
143. Jain S, Maleszewski JJ, Stephenson CR, Klarich KW. Current diagnosis and management of cardiac myxomas. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(4):369-75.
144. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J*. 2003;146(3):404-10.
145. Tamin SS, Maleszewski JJ, Scott CG, Khan SK, Edwards WD, Bruce CJ, et al. Prognostic and Bioepidemiologic Implications of Papillary Fibroelastomas. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2420-9.

146. Shen Q, Shen J, Qiao Z, Yao Q, Huang G, Hu X. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in children. From presentation to outcome. *Herz*. 2015;40(4):675-8.
147. Tao TY, Yahyavi-Firouz-Abadi N, Singh GK, Bhalla S. Pediatric cardiac tumors: clinical and imaging features. *Radiographics*. 2014;34(4):1031-46.
148. Capotosto L, Elena G, Massoni F, De Sio S, Carnevale A, Ricci S, et al. Cardiac Tumors: Echocardiographic Diagnosis and Forensic Correlations. *Am J Forensic Med Pathol*. 2016;37(4):306-16.
149. Cetrano E, Polito A, Carotti A. Primitive intrapericardial teratoma associated with yolk sac tumour. *Cardiol Young*. 2015;25(1):158-60.
150. Li W, Teng P, Xu H, Ma L, Ni Y. Cardiac Hemangioma: A Comprehensive Analysis of 200 Cases. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(6):2246-52.
151. Semionov A, Sayegh K. Multimodality imaging of a cardiac paraganglioma. *Radiol Case Rep*. 2016;11(4):277-81.
152. Almobarak AA, AlShammari A, Alhomoudi RI, Eshaq AM, Algain SM, Jensen EC, et al. Benign Pericardial Schwannoma: Case Report and Summary of Previously Reported Cases. *Am J Case Rep*. 2018;19:90-4.
153. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Hoimes C, Park SJ. Characteristics and Survival of Malignant Cardiac Tumors: A 40-Year Analysis of >500 Patients. *Circulation*. 2015;132(25):2395-402.
154. Randhawa JS, Budd GT, Randhawa M, Ahluwalia M, Jia X, Daw H, et al. Primary Cardiac Sarcoma: 25-Year Cleveland Clinic Experience. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(6):593-9.
155. Kupsy DF, Newman DB, Kumar G, Maleszewski JJ, Edwards WD, Klarich KW. Echocardiographic Features of Cardiac Angiosarcomas: The Mayo Clinic Experience (1976-2013). *Echocardiography*. 2016;33(2):186-92.
156. Valles-Torres J, Izquierdo-Villarroya MB, Vallejo-Gil JM, Casado-Dominguez JM, Roche Latasa AB, Auquilla-Clavijo P. Cardiac Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma Mimicking Left Atrial Myxoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):493-6.
157. Jang JJ, Danik S, Goldman M. Primary cardiac lymphoma: diagnosis and treatment guided by transesophageal echocardiogram perfusion imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):1073 e7-9.
158. Restrepo CS, Vargas D, Ocazone D, Martinez-Jimenez S, Betancourt Cuellar SL, Gutierrez FR. Primary pericardial tumors. *Radiographics*. 2013;33(6):1613-30.
159. Hudzik B, Misalski-Jamka K, Glowacki J, Lekston A, Gierlotka M, Zembala M, et al. Malignant tumors of the heart. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(5):665-72.
160. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol*. 2007;60(1):27-34.
161. Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, Goitein O, Perelman M, Shelestovich N, et al. Metastatic cardiac tumors: from clinical presentation through diagnosis to treatment. *BMC Cancer*. 2018;18(1):202.
162. Lestuzzi C, De Paoli A, Baresic T, Miolo G, Buonadonna A. Malignant cardiac tumors: diagnosis and treatment. *Future Cardiol*. 2015;11(4):485-500.
163. Mousavi N, Cheezum MK, Aghayev A, Padera R, Vita T, Steigner M, et al. Assessment of Cardiac Masses by Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Histological Correlation and Clinical Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e007829.
164. Pazos-Lopez P, Pozo E, Siqueira ME, Garcia-Lunar I, Cham M, Jacobi A, et al. Value of CMR for the differential diagnosis of cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):896-905.
165. Kassi M, Poliani V, Schutt RC, Wong S, Nabi F, Reardon MJ, et al. Differentiating benign from malignant cardiac tumors with cardiac magnetic resonance imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(5):1912-22 e2.
166. Colin GC, Dymarkowski S, Gerber B, Michoux N, Bogaert J. Cardiac myxoma imaging features and tissue characteristics at cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2016;202:950-1.
167. O'Donnell DH, Abbara S, Chaithiraphan V, Yared K, Killeen RP, Cury RC, et al. Cardiac tumors: optimal cardiac MR sequences and spectrum of imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(2):377-87.
168. Sparrow PJ, Kurian JB, Jones TR, Sivananthan MU. MR imaging of cardiac tumors. *Radiographics*. 2005;25(5):1255-76.
169. Braggion-Santos MF, Koenigkam-Santos M, Teixeira SR, Volpe GJ, Trad HS, Schmidt A. Magnetic resonance imaging evaluation of cardiac masses. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3):263-72.
170. Esposito A, De Cobelli F, Ironi G, Marra P, Canu T, Mellone R, et al. CMR in the assessment of cardiac masses: primary malignant tumors. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1057-61.
171. Bhattacharyya S, Khattar RS, Gujral DM, Senior R. Cardiac tumors: the role of cardiovascular imaging. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(1):37-43.
172. Rahbar K, Seifarth H, Schafers M, Stegger L, Hoffmeier A, Spieker T, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2012;53(6):856-63.
173. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, Taylor AM, Caplin ME, Davar J. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):103-11.
174. Patel C, Mathur M, Escarcega RO, Bove AA. Carcinoid heart disease: current understanding and future directions. *Am Heart J*. 2014;167(6):789-95.
175. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, et al. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10):1288-304.
176. Dobson R, Burgess MI, Valle JW, Pritchard DM, Vora J, Wong C, et al. Serial surveillance of carcinoid heart disease: factors associated with echocardiographic progression and mortality. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1703-9.
177. Westberg G, Wangberg B, Ahlman H, Bergh CH, Beckman-Suurkula M, Caidahl K. Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br J Surg*. 2001;88(6):865-72.
178. Dobson R, Cuthbertson DJ, Jones J, Valle JW, Keevil B, Chadwick C, et al. Determination of the optimal echocardiographic scoring system to quantify carcinoid heart disease. *Neuroendocrinology*. 2014;99(2):85-93.
179. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CVJ, Andrade TR. Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):71-80.
180. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-50.
181. Hasserjian RP, Goodman HJ, Lachmann HJ, Muzikansky A, Hawkins PN. Bone marrow findings correlate with clinical outcome in systemic AL amyloidosis patients. *Histopathology*. 2007;50(5):567-73.
182. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583-96.
183. Agha AM, Parwani P, Guha A, Durand JB, Iliescu CA, Hassan S, et al. Role of cardiovascular imaging for the diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Open Heart*. 2018;5(2):e000881.
184. Aljaroudi WA, Desai MY, Tang WH, Phelan D, Cerqueira MD, Jaber WA. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: state of the art review and focus on emerging nuclear techniques. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(2):271-83.
185. 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.
186. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528-40.

Posicionamento

187. Cueto-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(4):737-43.
188. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005588.
189. Barros-Gomes S, Williams B, Nhola LF, Grogan M, Maalouf JF, Dispenzieri A, et al. Prognosis of Light Chain Amyloidosis With Preserved LVEF: Added Value of 2D Speckle-Tracking Echocardiography to the Current Prognostic Staging System. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(4):398-407.
190. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8.
191. 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.
192. Pun SC, Landau HJ, Riedel ER, Jordan J, Yu AF, Hassoun H, et al. Prognostic and Added Value of Two-Dimensional Global Longitudinal Strain for Prediction of Survival in Patients with Light Chain Amyloidosis Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(1):64-70.
193. Liu D, Hu K, Stork S, Herrmann S, Kramer B, Cikes M, et al. Predictive value of assessing diastolic strain rate on survival in cardiac amyloidosis patients with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2014;9(12):e115910.
194. Milani P, Dispenzieri A, Scott CG, Gertz MA, Perlina S, Mussinelli R, et al. Independent Prognostic Value of Stroke Volume Index in Patients With Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(5):e006588.
195. 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):2490-7.
196. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J*. 1995;74(5):541-4.
197. Tuzovic M, Yang EH, Baas AS, Depasquale EC, Deng MC, Cruz D, et al. Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(7):46.
198. 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 Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):155-64.
199. Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(12):1369-77.
200. Dzung JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SD, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):133-42.
201. Karamitsos TD, Piechnik SK, Baniyarsad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):488-97.
202. Baniyarsad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur C, Petrie A, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(4):244-51.
203. Amyloidosis Support Groups - HOW FAR ARE YOU FROM TREATMENT AND SUPPORT? [Acessado em 04/07/2020]. Disponível em: <https://www.amyloidosisupport.org/>. 2020.
204. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
205. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchoawala V, Schonland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):38.
206. Milani P, Merlini G, Palladini G. Light Chain Amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018022.
207. Ribeiro-Silva C, Gilberto S, Gomes RA, Mateus E, Monteiro E, Barroso E, et al. The relative amounts of plasma transthyretin forms in familial transthyretin amyloidosis: a quantitative analysis by Fourier transform ion-cyclotron resonance mass spectrometry. *Amyloid*. 2011;18(4):191-9.
208. Burgdorf C, Kurowski V, Bonnemeier H, Schunkert H, Radke PW. Long-term prognosis of the transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy): focus on malignancies. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):1015-9.
209. Giza DE, Lopez-Mattei J, Vejpongsa P, Munoz E, Iliescu G, Kitzungvan D, et al. Stress-Induced Cardiomyopathy in Cancer Patients. *Am J Cardiol*. 2017;120(12):2284-8.
210. Heggemann F, Hamm K, Kaelsch T, Sueselbeck T, Papavassiliu T, Borggreffe M, et al. Global and regional myocardial function quantification in Takotsubo cardiomyopathy in comparison to acute anterior myocardial infarction using two-dimensional (2D) strain echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28(7):715-9.
211. Frustaci A, Loperfido F, Gentiloni N, Caldaro M, Morgante E, Russo MA. Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia. A histologic, ultrastructural, and biochemical study. *Chest*. 1991;99(2):382-5.
212. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):203-12.
213. Lutz K, von Komorowski G, Durken M, Engelhardt R, Dinter DJ. Myocardial iron overload in transfusion-dependent pediatric patients with acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(5):691-3.
214. Wasserman AJ, Richardson DW, Baird CL, Wyso EM. Cardiac hemochromatosis simulating constrictive pericarditis. *Am J Med*. 1962;32:316-23.
215. Di Odoardo LAF, Giuditta M, Cassinerio E, Roghi A, Pedrotti P, Vicenzi M, et al. Myocardial deformation in iron overload cardiomyopathy: speckle tracking imaging in a beta-thalassemia major population. *Intern Emerg Med*. 2017;12(6):799-809.
216. Li SJ, Hwang YY, Ha SY, Chan GC, Mok AS, Wong SJ, et al. Role of Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Quantification of Myocardial Iron Overload in Patients with Beta-Thalassemia Major. *Echocardiography*. 2016;33(9):1361-7.
217. Schempp A, Lee J, Kearney S, Mulrooney DA, Smith AR. Iron Overload in Survivors of Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(1):27-31.
218. Roy NB, Myerson S, Schuh AH, Bignell P, Patel R, Wainscoat JS, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2011;154(4):521-4.
219. El Haddad D, Iliescu C, Yusuf SW, William WN, Jr., Khair TH, Song J, et al. Outcomes of Cancer Patients Undergoing Percutaneous Pericardiocentesis for Pericardial Effusion. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(10):1119-28.
220. Lestuzzi C, Berretta M, Tomkowski W. 2015 update on the diagnosis and management of neoplastic pericardial disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(4):377-89.
221. Yared K, Baggish AL, Picard MH, Hoffmann U, Hung J. Multimodality imaging of pericardial diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):650-60.
222. Sogaard KK, Sorensen HT, Smeeth L, Bhaskaran K. Acute Pericarditis and Cancer Risk: A Matched Cohort Study Using Linked UK Primary and Secondary Care Data. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e009428.

223. Kong L, Li Z, Wang J, Lv X. Echocardiographic characteristics of primary malignant pericardial mesothelioma and outcomes analysis: a retrospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018;16(1):7.
224. Virk SA, Chandrakumar D, Villanueva C, Wolfenden H, Liou K, Cao C. Systematic review of percutaneous interventions for malignant pericardial effusion. *Heart*. 2015;101(20):1619-26.
225. Brasil. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Cancer. Estimativa 2020. [Acessado em 05/07/2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br>. 2020.
226. Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ, Aggarwal S, et al. Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):922-34.
227. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):e123-36.
228. Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI, Aggarwal S, Leger K, Santos MV, et al. Managing chemotherapy-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancers. *Paediatr Drugs*. 2014;16(5):373-89.
229. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
230. Vejpongpa P, Yeh ET. Topoisomerase 2beta: a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):45-52.
231. Levitt GA, Dorup I, Sorensen K, Sullivan I. Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity? *Br J Haematol*. 2004;124(4):463-8.
232. Manolis AA, Manolis TA, Mikhailidis DP, Manolis AS. Cardiovascular safety of oncologic agents: A double-edged sword even in the era of targeted therapies - part 1. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(9):875-92.
233. Chow EJ, Antal Z, Constine LS, Gardner R, Wallace WH, Weil BR, et al. New Agents, Emerging Late Effects, and the Development of Precision Survivorship. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2231-40.
234. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009;339:b4606.
235. Vandecruys E, Mondelaers V, De Wolf D, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv*. 2012;6(1):95-101.
236. Landy DC, Miller TL, Lipsitz SR, Lopez-Mitnik G, Hinkle AS, Constine LS, et al. Cranial irradiation as an additional risk factor for anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(4):826-34.
237. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet*. 2015;47(9):1079-84.
238. Hefti E, Blanco JG. Anthracycline-Related Cardiotoxicity in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Down Syndrome: A Literature Review. *Cardiovasc Toxicol*. 2016;16(1):5-13.
239. Pignatelli RH, Ghazi P, Reddy SC, Thompson P, Cui Q, Castro J, et al. Abnormal Myocardial Strain Indices in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(8):1610-6.
240. Colan SD, Shirali G, Margossian R, Gallagher D, Altmann K, Canter C, et al. The ventricular volume variability study of the Pediatric Heart Network: study design and impact of beat averaging and variable type on the reproducibility of echocardiographic measurements in children with chronic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(8):842-54 e6.
241. Roca-Bielsa I, Vlakovic M. Pediatric nuclear medicine and pediatric radiology: modalities, image quality, dosimetry and correlative imaging: new strategies. *Pediatr Radiol*. 2013;43(4):391-2.
242. Corbett JR, Akinboboye OO, Bacharach SL, Borer JS, Botvinick EH, DePuey EG, et al. Equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(6):e56-79.
243. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*. 2008;118(4):397-409.
244. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:317659.
245. Heidenreich PA, Schnittger J, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):43-9.
246. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008;121(2):e387-96.
247. van Dalen EC, van der Pal HJ, van den Bos C, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Eur J Cancer*. 2006;42(15):2549-53.
248. Hines MR, Mulrooney DA, Hudson MM, Ness KK, Green DM, Howard SC, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy in survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv*. 2016;10(1):113-21.
249. Bar J, Davidi O, Goshen Y, Hod M, Yaniv I, Hirsch R. Pregnancy outcome in women treated with doxorubicin for childhood cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3):853-7.
250. Thompson KA, Hildebrandt MA, Ater JL. Cardiac Outcomes With Pregnancy After Cardiotoxic Therapy for Childhood Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):594-5.
251. Stergiopoulos K, Shiang E, Bench T. Pregnancy in patients with pre-existing cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):337-50.
252. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):792-7.
253. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108(7):2216-22.
254. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol*. 2008;142(5):808-18.
255. Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4902-11.
256. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Tamary H, Goldstein G, Nemet S, Weintraub M, et al. Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer*. 2010;116(17):4197-205.
257. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, Bhatia S, Guilcher GM, Huang JT, et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(5):782-95.
258. Armenian SH, Sun CL, Kawashima T, Arora M, Leisenring W, Sklar CA, et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood*. 2011;118(5):1413-20.
259. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(10):4586-8.



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

Edição de Dezembro de 2020, vol. 115 (6), págs. 1051-1060

No Artigo Original “Menor Prevalência e Extensão da Aterosclerose Coronária na Doença de Chagas Crônica por Angiotomografia Coronária”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200342>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 115(6):1051-1060, na página 1059, alterar a informação que não houve financiamento externo para: O presente estudo foi financiado pela Capes. Alterar a informação que não há vinculação acadêmica para: Este artigo é parte de tese de Doutorado de Savio Cardoso pela Universidade de São Paulo.

Edição de Setembro de 2021, vol. 117 (3), págs. 520-527

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, São Paulo - Brasil. 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

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.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210812>



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