

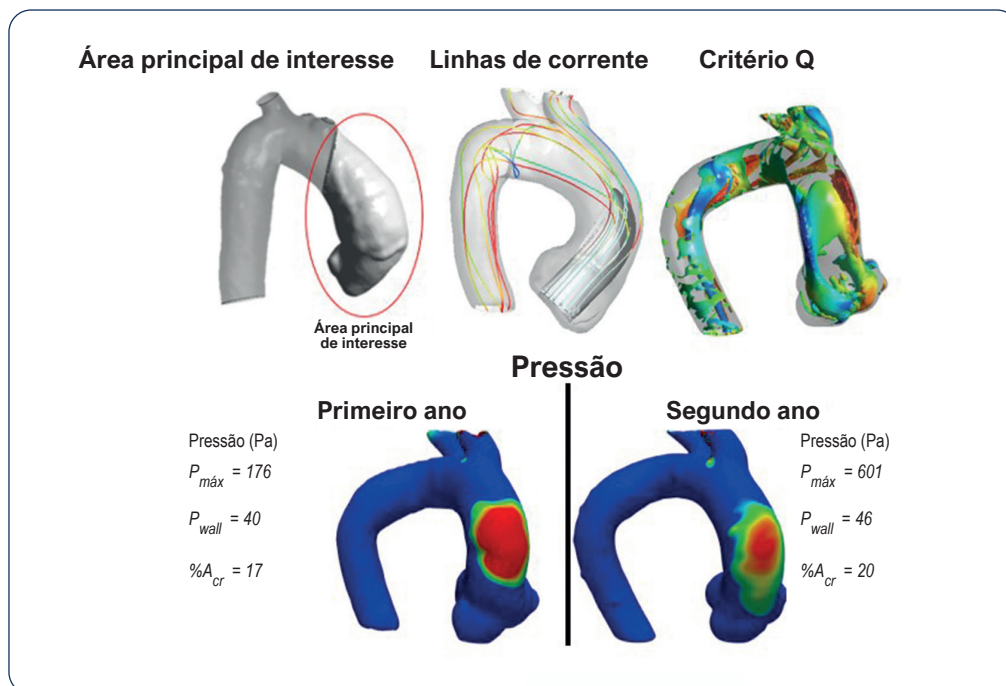


Figura 1 da Pág. 450.

Editor-chefe
Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
João Lima

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

Prevenção de Doenças Cardiovasculares nas Mulheres

Hidroxycloquina em pacientes com covid-19 não hospitalizados

Hábito Alimentar e Diabetes em Idosos

Interleucina-35 na Doença Arterial Coronariana

Capacidade Funcional em Cardiopatia Congênita

Amiloidose: Experiência em um Centro Brasileiro

Pterostilbeno e Estado Redox no Miocárdio

CFD e Risco Futuro de AAAs

Dinâmica do Cálcio na Hipertrofia Descompensada

Doença Arterial Coronariana e Câncer de Pulmão

Sumário - Contents

Editorial

Considerações Especiais na Prevenção de Doenças Cardiovasculares nas Mulheres

Special Considerations in the Prevention of Cardiovascular Disease in Women

Gláucia Maria Moraes de Oliveira e Nanette Kass Wenger

.....página 374

Artigo Original - Original Article

Justificativa e Desenho do Ensaio Clínico Randomizado COVID-19 Outpatient Prevention Evaluation (COPE - Coalition V): Hidroxicloroquina vs. Placebo em Pacientes Não Hospitalizados

Rationale and Design of the COVID-19 Outpatient Prevention Evaluation (COPE - Coalition V) Randomized Clinical Trial: Hydroxychloroquine vs. Placebo in Non-Hospitalized Patients

Haliton Alves de Oliveira Junior, Cleusa P. Ferri, Icaro Boszczowski, Gustavo B. F. Oliveira, Alexandre B. Cavalcanti, Regis G. Rosa, Renato D. Lopes, Luciano C. P. Azevedo, Viviane C. Veiga, Otavio Berwanger, Álvaro Avezum, em nome dos Investigadores do COPE - COALIZAÇÃO COVID-19 V

.....página 378

Hábito Alimentar de Idosos Diabéticos e não Diabéticos: Vigitel, Brasil, 2016

Eating Behavior of Older Adults with and Without Diabetes: The Vigitel Survey, Brazil, 2016

Daniela de Assumpção, Ana Maria Pita Ruiz, Flavia Silva Arbex Borim, Anita Liberalesso Neri, Deborah Carvalho Malta, Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco

.....página 388

Minieditorial - Short Editorial

Alimentação de Idosos Diabéticos e não Diabéticos no Brasil

Food Intake among the Diabetic and Non-Diabetic Elderly Population in Brazil

Mariana de Souza Dorna

.....página 398

Artigo Original - Original Article

Níveis de Interleucina-35 em Pacientes com Doença Arterial Coronariana Estável

Interleukin-35 Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease

Ersan Oflar, Mustafa Hakan Sahin, Bulent Demir, Abdulcelil Sait Ertugrul, Didem Melis Oztas, Metin Onur Beyaz, Murat Ugurlucan, Fatma Nihan Turhan Caglar

.....página 400

Minieditorial - Short Editorial

Interleucina 35 (IL35): Um Novo Biomarcador para Doença Arterial Coronariana?

Interleukin 35 (IL35): A New Biomarker for Coronary Artery Disease?

Gilson Soares Feitosa

.....página 409

Artigo Original - Original Article

Impacto da Capacidade Funcional Pré-operatória nos Resultados Pós-Operatórios de Cirurgia de Cardiopatia Congênita: Estudo Observacional e Prospectivo

Impact of Preoperative Functional Capacity on Postoperative Outcomes in Congenital Heart Surgery: An Observational and Prospective Study

Angela Sachiko Inoue, Antônio Augusto Barbosa Lopes, Ana Cristina Sayuri Tanaka, Maria Ignêz Zanetti Feltrim, Filomena R.B.G. Galas, Juliano Pinheiro Almeida, Ludhmila Abrahão Hajjar, Emília Nozawa

.....página 411

Minieditorial - Short Editorial

Evolução do Tratamento e o Impacto dos Fatores Preditores Pré-Cirúrgicos nos Desfechos de Pacientes com Doença Cardíaca Congênita

Treatment Evolution and the Impact of Pre-Surgical Predictors on Outcomes of Patients with Congenital Heart Disease

Maurice Zanini

.....página 420

Artigo Original - Original Article

Perfil Clínico, Laboratorial e de Métodos de Imagem na Amiloidose Sistêmica em um Centro de Referência Cardiológico Brasileiro

Clinical, Laboratory, and Imaging Profile in Patients with Systemic Amyloidosis in a Brazilian Cardiology Referral Center

Fábio Fernandes, Aristóteles Comte de Alencar Neto, Bruno Vaz Kerges Bueno, Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro, João Henrique Rissato, Roberta Shcolnik Szor, Mariana Lombardi Peres de Carvalho, Wilson Mathias Júnior, Angelina Maria Martins Lino, Jussara Bianchi Castelli, Evandro de Oliveira Souza, Félix José Alvarez Ramires, Viviane Tiemi Hotta, José Soares Júnior, Caio de Assis Moura Tavares, José Eduardo Krieger, Carlos Eduardo Rochitte, André Dabarian, Ludhmila Abrahão Hajjar, Roberto Kalil Filho, Charles Mady

.....página 422

Minieditorial - Short Editorial

Amiloidose para Cardiologistas

Amyloidosis for Cardiologists

Roberto Coury Pedrosa

.....página 433

Artigo Original - Original Article

Pterostilbeno Reduz o Estresse Oxidativo no Pulmão e no Ventrículo Direito Induzido por Infarto do Miocárdio Experimental

Pterostilbene Reduces Experimental Myocardial Infarction-Induced Oxidative Stress in Lung and Right Ventricle

Silvio Tasca, Cristina Campos, Denise Lacerda, Vanessa D. Ortiz, Patrick Turck, Sara E. Bianchi, Alexandre L. de Castro, Adriane Belló-Klein, Valquiria Bassani, Alex Sander da Rosa Araújo

.....página 435

Minieditorial - Short Editorial

Pterostilbene Pós Infarto Agudo do Miocárdio: Efeito no Coração e Pulmão

Pterostilbene after Acute Myocardial Infarction: Effect on Heart and Lung Tissues

Bruna Paola Murino Rafacho

.....página 446

Artigo Original - Original Article

Fluidodinâmica Computacional na Avaliação do Risco Futuro de Aneurismas de Aorta Ascendente

Computational Fluid Dynamics to Assess the Future Risk of Ascending Aortic Aneurysms

Gabriela de C. Almeida, Bruno Alvares de Azevedo Gomes, Fabiula Schwartz de Azevedo, Karim Kalaun, Ivan Ibanez, Pedro S. Teixeira, Ilan Gottlieb, Marcelo M. Melo, Glaucia Maria Moraes de Oliveira, Angela O. Nieckele

.....página 448

Minieditorial - Short Editorial

Fluidodinâmica Computacional (CFD) para Prever Alterações Patológicas na Aorta: Está Pronta para Uso Clínico?

Computational Fluid Dynamics (CFD) For Predicting Pathological Changes In The Aorta: Is It Ready For Clinical Use?

Dominik Obrist e Hendrik von Tengg-Kobligh

.....página 461

Artigo Original - Original Article

Cenário Disfuncional dos Principais Componentes Responsáveis pelo Equilíbrio do Trânsito de Cálcio Miocárdico na Insuficiência Cardíaca Induzida por Estenose Aórtica

The Dysfunctional Scenario of the Major Components Responsible for Myocardial Calcium Balance in Heart Failure Induced by Aortic Stenosis

Vitor Loureiro da Silva, Sérgio Luiz Borges de Souza, Gustavo Augusto Ferreira Mota, Dijon H. S. Campos, Alexandre Barroso Melo, Danielle Fernandes Vileigas, Paula Grippa Sant'Ana, Priscila Murucci Coelho, Silméia Garcia Zanati Bazan, André Soares Leopoldo, Antônio Carlos Cicogna

.....página 463

Minieditorial - Short Editorial

A Importância dos Estudos de Evolução Temporal Usando Modelos Experimentais de Doenças Cardíacas

The Importance of Time-Course Studies Using Experimental Models of Cardiac Diseases

Diego Santos Souza e Danilo Roman-Campos

.....página 476

Artigo Original - Original Article

Associação entre a Gravidade da Doença Arterial Coronariana e Câncer de Pulmão: Um Estudo Piloto Transversal

Association between the Severity of Coronary Artery Disease and Lung Cancer: A Pilot Cross-Sectional Study

Mingzhuang Sun, Qian Yang, Meng Li, Jing Jing, Hao Zhou, Yundai Chen, Shunying Hu

.....página 478

Minieditorial - Short Editorial

Neoplasias e a Avaliação do Risco de Doença Cardiovascular

Neoplasms and the Evaluation of Risk of Cardiovascular Disease

Cristina Salvadori Bittar

.....página 486

Artigo Original - Original Article

Sincronia Ventricular na Estimulação Cardíaca Parahissiana: Alternativa por Ativação Cardíaca Fisiológica (Estimulação Indireta do Feixe de His)?

Ventricular Synchrony in Para-Hisian Cardiac Pacing as an Alternative for Physiological Cardiac Activation (Indirect Recruitment of the His Bundle?)

Andres Di Leoni Ferrari, Guilherme Ferreira Gazzoni, Luis Manuel Ley Domingues, Jessica Caroline Feltrin Willes, Gustavo Chiari Cabral, Flavio Vinicius Costa Ferreira, Laura Orlandini Lodi, Gustavo Reis

.....página 488

Minieditorial - Short Editorial

Estimulação Cardíaca Parahissiana – Nova Alternativa de Estimulação mais Fisiológica do Coração?

Parahissian Cardiac Stimulation – New Alternative for More Physiological Stimulation of the Heart?

Rodrigo M. Kulchetscki e Mauricio Scanavacca

.....página 503

Artigo Original - Original Article

Estimulação do Ramo Esquerdo do Sistema His-Purkinje: Experiência Inicial

Left Bundle Branch Pacing of His-Purkinje Conduction System: Initial Experience

Alexander Romeno Janner Dal Forno, Caique M. P. Ternes, João Vítor Ternes Rech, Helcio Garcia Nascimento, Andrei Lewandowski, Grazyelle Damasceno, Andre d'Avila

.....página 505

Minieditorial - Short Editorial

Estimulação do Ramo Esquerdo: A Estimulação Cardíaca Mudou para Sempre?

Left Bundle Pacing: Has Cardiac Pacing Changed Forever?

José Carlos M. Pachon, Juan Carlos Pachón Mateos, Carlos Thiene Pachón

.....página 517

Comunicação Breve - Brief Communication

Estratificação de Risco e Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca Utilizando Imagem Miocárdica com [¹²³I] MIBG na Denervação Renal

Risk Stratification and Cardiac Sympathetic Activity Assessment Using Myocardial [¹²³I] MIBG Imaging in Renal Denervation

Joana Delgado-Silva, Ana Paula Moreira, Gracinda Costa, Lino Gonçalves

.....página 519

Carta Científica - Research Letter

Uma Apresentação Rara de COVID-19 com Embolia Pulmonar

A Rare Presentation of COVID-19 with Pulmonary Embolism

Özgenur Günçkan, Önder Öztürk, Veysel Atila Ayyıldız, Volkan Bağlan, Münire Çakır, Ahmet Akkaya

.....página 525

Carta Científica - Research Letter

Uma Luta Passo a Passo pela Vida em uma Jovem com Embolismo Pulmonar de Alto Risco e Oclusão Bilateral da Artéria Renal

A Step-By-Step Fight for Life in a Young Woman with High-Risk Pulmonary Embolism and Bilateral Renal Artery Occlusion

Miruna Stefan, Roxana Cristina Rimbas, Rozina Vornicu, Ruxandra Dañeț, Vlad Damian Vintilañ, Bogdan Dorobañț, Alexandra Carp, Vinereanu Dragos

.....página 530

Atualização - Update

Atualização da Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Foco em Manejo dos Pacientes com Intervenção Coronária Percutânea – 2022

Update of the Brazilian Society of Cardiology's Perioperative Cardiovascular Assessment Guideline: Focus on Managing Patients with Percutaneous Coronary Intervention – 2022

Daniela Calderaro, Luciana Dornfeld Bichuette, Pamela Camara Maciel, Francisco Akira Malta Cardozo, Henrique Barbosa Ribeiro, Danielle Menosi Gualandro, Luciano Moreira Baracioli

.....página 536



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Corpo Editorial

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 HCFMUSP (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

Carísi 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Claucia 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 HCFMUSP (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

Mário 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 – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), 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 HCFMUSP), 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 – EUA

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – EUA

João A. Lima, Johns – Johns Hopkins Hospital, Baltimore – EUA

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 – EUA

Peter Libby – Brigham and Women's Hospital, Boston – EUA

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

Conselho Administrativo – Mandato 2022 (Sociedade Brasileira de Cardiologia)

Região Norte/Nordeste

Nivaldo Menezes Filgueiras Filho (BA)
Sérgio Tavares Montenegro (PE)

Região Leste

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Andréa Araujo Brandão (RJ) – Vice-presidente do Conselho Administrativo

Região Paulista

Celso Amodeo (SP)
João Fernando Monteiro Ferreira (SP) – Presidente do Conselho Administrativo

Região Central

Carlos Eduardo de Souza Miranda (MG)
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

Região Sul

Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)
Gerson Luiz Bredt Júnior (PR)

Comitê Científico

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Henrique Oliveira de Albuquerque

SBC/BA – Roberto Pinheiro Sena

SBC/DF – Fausto Stauffer Junqueira de Souza

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Humberto Graner Moreira

SBC/MA – Francisco de Assis Amorim de Aguiar Filho

SBC/MG – Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto

SBC/MS – Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

SBC/NNE – José Albuquerque de Figueiredo Neto

SBC/PB – Guilherme Veras Mascena

SBC/PE – Carlos Japhet Da Matta Albuquerque

SBC/PI – Jônatas Melo Neto

SBC/PR – Olímpio R. França Neto

SOCERJ – Ronaldo de Souza Leão Lima

SBC/RN – Antônio Amorim de Araújo Filho

SOCERGS – Fábio Cañellas Moreira

SOCESP – Ieda Biscegli Jatene

Departamentos e Grupos de Estudo

SBC/DA – Marcelo Heitor Vieira Assad

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Cristiane Nunes Martins

SBC/DCM – Maria Cristina Costa de Almeida

SBC/DECAGE – José Carlos da Costa Zanon

SBC/DEIC – Mucio Tavares de Oliveira Junior

SBC/DEMCA – Álvaro Avezum Junior

SBC/DERC – Ricardo Quental Coutinho

SBC/DFCVR – Elmiro Santos Resende

SBC/DHA – Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

SBC/DIC – André Luiz Cerqueira de Almeida

SBCCV – João Carlos Ferreira Leal

SOBRAC – Fatima Dumas Cintra

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

DCC/GECOP – Maria Verônica Câmara dos Santos

DCC/GEPREVIA – Isabel Cristina Britto Guimarães

DCC/GAPO – Luciana Savoy Fornari

DCC/GEAT – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECETI – João Luiz Fernandes Petriz

DCC/GEDORAC – Sandra Marques e Silva

DCC/GEECG – Nelson Samesima

DCC/GERTC – Adriano Camargo de Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

DERC/GECESP – Marconi Gomes da Silva

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira

DERC/GERCPC – Pablo Marino Corrêa Nascimento

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 118, Nº 2, Fevereiro 2022

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.

Considerações Especiais na Prevenção de Doenças Cardiovasculares nas Mulheres

Special Considerations in the Prevention of Cardiovascular Disease in Women

Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹ e Nanette Kasss Wenger²

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Emory University School of Medicine,² Atlanta, Georgia – EUA

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte e incapacidade no Brasil, em mulheres e homens. De acordo com as estimativas do Estudo GBD 2019, entre as DCV, a doença isquêmica do coração (DIC) foi a primeira causa de morte no Brasil, seguida pelo acidente vascular cerebral (AVC). A DIC foi responsável por 12,03% (II95 10,66%-12,88%) e 12,2% (II95 11,5%-12,77%) dos óbitos e 4,78% (II95 4,08%-5,47%) e 6,48% (II95 5,92%-7,05%) de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), em mulheres e homens, respectivamente. Óbitos e DALYs por AVC foram maiores em mulheres do que em homens, 10,39% (II95 9,25-11,11%) e 8,41% (II95 7,84%-8,83%) dos óbitos e 4,62% (II 4,01%-5,18%) e 4,19% de DALYs (3,82%-4,53%), respectivamente.¹

Em 2019, no Brasil, a taxa de incidência de DIC (principalmente infarto agudo do miocárdio) padronizada por idade foi de 78 (II 95%, 69-88) por 100.000 em mulheres e 148 (II 95%, 130-166) por 100.000 em homens. Em relação à DIC crônica (IAM prévio, angina estável ou insuficiência cardíaca isquêmica), a prevalência padronizada por idade foi de 1.046 (II95%, 905-1.209) por 100.000 mulheres e 2.534 (II95%, 2.170-2.975) por 100.000 homens.² A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, inquérito epidemiológico de base domiciliar, com entrevistas com representatividade nacional, utilizando o “Questionário de Angina da OMS/Rose”, relatou que a prevalência de angina leve (grau I) foi de 9,1% (IC95% 8,5-9,7) e 5,9% (5,3-6,4), em mulheres e homens, respectivamente.³ Em relação à angina moderada/grave (grau II), na PNS de 2019, também foi 5,5% mais frequente em mulheres do que em homens. 3,3%.⁴

Entre os fatores de risco (FR) para DCV em mulheres brasileiras, destacam-se a hipertensão arterial sistêmica, os riscos dietéticos, a obesidade, o aumento do colesterol sérico e a glicemia de jejum elevada (Figura 1).¹ O FR que mais aumentou no Brasil, de 1990 a 2019, foi o índice de massa corporal (IMC) elevado, causando alterações metabólicas que levarão à hipertensão arterial, diabetes e

dislipidemia, aumentando o risco individual, principalmente para as mulheres.⁵ Fatores de risco específicos para AVC nas mulheres incluem gravidez, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, uso de contracepção oral, uso de hormônios na menopausa e alterações no estado hormonal.⁶

A prevalência de hipertensão autorreferida no Brasil foi de 23,9%, sendo maior no sexo feminino do que no masculino (26,4% versus 21,1%, respectivamente).⁴ A mortalidade cardiovascular atribuída à hipertensão arterial foi maior nas mulheres de 65 a 79 anos de idade, e em homens de 50 a 79 anos.² Nos EUA, embora menos mulheres tenham hipertensão antes dos 55 anos, a porcentagem de mulheres com hipertensão é maior entre 55-74 anos, e mais mulheres do que homens têm hipertensão após os 75 anos.⁶ É importante notar que em vários ensaios clínicos randomizados com anti-hipertensivo, o risco de resultados adversos foi significativamente reduzido pelo tratamento farmacológico e foi comparável para mulheres e homens.⁷

Os riscos alimentares foram o segundo FR mais importante para DCV em 2019, respondendo por 5,0 e 5,7% das mortes por DIC e 2,6 e 2,4% das mortes por AVC em mulheres e homens, respectivamente. A inatividade física, outro FR comportamental, aumentou de 1990 a 2019 no Brasil, com predomínio de mulheres, 4,7%, em relação aos homens, 3,1%.⁵ A eficácia do aconselhamento para incentivar a atividade física indicou diferenças significativas de sexo, com as mulheres necessitando de acompanhamento mais substantivo do que os homens para induzir mudanças comportamentais e reversão do estilo de vida sedentário.⁸

Segundo dados do IBGE, no Brasil, os percentuais de adultos (idade ≥18 anos) com excesso de peso e obesidade em 2019 foram, respectivamente, 62,6% (IC 95%, 59,1-66,0) e 29,5% (IC 95%, 25,4-34,0) para mulheres e 57,5% (IC 95%, 54,8-60,2) e 21,8% (IC 95%, 19,2-24,7) para homens. Observou-se aumento progressivo da obesidade com o aumento da idade, variando de 10,7% (IC 95%, 7,7-14,7) [feminino: 13,5% (IC 95%, 8,8-20,4); masculino: 7,9% (IC 95%, 4,8-12,8);] na faixa etária de 18-24 anos a 34,4% (IC 95%, 29,7-39,4) [feminino: 38,0% (IC 95%, 32,3-44,0); masculino: 30,2% (IC 95%, 24,8-36,3)] na faixa etária de 40-59 anos. Destaca-se que a maior prevalência de excesso de peso e obesidade foi no sexo feminino para todas as faixas etárias.² Nos EUA, a obesidade aumentou substancialmente desde a década de 1960 até o presente momento, sendo também a obesidade mais comum em mulheres do que em homens.⁶

Obesidade, padrão alimentar e sedentarismo são fatores de risco bem conhecidos para o desenvolvimento de diabetes tipo

Palavras-chave

Mulheres; Prevenção; Doença Cardiovascular.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Rua Visconde de Pirajá, 330 Sala 1114. CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220028>

Taxas de mortalidade por DCV atribuível a risco padronizadas por idade, GBD 2019

A- Taxa de mortalidade – Mulheres			A- Taxa de DALYs – Mulheres		
Posição	Taxa	Fator de risco	Posição	Taxa	Fator de risco
1ª	76,8	Pressão arterial sistólica elevada	1ª	1552	Pressão arterial sistólica elevada
2ª	38,4	Riscos alimentares	2ª	924	Índice de massa corporal elevado
3ª	36,2	Índice de massa corporal elevado	3ª	831	Riscos alimentares
4ª	33,8	Colesterol LDL elevado	4ª	692	Colesterol LDL elevado
5ª	27,2	Glicemia de jejum elevada	5ª	524	Tabagismo
6ª	20,0	Tabagismo	6ª	484	Glicemia de jejum elevada
7ª	12,3	Baixo nível de atividade física	7ª	262	Poluição do ar
8ª	11,0	Disfunção renal	8ª	204	Disfunção renal
9ª	10,8	Poluição do ar	9ª	197	Baixo nível de atividade física
10ª	3,9	Outros riscos ambientais	10ª	69	Outros riscos ambientais
11ª	3,1	Temperatura não ideal	11ª	55	Temperatura não ideal
12ª	0,2	Uso de álcool	12ª	15	Uso de álcool

B- Taxa de mortalidade – Homens			B- Taxa de DALYs – Homens		
Posição	Taxa	Fator de risco	Posição	Taxa	Fator de risco
1ª	113,0	Pressão arterial sistólica elevada	1ª	2561	Pressão arterial sistólica elevada
2ª	65,7	Riscos alimentares	2ª	1546	Riscos alimentares
3ª	54,2	Índice de massa corporal elevado	3ª	1315	Índice de massa corporal elevado
4ª	47,9	Colesterol LDL elevado	4ª	1311	Colesterol LDL elevado
5ª	47,1	Glicemia de jejum elevada	5ª	972	Tabagismo
6ª	36,9	Tabagismo	6ª	906	Glicemia de jejum elevada
7ª	16,8	Disfunção renal	7ª	421	Poluição do ar
8ª	16,6	Poluição do ar	8ª	352	Disfunção renal
9ª	15,4	Baixo nível de atividade física	9ª	276	Baixo nível de atividade física
10ª	7,8	Outros riscos ambientais	10ª	183	Uso de álcool
11ª	6,5	Uso de álcool	11ª	150	Outros riscos ambientais
12ª	4,4	Temperatura não ideal	12ª	88	Temperatura não ideal

	Riscos metabólicos	Riscos ambientais/ocupacionais	Riscos comportamentais
--	--------------------	--------------------------------	------------------------

Figura 1 – Ranking de taxas de mortalidade e de DALYs por doenças cardiovasculares atribuíveis a fatores de risco padronizadas por idade, em 2019, no Brasil, para mulheres (A) e homens (B).¹ DALY: anos de vida ajustados por desabilidade; DCV: doença cardiovascular; GBD: Global Burden of Disease; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

2. A prevalência de diabetes aumenta claramente à medida que a prevalência de obesidade aumenta.² Dados da PNS (2014 a 2015), no Brasil, mostraram que a prevalência foi maior em mulheres, indivíduos com idade superior a 30 anos e entre aqueles com sobrepeso ou obesidade.⁴ O diabetes é um fator de risco coronariano mais poderoso para as mulheres do que para os homens, anulando seu efeito protetor de sexo mesmo entre mulheres na pré-menopausa.^{9,10}

É importante notar que as mulheres são duas vezes mais propensas a ter escores de depressão após o infarto do miocárdio. Na *Women's Health Initiative*, os sintomas

depressivos aumentaram significativamente o risco de morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas.¹¹ Utilizando dados da PNS de 2013, com 31.847 mulheres, os episódios depressivos maiores e a ideação suicida foram avaliados com o *Patient Health Questionnaire*. A vitimização por violência e outras variáveis sociodemográficas foram autorreferidas. As mulheres apresentaram maiores prevalências de episódio depressivo (OR = 2,36; IC 95% 2,03-2,74), ideação suicida (OR = 2,02; IC 95% 1,73-2,36) e vitimização por violência (OR = 1,73; IC 95% 1,45-2,06).¹² Os autores discutiram teorias biológicas da depressão que envolvem função hormonal,

adversidade social, incluindo maus-tratos, papéis de sexo e violência, que é maior em mulheres, e seu impacto psicológico pode ser muito significativo tanto para transtornos depressivos quanto para ideação suicida, associando-se provavelmente com mais DCV nessas mulheres.¹²

Os fatores inerentes ao sexo são de fundamental importância para o sexo feminino, e irão afetar a ocorrência de DCV ao longo da vida das mulheres. Os distúrbios hipertensivos são os distúrbios cardiovascular mais prevalentes na gravidez, ocorrendo em 5-10% das gestações norte-americanas. A hipertensão gestacional ocorre em 6-7% das gestações e pré-eclâmpsia/eclâmpsia em até 10% das gestações. A pré-eclâmpsia nos EUA aumentou 25% nas últimas duas décadas e está entre as principais causas de morbidade e mortalidade materna/perinatal que afetam desproporcionalmente as mulheres afro-americanas.^{13,14}

Estudo transversal multicêntrico, com 27 maternidades de referência de todas as regiões do Brasil, referentes a 82.388 parturientes ao longo de 1 ano, identificou 9.555 casos de morbidade materna grave. Houve 140 mortes e 770 casos de *near miss* materno. A principal causa determinante de complicação materna foi a doença hipertensiva.¹⁵

Pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, hipertensão induzida pela gravidez, parto prematuro, bebê pequeno para a idade gestacional são todos indicadores precoces de risco cardiovascular aumentado. Por exemplo, a pré-eclâmpsia está associada a um aumento de 3-6 vezes na hipertensão crônica subsequente, um aumento de 2 vezes na DIC e AVC, um aumento de 4 vezes na insuficiência cardíaca e um aumento duplicado na morte cardiovascular. Além disso, a pré-eclâmpsia está associada à disfunção endotelial residual pós-parto e associada a um aumento do cálcio da artéria coronária. Uma história detalhada de complicações na gravidez é um componente intrínseco da avaliação do risco cardiovascular para as mulheres.^{13,14} Recomendamos que nossos colegas obstetras e ginecologistas abordem o risco cardiovascular e os FR em mulheres com essas complicações na gravidez.

É fundamental destacar que, no início da década de 1970 nos países desenvolvidos e na década de 1980 no Brasil, houve uma diminuição significativa da mortalidade por DCV. Esse fenômeno provavelmente foi associado ao controle dos FR (por exemplo, redução do consumo de tabaco, tratamento e controle da hipertensão), tratamento de pacientes com alto risco cardiovascular (uso generalizado de estatinas, trombólise e ICP/*stents* para SCA, melhor tratamento da insuficiência cardíaca), e melhora dos determinantes sociais. No entanto, as taxas de mortalidade por AVC e DALYs ainda são altas em mulheres. Além disso, há evidências recentes de que a taxa de declínio pode ter diminuído e que está ocorrendo sinais precoces de reversão em alguns grupos populacionais, como adultos jovens, principalmente mulheres. Essa tendência foi observada nos EUA cerca de 5 anos antes do Brasil. Provavelmente está associado às lacunas no tratamento das DCV em mulheres, e ao aumento do sobrepeso e obesidade, diabetes, estresse e síndrome depressiva/ansiedade em mulheres jovens.^{2,6,7,14}

Embora a DCV esteja aumentando em mulheres jovens, a avaliação sistemática do risco de DCV em mulheres <50 anos de idade e homens <40 anos de idade, sem fatores de DCV conhecidos, não é recomendada nas diretrizes. Dado o aumento da DCV em adultos jovens, sugerimos que os limiares de idade mais jovens possam ser autorizados. Evidências sugerem que a evolução da PA ao longo da vida difere nas mulheres em comparação com os homens, potencialmente resultando em um aumento do risco cardiovascular em limiares mais baixos de PA. Além disso, o tabagismo prolongado é mais perigoso para as mulheres do que para os homens, e as mulheres com diabetes tipo 2 e fibrilação atrial parecem ter um risco particularmente maior de AVC.^{16,17}

Os FR relacionados ao sexo requerem considerações especiais que estão resumidas na Tabela 1. Uma história de desfechos adversos na gravidez pode ser mais útil em mulheres mais jovens, antes do desenvolvimento de FR convencional e essencial para o aconselhamento das mulheres sobre prevenção de riscos. Neste momento, não há justificativa para

Tabela 1 – Recomendações para prevenção primária de fatores de risco relacionados ao sexo para doença cardiovascular em mulheres¹⁴

Fatores de risco relacionados ao sexo	Recomendações padrão	Recomendações adicionais
* Doenças hipertensivas da gravidez (hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP) * Diabetes mellitus gestacional * Restrição de crescimento intrauterino * Parto prematuro (idiopático/espontâneo) * Descolamento de placenta * Obesidade/ganho excessivo de peso na gravidez/retenção de peso pós-parto * Distúrbios do sono; apneia obstrutiva do sono moderada a grave * Idade materna superior a 40 anos	Triagem de risco cardiovascular em até 3 meses após o parto • Histórico médico • Exame físico • Exames laboratoriais	- O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia atualmente recomenda iniciar aspirina em dose baixa em mulheres com pelo menos 1 fator de risco alto (história de pré-eclâmpsia, gravidez multifetal, hipertensão crônica, diabetes mellitus I ou II, doença renal crônica ou doença autoimune) ou pelo menos 2 fatores de risco moderados (nuliparidade, obesidade, histórico familiar de pré-eclâmpsia, fatores socioeconômicos, idade > 35 anos ou fatores de história pessoal) para reduzir o risco de pré-eclâmpsia. - A aspirina em dose baixa, iniciada no começo da gravidez, pode prevenir a restrição de crescimento intrauterino em certas pacientes.
SOP	Histórico médico Exame físico	Todas as mulheres com SOP devem ser rastreadas para risco cardiovascular, incluindo, pelo menos, verificação anual da pressão arterial, painel lipídico em jejum, triagem para controle glicêmico e avaliações para tabagismo e atividade física.
Menopausa prematura	Exames laboratoriais	Diurético tiazídico para reduzir a excreção de cálcio e prevenir a osteoporose em idades avançadas

HELLP: hemólise, elevação das enzimas hepáticas, plaquetopenia; SOP: Síndrome de ovário policístico.

a terapia hormonal na menopausa com o objetivo de prevenir DCV. Considerando os FR sexo-específico; as estatinas são recomendadas para prevenção secundária, hiperlipidemia primária (LDL-C ≥ 190 mg/dl), diabetes mellitus e prevenção primária na faixa etária de 40 a 75 anos e risco alto ($\geq 20\%$) ou intermediário ($\geq 7,5\%$ a $< 20\%$) com potenciadores de risco (menopausa precoce, condições associadas à gravidez que aumentam o risco de DCV). O uso de ácido acetilsalicílico é indicado apenas na prevenção secundária (doença coronariana, ataque isquêmico transitório/AVC prévio, doença arterial periférica).¹⁴

Diretrizes futuras devem evitar a incorporação de perspectivas históricas e infundadas que impeçam melhorias na saúde da mulher durante a gravidez e ao longo de sua vida reprodutiva.¹⁸ É fundamental promover iniciativas para aumentar o conhecimento sobre a importância da saúde cardiovascular ao longo da vida da mulher. Além disso, é fundamental compreender melhor as disparidades locais na saúde cardiovascular das mulheres para definir políticas públicas e assistência à saúde, reduzir lacunas, e promover a equidade de sexo na atenção à saúde brasileira.

Referências

1. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. Global Health Data Exchange website [Internet]. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2019 [cited 2022 Jan 6]. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
2. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(1):115-373 doi.org/10.36660/abc.20211012.
3. Lotufo PA, Malta DC, Szwarcwald CL, Stopa SR, Vieira ML, Bensenor IM. Prevalence of Angina Pectoris in the Brazilian Population from the Rose Questionnaire: Analysis of the National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18 Suppl 2:123-31. doi: 10.1590/1980-5497201500060011.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde: 2019: Informações Sobre Domicílios, Acesso e Utilização dos Serviços de Saúde – Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Brasília: IBGE; 2020.
5. Brant LCC, Nascimento BR, Veloso GA, Gomes CS, Polanczyk CA, Oliveira GMM, Ribeiro ALP, Malta DC, et al. Burden of Cardiovascular Diseases Attributable to Risk Factors in Brazil: Data From the Global Burden of Disease 2019. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021(54). Epub ahead of print.
6. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):254-743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
7. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circ Res*. 2017 20;120(2):366-80. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309115.
8. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.12703.
9. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Merz CNB, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet Women and Cardiovascular Disease Commission: Reducing the Global Burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385-438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
10. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
11. Jones SM, Weitlauf J, Danhauer SC, Qi L, Zaslavsky O, Wassertheil-Smoller S, et al. Prospective data From the Women's Health Initiative on depressive symptoms, stress, and inflammation. *J Health Psychol*. 2017;22(4):457-64. doi: 10.1177/1359105315603701.
12. Carpena MX, Costa FDS, Martins-Silva T, Xavier MO, Loret de Mola C. Why Brazilian Women Suffer More From Depression and Suicidal Ideation: A Mediation Analysis of the Role of Violence. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(5):469-74. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0572.
13. Perak AM, Ning H, Khan SS, van Horn LV, Grobman WA, Lloyd-Jones DM. Cardiovascular Health Among Pregnant Women, Aged 20 to 44 Years, in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(4):e015123. doi: 10.1161/JAHA.119.015123.
14. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2602-18. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
15. Cecatti JG, Costa ML, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, Sousa MH, et al. Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity: A Powerful National Collaboration Generating Data on Maternal Health Outcomes and Care. *BJOG*. 2016;123(6):946-53. doi: 10.1111/1471-0528.13614.
16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
17. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019 4;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204.
18. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, Baird SM, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(2):21-41. doi: 10.1161/HYP.0000000000000208.



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

Justificativa e Desenho do Ensaio Clínico Randomizado COVID-19 Outpatient Prevention Evaluation (COPE - Coalition V): Hidroxicloroquina vs. Placebo em Pacientes Não Hospitalizados

Rationale and Design of the COVID-19 Outpatient Prevention Evaluation (COPE - Coalition V) Randomized Clinical Trial: Hydroxychloroquine vs. Placebo in Non-Hospitalized Patients

Haliton Alves de Oliveira Junior,¹ Cleusa P. Ferri,¹ Icaro Boszczowski,¹ Gustavo B. F. Oliveira,¹ Alexandre B. Cavalcanti,^{2,3} Regis G. Rosa,^{3,4} Renato D. Lopes,^{5,6} Luciano C. P. Azevedo,^{3,7} Viviane C. Veiga,^{3,8} Otavio Berwanger,⁹ Álvaro Avezum,¹ em nome dos Investigadores do COPE - COALIZÃO COVID-19 V

Centro Internacional de Pesquisa, Hospital Alemão Oswaldo Cruz,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Pesquisa HCor,² São Paulo, SP – Brasil

Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICnet),³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,⁴ Porto Alegre, PR – Brasil

Brazilian Clinical Research Institute (BCRI),⁵ São Paulo, SP – Brasil

Duke University Medical Center – Duke Clinical Research Institute,⁶ Durham – EUA

Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês,⁷ São Paulo, SP – Brasil

Beneficência Portuguesa de São Paulo,⁸ São Paulo, SP – Brasil

Academic Research Organization, Hospital Israelita Albert Einstein,⁹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Apesar da necessidade de opções terapêuticas específicas para a doença do coronavírus 2019 (covid-19), ainda não há evidências da eficácia de tratamentos específicos no contexto ambulatorial. Há poucos estudos randomizados que avaliam a hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes não hospitalizados. Esses estudos não indicaram benefício com o uso da HCQ; no entanto, avaliaram desfechos primários diferentes e apresentaram vieses importantes na avaliação dos desfechos.

Objetivo: Investigar se a HCQ possui o potencial de prevenir hospitalizações por covid-19 quando comparada ao placebo correspondente.

Métodos: O estudo COVID-19 Outpatient Prevention Evaluation (COPE) é um ensaio clínico randomizado, pragmático, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo que avalia o uso da HCQ (800 mg no dia 1 e 400 mg do dia 2 ao dia 7) ou placebo correspondente na prevenção de hospitalizações por covid-19 em casos precoces confirmados ou suspeitos de pacientes não hospitalizados. Os critérios de inclusão são adultos (≥ 18 anos) que procuraram atendimento médico com sintomas leves de covid-19, com randomização ≤ 7 dias após o início dos sintomas, sem indicação de hospitalização na triagem do estudo e com pelo menos um fator de risco para complicações (> 65 anos, hipertensão, diabetes melito, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras doenças pulmonares crônicas, tabagismo, imunossupressão ou obesidade). Todos os testes de hipótese serão bilaterais. Um valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo em todas as análises. Clinicaltrials.gov: NCT04466540.

Resultados: Os desfechos clínicos serão avaliados centralmente por um comitê de eventos clínicos independente cegado para a alocação dos grupos de tratamento. O desfecho primário de eficácia será avaliado de acordo com o princípio da intenção de tratar.

Conclusão: Este estudo apresenta o potencial de responder de forma confiável a questão científica do uso da HCQ em pacientes ambulatoriais com covid-19. Do nosso conhecimento, este é o maior estudo avaliando o uso de HCQ em indivíduos com covid-19 não hospitalizados.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Hidroxicloroquina; Ensaio Clínico Controlado Aleatório.

Correspondência: Álvaro Avezum •

Hospital Alemão Oswaldo Cruz – International Research Center – Rua João Julião, 331. CEP 01323-903, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: aavezum@haoc.com.br

Artigo recebido em 28/09/2021, revisado em 12/11/2021, aceito em 24/11/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210832>

Abstract

Background: Despite the need for targeting specific therapeutic options for coronavirus disease 2019 (COVID-19), there has been no evidence of effectiveness of any specific treatment for the outpatient clinical setting. There are few randomized studies evaluating hydroxychloroquine (HCQ) in non-hospitalized patients. These studies indicate no benefit from the use of HCQ, but they assessed different primary outcomes and presented important biases for outcome evaluation.

Objective: To evaluate if HCQ may prevent hospitalization due to COVID-19 compared to a matching placebo.

Methods: The COVID-19 Outpatient Prevention Evaluation (COPE) study is a pragmatic, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating the use of HCQ (800 mg on day 1 and 400 mg from day 2 to day 7) or matching placebo for the prevention of hospitalization due to COVID-19 in early non-hospitalized confirmed or suspected cases. Inclusion criteria are adults (≥ 18 years) seeking medical care with mild symptoms of COVID-19, with randomization ≤ 7 days after symptom onset, without indication of hospitalization at study screening, and with at least one risk factor for complication (> 65 years; hypertension; diabetes mellitus; asthma; chronic obstructive pulmonary disease or other chronic lung diseases; smoking; immunosuppression; or obesity). All hypothesis tests will be two-sided. A p -value < 0.05 will be considered statistically significant in all analyses. Clinicaltrials.gov: NCT04466540.

Results: Clinical outcomes will be centrally adjudicated by an independent clinical event committee blinded to the assigned treatment groups. The primary efficacy endpoint will be assessed following the intention-to-treat principle.

Conclusion: This study has the potential to reliably answer the scientific question of HCQ use in outpatients with COVID-19. To our knowledge, this is the largest trial evaluating HCQ in non-hospitalized individuals with COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Hydroxychloroquine; Randomized Controlled Trial.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

Em dezembro de 2019, um grupo de pacientes com pneumonia de causa desconhecida foi identificado em Wuhan, na província de Hubei, na China.¹ O sequenciamento de alto rendimento de amostras do trato respiratório inferior indicou a presença de um novo coronavírus, chamado novo coronavírus 2019 ou, mais recentemente, coronavírus² causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que causa uma condição clínica complicada que afeta a função pulmonar (denominada doença do coronavírus 2019, ou covid-19), a qual ainda não havia sido detectada em seres humanos ou animais.¹⁻⁴

Apesar da necessidade de terapias específicas para a covid-19, não há evidências claras da efetividade de nenhum tratamento no contexto ambulatorial. Dessa forma, a avaliação de opções terapêuticas, como agentes farmacológicos com propriedades antivirais, é essencial para reduzir o risco de deterioração clínica, hospitalização, necessidade de ventilação mecânica e morte, especialmente na fase inicial da covid-19 no contexto ambulatorial. Atualmente, há alguns ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliando o efeito da cloroquina/hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes não hospitalizados. No contexto da profilaxia pré e pós-exposição, os estudos clínicos não identificaram benefícios em relação à taxa de infecção da covid-19,⁵⁻⁹ enquanto outros estudos identificaram um aumento na ocorrência de efeitos adversos em pacientes que receberam cloroquina/HCQ.^{6,7} Contudo, é importante ressaltar que esses estudos continham vieses significativos e, quando considerados em conjunto, apresentaram heterogeneidade significativa de resultados devido a diferenças nos regimes de dosagem, critérios de inclusão e desfechos primários.

Considerando os casos de covid-19 não hospitalizados, os ECRs não encontraram diferenças significativas na taxa de hospitalização ao comparar HCQ e placebo¹⁰ ou cuidado usual.¹¹ Além disso, alguns ECRs não identificaram benefício em relação à cura ou redução da carga viral ao

comparar HCQ e placebo¹² ou cuidado usual.¹⁰ Alguns ECRs relataram um aumento na ocorrência de eventos adversos em pacientes que receberam HCQ.^{10,11} Portanto, são necessários estudos mais abrangentes, com melhor rigor metodológico.

O principal objetivo do presente estudo é investigar se o tratamento precoce com HCQ diminui o risco de hospitalização (desfecho primário de eficácia) por complicações clínicas relacionadas à covid-19 em 30 dias após a randomização.

Métodos

Desenho do estudo

Este é um ensaio clínico randomizado, pragmático, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo. Foi realizada alocação na proporção 1:1 para avaliar as potenciais propriedades antivirais do tratamento precoce com HCQ (800 mg VO no dia 1 e 400 mg VO do dia 2 ao dia 7) em comparação com placebo correspondente na prevenção de hospitalizações por complicações relacionadas à covid-19 em pacientes não hospitalizados com suspeita ou confirmação de covid-19. O fluxo de trabalho planejado é apresentado na Figura 1. O presente estudo segue os Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) (Tabela Suplementar 1).

Local do estudo

Este estudo será conduzido em 56 centros de diferentes regiões geográficas do Brasil. Os centros são serviços de saúde ambulatoriais privados e públicos que receberam aprovação para participar do estudo após avaliação de viabilidade favorável, conformidade com as boas práticas clínicas e aprovação do comitê de ética.

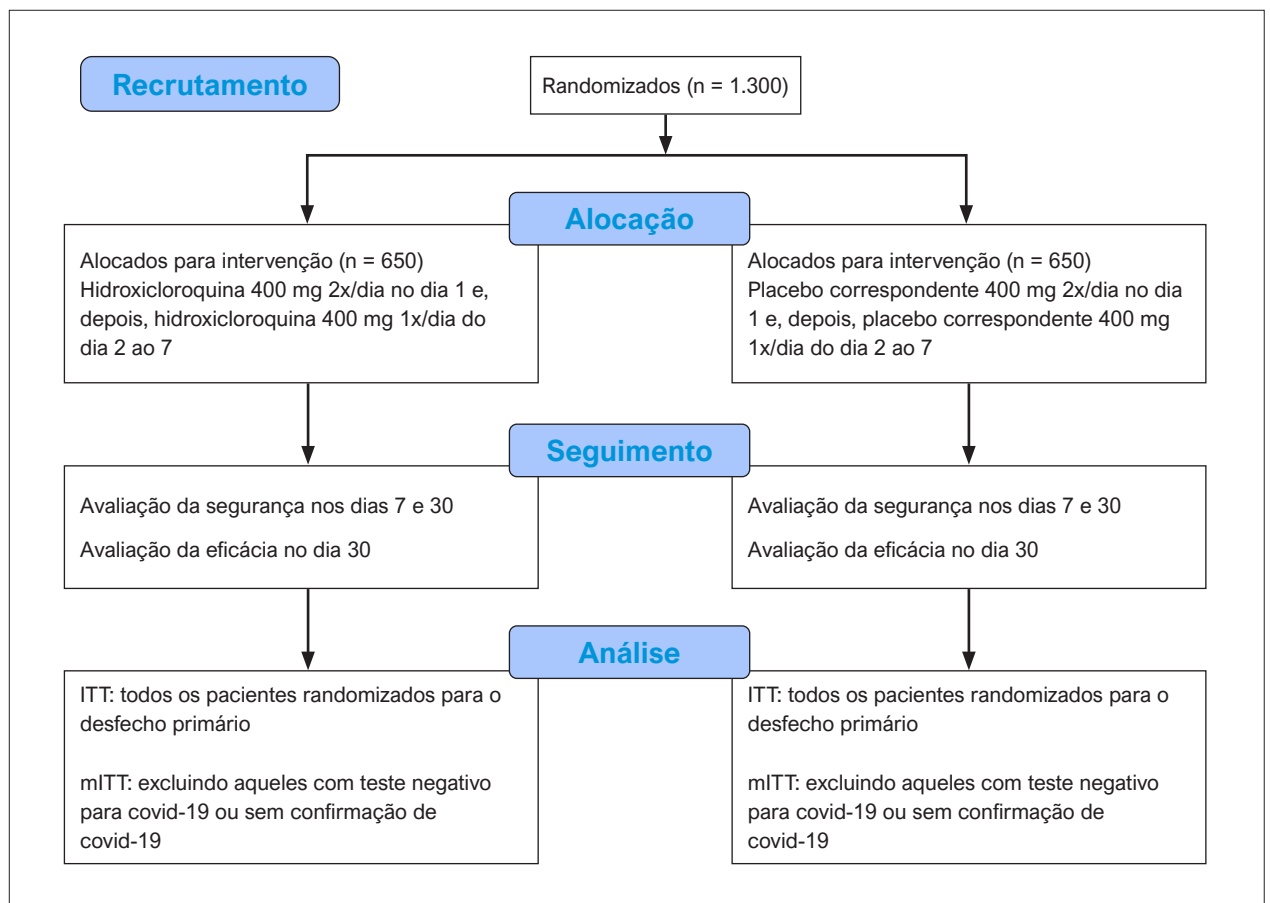


Figura 1 – Diagrama CONSORT mostrando o fluxo de trabalho e o recrutamento planejado para o estudo. ITT: intenção de tratar; mITT: intenção de tratar modificada.

Objetivo primário

Objetivamos investigar se o tratamento com HCQ está associado a uma redução na necessidade de hospitalização por complicações clínicas relacionadas à covid-19 suspeita ou confirmada em 30 dias após a randomização no contexto ambulatorial. A hospitalização é definida como um período de permanência hospitalar ≥ 24 horas ou pelo menos mais um dia de hospitalização adjudicada. Os critérios de hospitalização seguirão a prática clínica local de cada centro participante.

Objetivos secundários

Avaliar o efeito do tratamento com HCQ comparado ao placebo em pacientes ambulatoriais com suspeita ou confirmação de covid-19, aos 30 dias de seguimento, em relação aos seguintes desfechos:

1. Asma não controlada após ≥ 5 dias desde o início do medicamento: resposta afirmativa em três ou quatro itens do questionário Global Initiative for Asthma, descrito na Tabela Suplementar 2;
2. Pneumonia: definida por critérios clínico-radiológicos, incluindo histórico de tosse e a presença de um ou mais dos seguintes sinais/sintomas: escarro, dispneia,

dor no peito, suor ou febre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$) + tomografia computadorizada do tórax com opacidade em vidro fosco uni ou bilateral, consolidações focais ou opacidades mistas (incluindo sinal do halo invertido);

3. Otite média: definida por critérios clínicos de febre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$) e otalgia + protuberância da membrana timpânica;
4. Tempo até a resolução da febre: o dia 0 da resolução da febre será definido como o primeiro dia sem febre ($< 37,5^{\circ}\text{C}$) após a inclusão no estudo, seguido por pelo menos 2 dias consecutivos. A temperatura será obtida através de relato do participante no diário do paciente;
5. Tempo até a melhora dos sintomas respiratórios (tosse, coriza);
6. Hospitalização em unidade de terapia intensiva (UTI): admissão na UTI por complicações clínicas relacionadas à covid-19;
7. Necessidade de intubação orotraqueal: necessidade clínica conforme a avaliação do médico assistente;
8. Duração da ventilação mecânica: número de dias na ventilação mecânica até a extubação ou morte;

Artigo Original

9. Mortalidade: morte por qualquer causa que ocorra em 30 dias após a randomização;

A segurança clínica também será avaliada em 30 dias após a randomização:

1. Hipoglicemia: alteração na frequência de episódios em pacientes diabéticos em uso de hipoglicemiantes, percebida por sinais ou sintomas clínicos ou medida em dispositivos de glicemia capilar ou venosa;
2. Palpitações: autopercepção de batimentos cardíacos que poderiam ser diagnosticados como arritmias em pacientes sem histórico conhecido de intervalo QTc prolongado ou doença cardíaca preexistente;
3. Acuidade visual reduzida: alteração na acuidade visual ou diagnóstico recente de retinopatia não documentada anteriormente;
4. Diarreia: alteração no hábito intestinal com três ou mais episódios diarreicos por dia durante o uso de HCQ e 3 dias após o término do tratamento;
5. Anorexia: alteração no apetite durante o uso de HCQ e 3 dias após o término do tratamento;
6. Labilidade emocional: percepção de alteração na labilidade emocional (oscilações de humor) durante o uso de HCQ e 3 dias após o término do tratamento.

Objetivos exploratórios

Avaliar o efeito do tratamento com HCQ comparado ao placebo em pacientes ambulatoriais com suspeita ou confirmação de covid-19 em relação aos seguintes desfechos:

1. Tempo até a hospitalização após a randomização;

2. Avaliação do estado clínico do paciente no momento da hospitalização.

Critérios de elegibilidade

Definição de caso de covid-19:

- A avaliação clínica inicial dos pacientes e a triagem de elegibilidade para o estudo serão realizadas com base na classificação de casos confirmados e suspeitos, desenvolvida de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde e as recomendações da Organização Mundial da Saúde^{13,14} sobre a definição de casos, adaptada para o contexto ambulatorial (Tabela 1). Os critérios de exclusão e inclusão estão descritos na Tabela 2, incluindo aqueles relacionados à segurança cardiovascular, visto que a HCQ pode prolongar o intervalo QTc.¹⁵

Método de randomização e alocação oculta

A randomização (1:1) será gerada por um software *on-line* e realizada em blocos de permutação de tamanho 8. A ocultação da lista de randomização é mantida por meio de um sistema de randomização centralizado, automatizado e disponível 24 horas *on-line*.

Cegamento

Os pacientes, pesquisadores e profissionais de saúde serão cegados para a alocação dos medicamentos. Os desfechos clínicos serão avaliados de forma cega pelo Comitê de Julgamento de Eventos Clínicos.

Tabela 1 – Definição de caso de covid-19 para o estudo COPE (COALITION V), adaptado de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde

Caso de covid-19	Definição
Confirmado	• Indivíduos com confirmação laboratorial de covid-19 (detecção por RT-PCR do vírus SARS-CoV-2), com amostra coletada preferencialmente entre o 4º e o 7º dia desde o início dos sintomas por swabs nasofaríngeos/orofaríngeos, independentemente dos sinais e sintomas. • Teste imunológico (teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos IgM/IgG) em amostra coletada a partir do 7º dia desde o início dos sintomas e analisada por método validado.
Suspeito	Pacientes que atendem a pelo menos um dos seguintes critérios*: • Pacientes com doença respiratória aguda (febre E pelo menos um sinal/sintoma de doença respiratória, como tosse ou dispnéia) E histórico de viagem ou residência em local com relato de transmissão comunitária de covid-19 nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas; • Pacientes com doença respiratória aguda E contato com um caso confirmado ou provável (com doença respiratória aguda sem confirmação laboratorial) de covid-19 nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas.

* Dependendo do estado clínico do paciente, esses critérios podem ser complementados por achados radiológicos (infiltração intersticial na radiografia do tórax e/ou opacidade em vidro fosco na tomografia computadorizada do pulmão). É importante ressaltar que a maioria dos pacientes a serem tratados apresentarão sintomas leves, sem indicação clínica para exame de imagem.

Tabela 2 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios gerais	
Adultos (> 18 anos) que procuraram atendimento médico com suspeita ou confirmação de covid-19 ≤ 7 dias após o início dos sintomas, com sintomas leves, sem indicação clara de hospitalização e pelo menos um dos seguintes fatores de risco para complicações clínicas:	
Critérios de inclusão	
1.	Idade > 65 anos;
2.	Hipertensão;
3.	Diabetes melito;
4.	Asma;
5.	Doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras doenças pulmonares crônicas;
6.	Tabagismo;
7.	Imunossupressão;
8.	Obesidade (definida como índice de massa corporal ≥ 30 kg/m ²).
Critérios de exclusão	
1.	Hospitalização imediata após o primeiro atendimento médico;
2.	Teste positivo para influenza no primeiro atendimento médico;
3.	Hipersensibilidade conhecida à hidroxycloquina/cloroquina;
4.	Diagnóstico prévio de retinopatia ou degeneração macular;
5.	Diagnóstico prévio de síndrome do QT longo, histórico de morte súbita em parentes próximos (pais e irmãos), insuficiência cardíaca descompensada, doença arterial coronariana instável, uso de medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que possam aumentar a biodisponibilidade ou o efeito da hidroxycloquina;
6.	Evidência de doença hepática conhecida, relatada pelo paciente;
7.	Evidência de doença renal crônica conhecida, relatada pelo paciente;
8.	Pacientes com pancreatite;
9.	Eletrocardiograma basal com intervalo QTc ≥ 480 ms;
10.	Uso crônico de hidroxycloquina/cloroquina por outros motivos;
11.	Gravidez.

Intervenções do estudo

Os dois braços do estudo receberão cuidado usual de acordo com a prática local, que basicamente consiste em recomendações gerais e medicação para alívio dos sintomas. As medidas de apoio e cuidado padrão são definidas como quaisquer tratamentos além dos medicamentos utilizados no estudo necessários para o cuidado do paciente com covid-19, a critério do médico assistente.

Os pacientes do grupo HCQ receberão uma dose de 400 mg 2x/dia no primeiro dia e uma dose de 400 mg 1x/dia do segundo ao sétimo dia. Os pacientes do grupo placebo receberão o mesmo regime de administração.

Avaliação dos desfechos e seguimento

Serão realizados dois contatos por telefone com os participantes (7 e 30 dias) para avaliar a adesão, os sintomas e a necessidade de atendimento médico para detectar uma possível progressão da doença ou a presença de eventos adversos causados pelo tratamento.

Interrupção do tratamento

Caso sejam confirmados testes negativos para covid-19 em pacientes com suspeita de infecção, o seguinte procedimento será realizado:

- Quando o teste para SARS-CoV-2 (reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase/reverse *transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) for realizado no hospital em que o paciente foi randomizado, o pesquisador responsável do centro deverá obter essa informação e compartilhá-la com o centro coordenador (Centro Internacional de Pesquisa do Hospital Alemão Oswaldo Cruz). O paciente será aconselhado a interromper o tratamento e continuará sendo acompanhado até o fim do seguimento de 30 dias.
- Quando o teste para SARS-CoV-2 (RT-PCR) for realizado em outro laboratório, o participante deverá entrar em contato com o centro em que foi randomizado, o qual, então, deverá informar o centro coordenador.

O paciente será aconselhado a interromper o tratamento ou não, conforme apropriado, e continuará sendo acompanhado por até 30 dias.

O estudo será interrompido caso sejam observados benefícios claros da intervenção no desfecho primário ou um aumento na frequência de eventos adversos graves. O Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) irá monitorar atentamente qualquer ocorrência de eventos adversos imprevistos ou graves para, se necessário, recomendar o encerramento do estudo para garantir a segurança dos pacientes.

Relato e manejo de eventos adversos

Neste protocolo, os eventos adversos não são considerados um desfecho do estudo, exceto aqueles classificados como graves (hospitalização por covid-19 e morte).

A coleta ativa dos eventos adversos ocorrerá a partir do momento em que o participante assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As informações coletadas devem incluir os dados do histórico clínico do paciente e as comorbidades, o diagnóstico do evento (com base em sinais e sintomas), a classificação da gravidade, a data de início, a definição da probabilidade de relação causal, bem como a causa do evento de acordo com o pesquisador, a decisão médica, a evolução do paciente em relação aos desfechos adversos, os critérios utilizados para classificar a gravidade do evento e a data de término.

Relato e julgamento dos desfechos

O desfecho primário será avaliado por médicos com experiência prévia e atual na validação de eventos clínicos com base em padrões internacionais. Hospitalizações em 30 dias por causas relacionadas à covid-19 serão documentadas pela equipe médica. As informações serão coletadas para análise pelo Comitê de Julgamento de Eventos Clínicos, sob alocação confidencial (cegado para a avaliação de eventos clínicos), conforme critérios

padronizados. O DSMB avaliará os efeitos da HCQ em comparação ao tratamento com placebo para a medida de desfecho primário (hospitalização em 30 dias) e para eventos adversos (ocorridos em 7 e 30 dias) com necessidade de atendimento médico e/ou hospitalização.

Coleta e gerenciamento de dados

Os dados serão coletados através de uma ficha clínica (*electronic case report form*, eCRF) disponível on-line e serão inseridos na eCRF por cada centro participante. O treinamento e o suporte para a utilização do sistema serão disponibilizados aos pesquisadores pelo centro coordenador.

Os dados serão coletados diretamente do paciente e/ou da família. Diversos procedimentos serão aplicados para garantir a qualidade dos dados (Tabela 3). Os dados a serem coletados durante as visitas incluem:

1. Admissão (início do estudo):
 - a. Idade, sexo, estado civil, etnia, nível educacional, renda familiar e comorbidades;
 - b. Resultados de testes moleculares ou sorológicos para covid-19 (dependendo do tempo desde o início dos sintomas/diagnóstico clínico);
 - c. Uso concomitante de medicamentos no início do estudo;
 - d. Duração dos sintomas;
2. No sétimo dia após a randomização:
 - a. Avaliação da segurança (monitoramento de eventos adversos);
 - b. Adesão ao medicamento;
3. No 30º dia após a randomização:
 - a. Avaliação de eficácia (necessidade de hospitalização);
 - b. Avaliação de segurança (monitoramento de eventos adversos);

O esquema da coleta de dados e do seguimento dos participantes é apresentado na Figura 2.

Tabela 3 – Passos para garantir a qualidade da coleta e do gerenciamento dos dados

Item	Definição
Visita de iniciação	Todos os pesquisadores participarão de uma visita de iniciação do centro (treinamento on-line) antes do início do estudo para garantir a consistência dos procedimentos, incluindo a coleta de dados.
Contato	Os pesquisadores poderão ligar para o Centro Coordenador do Estudo para resolver questões ou problemas que possam surgir.
Limpeza dos dados	Será realizada limpeza periódica dos dados para identificar inconsistências (aproximadamente a cada 15 dias). Os centros serão notificados de quaisquer inconsistências para fornecer correções.
Validação estatística	Técnicas estatísticas para a identificação de erros serão realizadas durante o estudo. Essas análises incluirão a identificação de dados ausentes, dados inconsistentes, desvios de protocolo, eventos adversos relatados incorretamente (dados considerados inconsistentes com a revisão médica centralizada) e avaliação sistemática de erros.
Revisão dos dados	O Centro Coordenador/Patrocinador irá revisar os relatórios detalhados sobre triagem, inclusão, seguimento, consistência e total preenchimento dos dados mensalmente e tomará medidas imediatas para resolver quaisquer problemas.

	Período do estudo				
	Recrutamento	Alocação	Pós-alocação		Término
MOMENTOS	-t ₁	0	t ₁	t ₂	t _x
Recrutamento:					
Triagem/elegibilidade	X				
Consentimento informado	X	X			
Alocação		X			
INTERVENÇÕES					
Hidroxicloroquina					
Placebo					
MEDIÇÕES					
Basal	X	X			
Desfechos			X	X	

Figura 2 – Esquema de coleta de dados e seguimento dos participantes.

Análise estatística

Cálculo amostral

Presume-se que o desfecho primário (hospitalização) ocorrerá em 20% dos indivíduos do grupo placebo e 14% dos indivíduos do grupo HCQ, correspondendo a uma redução de 30% no risco relativo. Essa premissa foi baseada na experiência clínica local nos primeiros meses da pandemia, em que 20% dos pacientes que não receberam nenhuma intervenção foram hospitalizados após o atendimento médico inicial. A escolha do efeito do tratamento (redução de 30% no risco relativo) baseou-se em plausibilidade razoável, com a maioria dos benefícios consistindo em efeitos moderados de tratamento (20-30%). Estimou-se que uma amostra de 1.230 pacientes (615 por grupo) forneceria um poder estatístico de 80% para detectar essa redução a um nível de significância estatística de 5% com o teste do qui-quadrado, premissa de hipótese de significância bilateral e alocação de 1:1. Foi estimada uma taxa de desistência de 5% em cada grupo, o que resultaria em 1.296 indivíduos no total (648 por grupo). Portanto, decidiu-se que 1.300 indivíduos (650 por grupo) seriam randomizados para o estudo. O cálculo amostral foi realizado no software SAS 9.4 (procedimento PROC POWER).^{16,17}

Populações do estudo

A avaliação do desfecho primário (hospitalização em 30 dias) será realizada de acordo com o princípio da intenção de tratar (*intention-to-treat*, ITT), que consistirá em todos os

casos randomizados. Uma análise por ITT modificada (mITT) também será realizada após a exclusão de casos com teste negativo para covid-19.

Estatísticas descritivas gerais

Serão realizadas análises estatísticas após a resolução de todas as inconsistências, o controle de qualidade de dados e o bloqueio do banco de dados. As características clínicas e demográficas basais serão expressas em contagem e porcentagem, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme o caso. As análises de segurança irão considerar os desfechos de segurança, e os participantes serão classificados em grupos de tratamento de acordo com o medicamento que de fato receberam. Os motivos para a interrupção do estudo serão listados para cada grupo de tratamento.

A incidência de eventos adversos será resumida e apresentada por grupo de tratamento. Os eventos adversos serão resumidos de acordo com a gravidade e a intensidade por grupo de tratamento. Eventos adversos graves ou que levem à interrupção do tratamento serão listados por participante. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher será utilizado para comparar os eventos adversos entre os dois grupos.

Análise do desfecho primário

O efeito da intervenção no desfecho primário e nos desfechos secundários binários será estimado por razão de

risco (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher será utilizado para os testes de hipótese. O mesmo procedimento será realizado para os desfechos secundários definidos por proporções.

O desfecho primário também será avaliado por meio de um modelo de regressão logística mista composto por um modelo de efeitos mistos com o grupo randomizado como efeito fixo e o centro como efeito aleatório. Será relatada a razão de chance com o IC95%.

Análise dos desfechos secundários

Os desfechos secundários definidos por variáveis quantitativas de distribuição assimétrica e normal serão comparados entre os dois grupos (HCQ e placebo) através do teste *t* de Student não pareado. O teste de Mann-Whitney será utilizado para as variáveis com distribuição não normal.

O modelo de regressão de Cox será utilizado para avaliar o efeito da intervenção na mortalidade aos 30 dias. Caso ocorra o fenômeno de probabilidade monótona, ou seja, observado um número raro de eventos, será aplicada a abordagem de probabilidade parcial penalizada de Firth no modelo de regressão de Cox univariado.

O modelo de regressão de Cox univariado será utilizado para avaliar o efeito da intervenção na sobrevida livre de hospitalizações aos 30 dias. A sobrevida livre de hospitalizações aos 30 dias será construída com o método de Kaplan-Meier, e o teste de log-rank será utilizado para avaliar as diferenças entre as curvas. Será relatada a razão de risco com o IC95%.

As hipóteses de riscos proporcionais serão verificadas através de somas cumulativas de resíduos de Martingale e o teste supremo do tipo Kolmogorov com base em uma amostra de 1.000 padrões de resíduos simulados.¹⁸

Análises interinas

Três análises interinas serão realizadas utilizando a abordagem de Haybittle-Peto para avaliar a segurança e a eficácia do estudo, especificamente quando o tamanho amostral atingir 25% (325 participantes), 50% (650 participantes) e 75% (975 participantes).¹⁹ A segurança será avaliada nos dias 7 e 30, e a eficácia, no dia 30, em blocos separados. Quanto à regra de decisão, na avaliação de segurança, o estudo pode ser interrompido, de acordo com o método de Haybittle-Peto, caso haja sinal de dano (arritmia cardíaca grave, morte súbita, retinopatia em 7 dias) com $p < 0,01$ (em cada análise interina). A porcentagem de pacientes a serem analisados na avaliação de segurança no dia 7 é de 25%, correspondendo a 325 participantes. Conforme descrito anteriormente, prevê-se a análise interina nesse momento. Na avaliação de eficácia, o estudo pode ser interrompido, de acordo com o método Haybittle-Peto, caso haja sinal de benefício (desfecho primário em 30 dias após a randomização) com $p < 0,001$ (em cada análise interina).

O limite de Haybittle-Peto é uma regra de interrupção conservadora na análise interina que possui um impacto mínimo no aumento de erros tipo I em ensaios com dois braços.²⁰ Não haverá ajustes no limite final para significância estatística para análise sequencial.

Prevê-se que, durante as três análises interinas, a proporção entre casos negativos confirmados e aqueles que não foram testados será avaliada para estimar a necessidade de recálculo da amostra para garantir um poder estatístico adequado. De acordo com a proporção de casos não positivos de covid-19, será considerada a substituição da amostra, de forma a garantir um poder estatístico de 80% na amostra efetivamente analisada para o desfecho primário.

As análises serão realizadas a partir de dados completos. Além disso, será relatada a proporção de indivíduos não testados em cada grupo.

Todas as análises interinas pré-especificadas foram realizadas por um DSMB independente, que recomendou a continuação do estudo conforme o planejado após a realização de análises formais confidenciais e o envio de cartas oficiais ao Comitê Diretor do estudo COPE.

Sensibilidade e análise de subgrupos

As análises exploratórias para o desfecho primário serão realizadas considerando o efeito da intervenção dentro de subgrupos pré-especificados através de análises estratificadas e testes de interação. Esses testes de interação serão baseados em modelos de regressão logística binária que incluem o efeito do tratamento, o fator de interesse e um termo de interação entre as duas variáveis, com relato do valor de *p* para o termo de interação.

As análises serão conduzidas pelo princípio de análise de casos completos. Além disso, para o desfecho primário, se a proporção de dados ausentes for maior que 5%, uma análise de sensibilidade será realizada através de técnica de imputação de dados múltiplos.^{21,22}

Todos os testes de hipótese serão bilaterais. Um valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo em todas as análises. As análises serão realizadas no software SAS, versão 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, EUA).

Bloqueio da base de dados

Será realizado o bloqueio da base de dados após a conclusão do seguimento de 30 dias de todos os pacientes. A limpeza dos dados será feita após o monitoramento clínico. Todas as análises interinas serão disponibilizadas às agências reguladoras locais do Brasil. Será concedido acesso à base de dados apenas aos membros do Comitê Diretor e aos estatísticos antes da publicação dos resultados principais.

Supervisão do ensaio clínico

O Comitê Executivo/Diretor é responsável pela supervisão geral do estudo, pelo desenvolvimento do protocolo de estudo e pela redação do manuscrito. Todos os demais comitês respondem ao Comitê Executivo/Diretor.

O DSMB irá avaliar os efeitos da HCQ comparada ao cuidado usual em relação ao desfecho primário (hospitalização em 30 dias) e à ocorrência de eventos adversos (em 7 e 30 dias) com necessidade de atendimento médico e/ou hospitalização. As regras para a interrupção precoce do estudo serão aplicadas ao objetivo primário (eficácia) e aos eventos

adversos (segurança). O Comitê irá monitorar qualquer evento adverso grave e, se necessário, recomendar a interrupção do tratamento para garantir a segurança do paciente.

Ética e disseminação

Os registros dos participantes serão mantidos em sigilo e acessados de forma restrita apenas por indivíduos formalmente ligados ao estudo, que irão transferir as informações clínicas para formulários específicos (que não contêm informações que possam identificar os pacientes) e verificar se o estudo está sendo conduzido de forma adequada. O formulário eletrônico de coleta de dados incluirá a ID do participante e a ID do centro correspondente. Após a explicação completa dos riscos/benefícios e dos procedimentos do estudo, todos os pacientes ou representantes legais devem assinar um TCLE em conformidade com as exigências locais.

O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Está registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob o número RBR-3cbs3w e no clinicaltrials.gov sob o código NCT04466540. Quaisquer alterações feitas no protocolo devem ser aprovadas pelo comitê de ética em pesquisa/sistema CONEP antes da implementação pelos centros participantes.

O pesquisador e a equipe do centro conduzirão o estudo de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, seguindo os princípios da boa prática clínica e todas as políticas e procedimentos regulatórios e internos aplicáveis.

Após a conclusão, o estudo será submetido para publicação independentemente dos resultados e será divulgado conforme solicitado pelas autoridades locais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira Junior HA, Ferri CP, Boszczowski I, Oliveira GBF, Rosa RG, Lopes RD, Azevedo LCP, Veiga VC, Berwanger O, Avezum A, Cavalcanti AB; Obtenção de dados: Oliveira Junior HA, Boszczowski I, Oliveira GBF, Avezum A; Análise e interpretação dos dados: Oliveira Junior HA, Oliveira GBF, Avezum A; Obtenção de financiamento: Oliveira Junior HA, Oliveira GBF, Avezum A; Redação do manuscrito: Oliveira Junior HA, Ferri CP, Oliveira GBF, Avezum A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira Junior HA, Ferri CP, Oliveira GBF, Rosa RG, Lopes RD, Azevedo LCP, Veiga VC, Berwanger O, Avezum A, Cavalcanti AB.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por E.M.S Farmacêutica.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical Findings in a Group of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outside of Wuhan, China: Retrospective Case Series. *BMJ*. 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
2. World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (nCoV) Infection is Suspected. Geneva: WHO Library; 2020.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. 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):531-38. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
5. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-Exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):195-202. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6319.
6. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, et al. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):835-43. doi: 10.1093/cid/ciaa1571.
7. Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A, Stankiewicz Karita HC, Johnston C, et al. Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):344-52. doi: 10.7326/M20-6519.
8. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-25. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.
9. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa2021801.
10. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):4073-81. doi: 10.1093/cid/ciaa1009.
11. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults with Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):623-31. doi: 10.7326/M20-4207.
12. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, et al. Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial of Hydroxychloroquine with or without Azithromycin for Virologic Cure of Non-Severe COVID-19. *EclinicalMedicine*. 2020;29:100645. doi: 10.1016/j.eclim.2020.100645.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 (Clinical Guideline Covid-19) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 2020 [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/diretrizes-paradiagnostico-e-tratamento-da-covid-19-ms/>.

14. World Health Organization. Country & Technical Guidance - Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. Geneva: WHO. 2021 [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.
15. Costa IBSDS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):805-16. doi: 10.36660/abc.20200279.
16. Ryan TP. Sample Size Determination and Power. New Jersey: Wiley; 2013.
17. Shein-Chung C, Wang JSH. Sample Size Calculations in Clinical Research, Second Edition (Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series). 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series; 2008.
18. Lachin JM, Matts JP, Wei LJ. Randomization in Clinical Trials: Conclusions and Recommendations. *Control Clin Trials*. 1988;9(4):365-74. doi: 10.1016/0197-2456(88)90049-9.
19. Haybittle JL. Repeated Assessment of Results in Clinical Trials of Cancer Treatment. *Br J Radiol*. 1971;44(526):793-7. doi: 10.1259/0007-1285-44-526-793.
20. Blenkinsop A, Parmar MK, Choodari-Oskooei B. Assessing the Impact of Efficacy Stopping Rules on the Error Rates Under the Multi-Arm Multi-Stage Framework. *Clin Trials*. 2019;16(2):132-41. doi: 10.1177/1740774518823551.
21. Raghunathan T, Berglund PA, Solenberger PW. Multiple Imputation in Practice: With Examples Using IVEware. Milton Park: Taylor & Francis; 2018.
22. Patricia Berglund SGH. Multiple Imputation of Missing Data Using SAS. Cary: SAS Institute; 2014.

*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

Hábito Alimentar de Idosos Diabéticos e não Diabéticos: Vigitel, Brasil, 2016

Eating Behavior of Older Adults with and Without Diabetes: The Vigitel Survey, Brazil, 2016

Daniela de Assumpção,¹ Ana Maria Pita Ruiz,¹ Flavia Silva Arbex Borim,^{1,2} Anita Liberalesso Neri,¹ Deborah Carvalho Malta,³ Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco¹

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) - Programa de Pós-Graduação em Gerontologia,¹ Campinas, SP - Brasil

Universidade de Brasília (UnB) - Departamento de Saúde Coletiva - Escola de Ciências da Saúde,² Brasília, DF - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública,³ Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamentos: A alimentação saudável é um fator de proteção contra o diabetes tipo 2 e desempenha importante papel no tratamento do diabetes e das comorbidades associadas.

Objetivo: Caracterizar o hábito alimentar de idosos diabéticos e não diabéticos com 65 anos ou mais, residentes nas capitais brasileiras e no Distrito Federal.

Métodos: Estudo transversal com dados da pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para as Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel, 2016). Foram estimadas as prevalências de diabetes melito segundo variáveis sociodemográficas, inatividade física, autoavaliação da saúde e índice de massa corporal (IMC). O hábito alimentar foi avaliado pela frequência (semanal e diária) de consumo de alimentos saudáveis e não saudáveis, e pela substituição da comida por lanches. As diferenças foram verificadas por meio do teste Qui-quadrado de Pearson (Rao-Scott) com nível de significância de 5%.

Resultados: Foram entrevistados 13.649 idosos, e a prevalência de diabetes autorreferido foi de 27,2% (IC95%:25,5; 29,0). Nos pacientes diabéticos, observou-se maior consumo de hortaliças cruas (32,1% vs. 26,5%/3-4 dias/semana) e menor de frango (3,8% vs. 6,4%/quase nunca/nunca), suco (24,0% vs. 29,6%) e doces (6,8% vs. 16,2%) ≥ 5 dias/semana. Os percentuais de idosos com consumo de leite desnatado (51,5% vs. 44,6%) e refrigerante dietético (60,0% vs. 17,3%) ≥ 5 dias/semana, hortaliças cruas (9,1% vs. 2,5%/no jantar) e doces (37,7% vs. 20,5%/2 vezes/dia) 3-4 dias/semana foram maiores nos diabéticos, comparados aos não diabéticos.

Conclusão: As diferenças observadas sinalizam a necessidade de promover intervenções para alimentação saudável entre todos os idosos, bem como orientações específicas para os diabéticos.

Palavras-chave: Idoso; Diabetes Mellitus; Ingestão de Alimentos; Inquéritos Epidemiológicos.

Abstract

Background: A healthy diet is a protection factor against type 2 diabetes and plays an important role in the treatment of the disease, as well as associated comorbidities.

Objective: Characterize the eating habits of older adults (≥ 65 years) with and without diabetes residing in capital cities and the Federal District of Brazil.

Methods: A cross-sectional study was conducted using data from the Surveillance of Risk and Protection Factors for Chronic Diseases Through a Telephone Survey (Vigitel, 2016). The prevalence of diabetes mellitus was estimated according to sociodemographic variables, physical inactivity level, self-rated health status and body mass index. Dietary habits were assessed based on the frequency (weekly and daily) of consumption of healthy and unhealthy foods and the replacement of food by snacks. Differences were determined using Pearson's chi-square test (Rao-Scott), with the significance level set at 5%.

Results: A total of 13,649 older adults were interviewed. The prevalence of self-reported diabetes was 27.2% (95% CI: 25.5; 29.0). Compared to non-diabetics, diabetic individuals had a higher consumption of raw vegetables (32.1% vs. 26.5%/3-4 days/week) and lower consumption of chicken (3.8% vs. 6.4%/hardly ever/never), fruit juice (24.0% vs. 29.6%) and sweets (6.8% vs. 16.2%) ≥ 5 days/week. Compared to non-diabetics, diabetic individuals consumed more skim milk (51.5% vs. 44.6%) and diet soda (60.0% vs. 17.3%) ≥ 5 days/week, raw vegetables (9.1% vs. 2.5%/at dinner) and sweets (37.7% vs. 20.5%/twice/day) 3-4 days/week.

Correspondência: Daniela de Assumpção •

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. CEP 13083-887, Cidade Universitária, Zeferino Vaz, Campinas, SP - Brasil

E-mail: danideassumpcao@gmail.com

Artigo recebido em 11/11/2020, revisado em 10/02/2021, aceito em 24/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201204>

Conclusion: The observed differences emphasize the need for healthy eating interventions for all older adults, as well as specific counseling for those with diabetes.

Keywords: Aged; Diabetes Mellitus; Eating; Health Surveys.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

Globalmente, o número de diabéticos passou de 108 milhões (1980) para 422 milhões (2014), representando um aumento de quase 40% ao considerar o crescimento e o envelhecimento populacional.¹ Em 2019, o Brasil ocupava a 5ª posição (16,8 milhões) entre os 10 países com maior número de portadores de diabetes e a 3ª posição entre os que mais gastavam com o tratamento da doença (52,3 bilhões de dólares).²

A Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 estimou em 6,2% a prevalência de diabetes na população brasileira (≥ 18 anos), afetando mais intensamente os indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto, com excesso de peso, hipertensão e colesterol/triglicérides elevados.³ Entre os idosos com 65 anos ou mais, 19,8% apresentaram a doença,³ indicando o impacto do diabetes nos custos diretos e indiretos para os serviços de saúde, à sociedade e aos portadores da doença.⁴

Uma alimentação baseada em cereais integrais, hortaliças folhosas, frutas, leguminosas, oleaginosas/óleos vegetais ricos em ômega-6, laticínios com baixo teor de gordura e com quantidades restritas de carnes vermelhas/processadas, cereais refinados, doces e bebidas açucaradas desempenha importante papel na prevenção e no manejo do diabetes.⁵ Evidências indicam menor incidência de diabetes com o aumento da ingestão de cereais integrais e farelos de cereais, e maior incidência para o consumo de carne vermelha, carne processada, bacon e bebidas açucaradas.⁶ Resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil 2008-2010 e 2012-2014) mostram que o consumo elevado de carne processada aumentou em 68% a chance de novos casos de resistência insulínica nos homens ($> 27,1\text{g}/\text{dia}$) e em 23% nas mulheres ($> 20,7\text{g}/\text{dia}$); o alto consumo de carne vermelha ($> 101,9\text{g}/\text{dia}$) elevou em 40% o risco de diabetes em homens.⁷

A análise dos fatores associados ao diabetes para o conjunto de adultos brasileiros (≥ 18 anos) não revelou diferenças nos hábitos alimentares, considerando o consumo de carne vermelha com gordura e o consumo recomendado de frutas e hortaliças, entre os que relataram ter ou não a doença.³ Em uma instituição de referência no tratamento do diabetes que recebe usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), observou-se que, entre os padrões alimentares identificados, o “tradicional brasileiro”, caracterizado pelo consumo de arroz, feijão, frango e alimentos regionais, apresentou correlação negativa com os níveis glicêmicos.⁸

Considerando que a alimentação saudável é um fator de proteção contra doenças crônicas não transmissíveis, entre elas o diabetes tipo 2, que desempenha importante papel no tratamento do diabetes e suas comorbidades (p. ex. hipertensão, obesidade e dislipidemia), este estudo teve como

objetivo caracterizar o hábito alimentar de idosos diabéticos e não diabéticos com 65 anos ou mais, residentes nas capitais brasileiras e no Distrito Federal.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal de base populacional com entrevistas realizadas por telefone em 2016.

Contexto

A pesquisa por meio do sistema Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para as Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) ocorre anualmente, desde 2006, nas capitais dos estados brasileiros e no Distrito Federal (DF). Apresenta o objetivo de monitorar a frequência e a distribuição dos principais fatores que determinam as doenças crônicas não transmissíveis no Brasil.⁹

Participantes

No presente estudo, foram incluídos idosos com 65 anos ou mais entrevistados pelo Vigitel 2016. A opção pelo corte etário de 65 anos ou mais foi fundamentada no aumento da expectativa de vida ao nascer, nas mudanças sociodemográficas e políticas observadas no Brasil desde a promulgação do Estatuto do Idoso, em 2003, e na possibilidade de ampliar a comparação dos resultados com os de estudos internacionais.¹⁰

Os participantes do Vigitel 2016 foram selecionados por meio de amostragem probabilística de adultos (≥ 18 anos) residentes em domicílios servidos por pelo menos uma linha de telefone fixo em 2016. Em linhas gerais, o plano amostral envolve duas etapas. A primeira consiste no sorteio sistemático e estratificado por código de endereçamento postal (CEP) de pelo menos 5 mil linhas telefônicas em cada capital, a partir do cadastro eletrônico de linhas residenciais fixas das empresas telefônicas. Em seguida, as linhas sorteadas foram ressorteadas e divididas em réplicas de 200 linhas, cada réplica reproduzindo a mesma proporção de linhas por CEP do cadastro original. A segunda etapa do plano amostral consiste no sorteio de um dos adultos residentes no domicílio selecionado, feita após a identificação das linhas residenciais ativas elegíveis.⁹

O Vigitel realiza aproximadamente 2 mil entrevistas em cada cidade, amostra que permite estimar a frequência dos principais fatores de risco para doenças crônicas na população adulta com coeficiente de confiança de 95% e erro máximo de dois pontos percentuais. Cada indivíduo entrevistado recebe um peso pós-estratificação visando à inferência estatística dos resultados para a população adulta

de cada capital. Este peso permite igualar a composição sociodemográfica estimada para a população adulta com telefone em cada capital àquela que se estima para a população adulta total da mesma capital, de acordo com as variáveis: sexo, faixa etária e escolaridade.⁹

Variáveis

As características selecionadas para caracterizar a amostra estudada foram:

- a) Sociodemográficas: sexo (masculino, feminino); idade (em anos) e escolaridade (0-4, 5-8 e ≥ 9 anos de estudo).
- b) Inatividade física nos domínios de lazer, trabalho e deslocamento para o trabalho (sim, não).
- c) Autoavaliação da saúde (muito boa/boa, regular e ruim/muito ruim).
- d) Índice de massa corporal (IMC = peso [kg]/altura²[m]), calculado com informações referidas e classificado em: baixo peso (IMC < 22 kg/m²), eutrofia (IMC ≥ 22 e ≤ 27 kg/m²) e excesso de peso (IMC > 27 kg/m²), conforme o critério da Nutrition Screening Initiative.¹¹

Fonte de dados e mensuração

Foram considerados diabéticos os idosos que responderam sim à questão: "Algum médico já lhe disse que o(a) sr.(a) tem diabetes?" (sim ou não). O hábito alimentar foi avaliado pela frequência de consumo de alimentos saudáveis e não saudáveis, e pela substituição da comida por lanches. O consumo de hortaliças (cruas e cozidas), frutas, suco natural, feijão, leite e frango foi considerado saudável, e o de carnes vermelhas (boi, porco e cabrito), carnes com excesso de gordura (carne vermelha com gordura aparente e frango com pele), leite integral, doces, refrigerantes ou suco artificial e o hábito de substituir as principais refeições (almoço e jantar) por lanches foram considerados não saudáveis. As frequências de consumo dos alimentos foram categorizadas em quase nunca/nunca, 1-2, 3-4 e ≥ 5 dias na semana. O consumo regular corresponde à frequência ≥ 5 dias/semana.

Análise dos dados

Foram estimadas as prevalências de diabetes melito e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, segundo as variáveis selecionadas para a caracterização dos idosos. Realizaram-se análises estratificadas por escolaridade e idade para verificar a influência dessas características sobre o consumo alimentar. Também foram apresentadas as distribuições de frequências relativas do consumo alimentar para os idosos diabéticos e não diabéticos, assim como a distribuição da frequência semanal de consumo segundo o tipo do alimento, frequência diária de ingestão e hábito de ingerir carne com excesso de gordura. Para verificar as diferenças entre as proporções, foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson (Rao-Scott) com nível de significância de 5%.

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa Stata versão 15.1, considerando o delineamento complexo de amostragem do estudo.

Considerações éticas

Os objetivos da pesquisa Vigitel foram informados aos participantes na ocasião do contato telefônico e o consentimento livre e esclarecido foi substituído pelo consentimento verbal. O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do Ministério da Saúde (Parecer nº 355.590 de 26/06/2013).

Resultados

Dos 18.854 idosos entrevistados, 5.205 foram excluídos deste estudo por apresentarem idade menor que 65 anos. Portanto, foram analisadas informações de 13.649 idosos, dos quais 3.349 eram diabéticos e 10.300, não diabéticos (Figura 1). A prevalência de diabetes autorreferido foi 27,2% (IC_{95%}: 25,5; 29,0). A média de idade foi 73,6 anos (IC_{95%}: 73,2; 74,1) nos idosos diabéticos e de 73,8 anos (IC_{95%}: 73,5; 74,0) nos não diabéticos. Na comparação desses subgrupos, os diabéticos apresentaram maior proporção de inatividade física ($p=0,015$), de pior avaliação subjetiva da saúde e de excesso de peso ($p<0,001$). Quanto à escolaridade, foi observada menor proporção de diabéticos com 9 anos ou mais de estudo ($p<0,001$) (Tabela 1).

Os resultados da análise da frequência do consumo regular de alimentos estratificada segundo níveis de escolaridade (0-8 e ≥ 9 anos) em idosos diabéticos e não diabéticos, são mostrados na Tabela 2. Os resultados indicam menor consumo regular de leite desnatado/semidesnatado e maior de hortaliças cruas no almoço e no jantar entre os diabéticos com baixa escolaridade. Entre os não diabéticos, observou-se maior proporção de idosos com até 8 anos de estudo ingerindo leite integral, carne vermelha com gordura e hortaliças cruas no jantar em 5 ou mais dias/semana (ver Tabela 2).

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas na frequência de consumo de hortaliças cruas, frango, suco natural e doces entre idosos diabéticos e não diabéticos (Tabela 3). Os percentuais de diabéticos que nunca/quase nunca ingeriam carne de frango foi inferior ao verificado entre os não diabéticos. A ingestão de leite (1-2 dias/semana) foi menor nos diabéticos. O consumo de suco natural e doces (≥ 5 dias/semana) foi menor entre os idosos que apresentavam a doença. A maioria dos diabéticos não ingeria doces, no entanto, quase 15% incluíam esses alimentos no repertório alimentar (≥ 3 dias/semana). Não houve diferenças em relação à substituição das grandes refeições por lanches, mas cerca de 20% dos diabéticos comiam lanches no jantar.

A Tabela 4 mostra os resultados da frequência de consumo semanal dos idosos diabéticos e não diabéticos de acordo com as características dos alimentos e a frequência diária de consumo. Os diabéticos apresentaram menores percentuais de ingestão de leite integral e maiores de leite desnatado, comparados aos não diabéticos. O consumo de refrigerante dietético foi mais elevado entre os diabéticos. Considerando a frequência semanal de 3 a 4 vezes, observou-se maior percentual de consumo de hortaliças cruas (jantar) e doces (2 vezes por dia) nos idosos com diabetes.

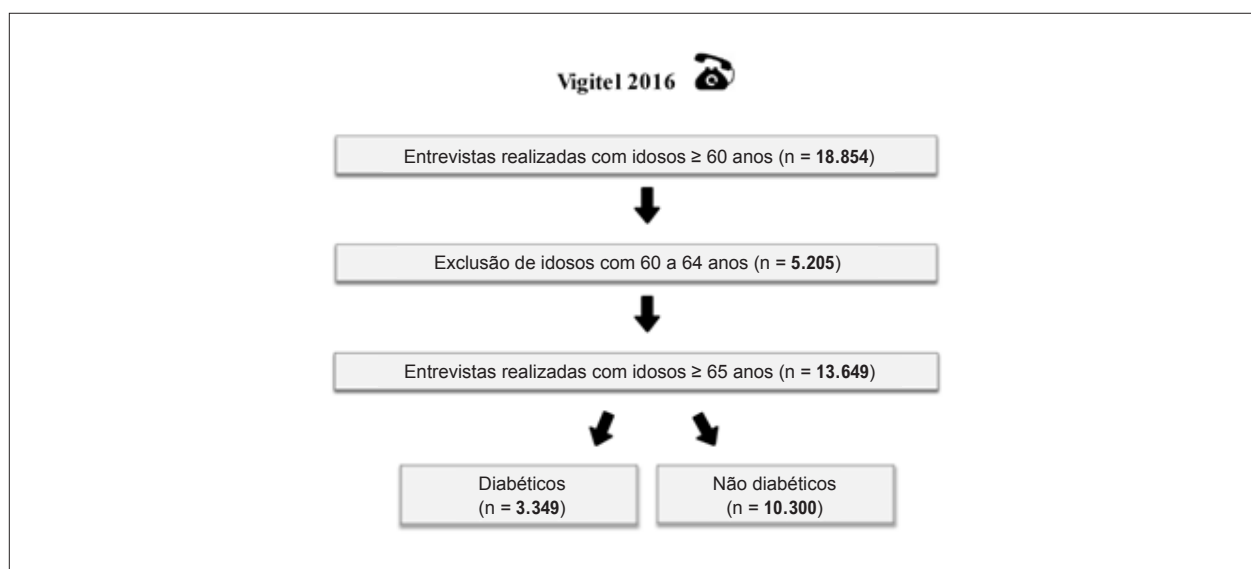


Figura 1 – Processo de composição da amostra. Fonte: Vigitel, Brasil, 2016.

Tabela 1 – Distribuição dos idosos diabéticos (n=3.349) e não diabéticos (n=10.300), segundo características sociodemográficas, inatividade física, autoavaliação da saúde e índice de massa corporal. Vigitel, Brasil, 2016

Variáveis	Diabéticos		Não diabéticos		Valor de p ^c
	n ^a	% ^b (IC95%)	n ^a	% ^b (IC95%)	
Sexo					
Masculino	1.081	35,2 (31,7;38,9)	3.252	37,7 (35,5;39,9)	0,254
Feminino	2.268	64,8 (61,1;68,3)	7.048	62,3 (60,1;64,4)	
Escolaridade (em anos de estudo)					
0-4	1.165	51,0 (47,3;54,8)	3.039	45,9 (43,7;48,1)	0,015
5-8	669	24,8 (21,6;28,2)	1.992	24,8 (22,9;26,7)	
≥ 9	1.515	24,2 (21,7;26,9)	5.269	29,3 (27,7;30,9)	
Inatividade física nos três domínios ^d					
Não	2.046	55,4 (51,6;59,2)	7.125	67,0 (65,0;69,0)	< 0,001
Sim	1.303	44,6 (40,8;48,4)	3.175	32,9 (31,0;35,0)	
Autoavaliação da saúde					
Muito boa/boa	1.300	40,1 (36,4;43,9)	6.148	59,9 (57,8;62,0)	< 0,001
Regular	1.629	47,6 (43,8;51,4)	3.505	34,2 (32,2;36,2)	
Ruim/muito ruim	380	12,3 (10,1;15,0)	537	5,9 (4,9;7,0)	
Categorias de IMC ^e					
Baixo peso	257	8,0 (6,3;10,2)	1.351	15,6 (14,1;17,3)	< 0,001
Eutrofia	1.113	39,3 (35,3;43,5)	4.226	48,0 (45,7;50,4)	
Excesso de peso	1.532	52,6 (48,5;56,7)	3.339	36,3 (34,2;38,6)	

^a n: número de indivíduos na amostra não ponderada. ^b %: percentual ponderado para ajustar a distribuição sociodemográfica da amostra Vigitel à distribuição da população adulta de cada cidade projetada para 2016; IC95%: intervalo de confiança de 95%. ^c Valor de p do teste Qui-quadrado de Pearson. ^d Domínios de atividade física: lazer, trabalho e deslocamento para o trabalho. ^e IMC: índice de massa corporal. Fonte: Vigitel, Brasil, 2016.

Tabela 2 – Frequência do consumo regular (≥ 5 dias/semana) de alimentos segundo níveis de escolaridade (em anos), em idosos diabéticos e não diabéticos. Vigil, Brasil, 2016.

Variáveis	Diabéticos		p ^a	Não diabéticos		p ^a
	Escolaridade (em anos)			Escolaridade (em anos)		
	0-8	9 ou +		0-8	9 ou +	
Tipo de leite			0,009			<0,001
Integral	45,7	34,8		53,1	40,2	
Desnatado/semidesnatado	48,9	60,7		40,8	53,7	
Ambos	5,5	4,5		6,1	6,1	
Como costuma comer carne vermelha			0,813			0,008
Retira a gordura	71,6	71,2		66,6	77,8	
Come com a gordura	22,8	25,0		30,1	19,1	
Não come carne com muita gordura	5,6	3,8		3,3	3,1	
Como costuma comer frango			0,155			0,084
Retira a pele	88,9	78,3		83,1	90,4	
Come com a pele	10,6	19,5		13,0	5,6	
Não come frango com pele	0,5	2,2		3,9	4,0	
Tipo de refrigerante			0,544			0,089
Normal	34,9	35,5		75,4	63,5	
<i>Diet/light/zero</i>	61,6	55,7		13,8	25,5	
Ambos	3,6	8,8		10,8	11,0	
Hortaliças cruas			0,010			0,002
Almoço	63,1	73,7		70,0	74,3	
Jantar	4,0	10,6		5,9	1,4	
Ambos	32,9	15,7		24,1	24,3	
Hortaliças cozidas			0,487			0,893
Almoço	53,4	60,0		63,6	64,0	
Jantar	8,1	4,5		4,4	5,0	
Ambos	38,5	35,5		32,0	30,9	
Frutas			0,322			0,369
1 vez por dia	37,4	37,8		41,2	38,5	
2 vezes por dia	39,7	34,5		38,4	38,6	
≥3 vezes por dia	22,9	27,7		20,3	22,9	
Suco natural			0,143			0,191
1 copo	57,2	46,5		53,1	52,2	
2 copos	24,1	34,0		27,8	32,3	
≥3 copos	18,7	19,4		19,1	15,4	
Refrigerante			0,453			0,817
1 a 2 copos/latas por dia	67,9	76,8		80,0	81,2	
≥3 copos/latas por dia	32,1	23,2		20,0	18,8	
Doces			0,097			0,971
1 vez ao dia	44,9	60,5		64,6	63,8	
2 vezes ao dia	22,0	28,7		23,7	24,7	
≥3 vezes ao dia	33,1	10,8		11,7	11,5	

^a Valor de p do teste Qui-quadrado de Pearson (Rao-Scott). Valores em negrito indicam diferenças estatisticamente significativas. Fonte: Vigil, Brasil, 2016.

Artigo Original

Tabela 3 – Distribuição da frequência semanal de consumo de alimentos saudáveis e não saudáveis e de outros hábitos alimentares em idosos diabéticos e não diabéticos (n=13.649). Vigitel, Brasil, 2016.

Variáveis de consumo alimentar	Diabéticos				Não diabéticos				Valor de p ^b
	QN/N ^a	1-2	3-4	≥ 5	QN/N ^a	1-2	3-4	≥ 5	
	Dias na semana				Dias na semana				
Feijão	4,6	15,3	17,7	62,4	4,6	16,0	19,9	59,5	0,496
Hortaliças cruas	7,7	22,2	32,1	38,0	8,9	25,5	26,5	39,1	0,029
Hortaliças cozidas	4,2	32,1	35,4	28,3	4,9	33,0	33,1	29,0	0,665
Frutas	2,5	11,4	17,5	68,6	3,8	12,5	19,1	64,6	0,144
Leite	17,8	6,6	7,4	68,2	16,7	9,8	6,6	66,9	0,094
Carne vermelha	8,9	40,9	31,7	18,5	11,8	36,3	33,0	18,9	0,062
Frango	3,8	41,2	41,4	13,6	6,4	40,5	38,2	14,9	0,034
Suco natural	31,1	26,6	18,3	24,0	28,4	24,1	17,9	29,6	0,039
Refrigerante	54,7	27,9	7,1	10,3	52,8	29,0	8,4	9,8	0,632
Doces	53,9	31,2	8,1	6,8	33,3	36,6	13,9	16,2	< 0,001
Substituição do almoço por lanches	83,5	13,8	2,4	0,3	85,7	12,0	1,8	0,5	0,365
Substituição do jantar por lanches	45,4	23,9	10,2	20,5	45,4	21,3	8,6	24,7	0,088

^a Quase nunca ou nunca. ^b Valor de p do teste Qui-quadrado de Pearson; valores em negrito indicam diferenças estatisticamente significativas. Fonte: Vigitel, Brasil, 2016.

Discussão

Este estudo buscou caracterizar o hábito alimentar de idosos diabéticos e não diabéticos, residentes nas capitais brasileiras e no Distrito Federal e, dentre os resultados, observou-se que idosos diabéticos com baixa escolaridade apresentaram proporção inferior de consumo regular de leite com teor reduzido de gordura e proporção superior de hortaliças cruas (almoço e jantar).

Em Pelotas/RS (2010), um estudo transversal verificou que 67,6% dos idosos ingeriam leite integral e 32,4%, desnatado ou semidesnatado; para o conjunto da população analisada, foram identificadas menores prevalências de consumo de leite desnatado ou semidesnatado nos segmentos com baixos níveis de escolaridade (<12 anos de estudo).¹² A concentração de gordura dos tipos de leite fluido fica em torno de 3,7% para o integral, entre 0,6% e 2,9% para o semidesnatado, e atinge, no máximo, 0,5% para o desnatado. Embora seja recomendado o tipo desnatado para diabéticos,⁴ na elaboração do plano alimentar, é necessário respeitar a preferência e a situação de vida dos indivíduos, considerando que, de modo geral, não apresenta boa aceitação entre os idosos e que a remoção da gordura diminui o teor energia e vitaminas lipossolúveis.^{13,14}

Em famílias com baixa renda e escolaridade, a estrutura do cardápio cotidiano é composta por arroz, feijão e uma “mistura”, como carne ou vegetais, no almoço e no jantar,¹⁵ o que poderia explicar, parcialmente, o maior consumo regular de hortaliças cruas entre os diabéticos com baixa escolaridade. Em idosos do município de Campinas/SP (2008-2009), a qualidade da dieta, avaliada pela ingestão de 12 componentes alimentares, foi significativamente maior nos mais velhos (≥ 80 anos vs. 60-69 anos) e nos diabéticos, que pode decorrer da preocupação com a saúde, levando o indivíduo a adotar as recomendações dos profissionais da saúde para

uma alimentação mais saudável.¹⁶ O consumo alimentar saudável é determinado pela posição socioeconômica, como demonstrado por um estudo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde, no qual pessoas com níveis mais elevados de escolaridade e renda apresentaram maiores prevalências de consumo de hortaliças, frutas, suco de frutas, peixes, leite desnatado/semidesnatado e carnes sem gordura aparente.¹⁷

A frequência de consumo de hortaliças cruas, frango, leite, suco natural e doces diferiu entre diabéticos e não diabéticos. Também foram observadas diferenças no tipo de leite e refrigerante ingerido e na frequência diária de consumo de hortaliças cruas e doces. Mudanças no estilo de vida, incluindo a adoção de hábitos alimentares saudáveis, são fundamentais para a prevenção, o tratamento do diabetes tipo 2 e para a redução do risco de complicações decorrentes da doença.^{2,4,18}

A proporção de diabéticos que nunca/quase nunca comiam frango foi menor do que a de não diabéticos. Uma metanálise de três coortes realizadas entre 1986-2006, 1980-2008 e 1991-2005 com adultos norte-americanos revelou que a substituição diária de uma porção de 85g de carne vermelha e processada por frango ou peixe reduzia em 10% o risco de diabetes tipo 2.¹⁹ A associação entre o consumo de carne vermelha e processada e a incidência de diabetes tem sido explicada por vários fatores, entre eles, o excesso de ferro no organismo humano, o aumento do estresse oxidativo, o teor de gordura saturada e a presença de sódio e conservantes nas carnes processadas.¹⁹

Foi observada menor proporção de consumo de leite de 1 a 2 vezes por semana nos idosos com diabetes e maior proporção de consumo de leite desnatado ou semidesnatado. Uma revisão sistemática de 53 estudos realizados de 2007-2018 não encontrou associação significativa para o risco de diabetes e o consumo de leite com alto (risco relativo [RR] =

Tabela 4 – Distribuição da frequência semanal de consumo de alimentos em idosos diabéticos e não diabéticos segundo o tipo, a frequência diária de ingestão e o costume de ingerir carne com excesso de gordura. Vigitel, Brasil, 2016.

Variáveis	Diabéticos			Não diabéticos			p ^a 1-2	p ^a 3-4	p ^a ≥ 5
	1-2	3-4	≥ 5	1-2	3-4	≥ 5			
	Dias na semana			Dias na semana					
Tipo de leite							0,002	0,839	0,035
Integral	47,2	62,8	43,3	68,7	60,6	49,3			
Desnatado/semidesnatado	48,5	33,8	51,5	28,4	35,1	44,6			
Ambos	4,3	3,4	5,2	2,9	4,3	6,1			
Como costuma comer carne vermelha							0,826	0,844	0,515
Retira a gordura	84,4	82,2	71,5	83,6	80,5	70,0			
Come com a gordura	10,4	13,4	23,3	11,7	14,8	26,7			
Não come carne com muita gordura	5,2	4,4	5,2	4,7	4,7	3,3			
Como costuma comer frango							0,191	0,516	0,194
Retira a pele	83,8	85,8	86,3	80,9	88,4	84,9			
Come com a pele	15,5	12,3	12,8	17,3	9,8	11,2			
Não come frango com pele	0,7	1,9	0,9	1,8	1,8	3,9			
Tipo de refrigerante							<0,001	0,001	<0,001
Normal	39,4	39,4	35,0	71,0	70,4	71,9			
Diet/light/zero	50,1	49,1	60,0	21,2	23,6	17,3			
Ambos	10,5	11,5	5,0	7,8	6,0	10,8			
Hortaliças cruas							0,312	0,002	0,334
Almoço	83,0	75,3	66,4	83,1	81,5	71,7			
Jantar	2,7	9,1	6,0	5,4	2,5	4,1			
Ambos	14,3	15,6	27,6	11,5	16,0	24,2			
Hortaliças cozidas							0,144	0,868	0,134
Almoço	67,6	67,5	55,3	73,2	65,4	63,8			
Jantar	9,0	8,1	7,1	9,7	8,4	4,7			
Ambos	23,4	24,4	37,6	17,1	26,2	31,5			
Frutas							0,566	0,627	0,359
1 vez por dia	69,0	54,6	37,5	65,3	52,1	40,3			
2 vezes por dia	23,0	31,3	38,3	28,3	30,0	38,5			
≥3 vezes por dia	8,0	14,1	24,2	6,4	17,9	21,2			
Suco natural							0,989	0,354	0,758
1 copo	63,9	60,2	54,2	64,3	55,6	52,8			
2 copos	27,6	29,8	27,0	27,4	30,8	29,4			
≥3 copos	8,5	10,0	18,8	8,3	13,6	17,8			
Refrigerante							0,134	0,597	0,144
1 a 2 copos/latas por dia	97,4	80,4	70,4	95,0	84,5	80,4			
≥3 copos/latas por dia	2,6	19,6	29,6	5,0	15,5	19,6			
Doces							0,355	0,020	0,086
1 vez ao dia	80,1	57,3	51,9	78,2	72,1	64,3			
2 vezes ao dia	17,7	37,7	25,0	17,4	20,5	24,1			
≥3 vezes ao dia	2,2	5,0	23,1	4,4	7,4	11,6			

^a p: Valor de p do teste Qui-quadrado de Pearson da comparação entre diabéticos e não diabéticos; em negrito, p < 0,05. Fonte: Vigitel, Brasil, 2016.

Artigo Original

0,99; IC_{95%}: 0,88-1,11) e baixo teor de gordura (RR = 1,01; IC_{95%}: 0,98-1,05), considerando um incremento de 200g/dia, assim como para iogurte (incremento de 50g/dia, RR = 0,94; IC_{95%}: 0,91-0,98) e laticínios (200g/dia, RR = 0,96; IC_{95%}: 0,94-0,99).⁶ Uma pesquisa analisou dados de três coortes prospectivas com profissionais da saúde (1986-2012, 1984-2012, 1991-2013) e não observou associação entre consumo de laticínios com gordura e risco de diabetes, comparado com as calorias de carboidratos; também foi verificado que a substituição equivalente de 5% das calorias de gorduras lácteas por outras gorduras de origem animal aumentava 17% o risco de diabetes.²⁰

Os idosos com diabetes apresentaram proporções mais elevadas de consumo de hortaliças cruas (3 a 4 vezes/semana). Uma metanálise de estudos prospectivos publicados de 1997 a 2014 identificou que maior ingestão de hortaliças folhosas reduziu o risco de diabetes.⁵ Um estudo de coorte europeu (1993-2004) com 3.704 participantes e com informações de sete diários alimentares detectou associação inversa para incidência de diabetes e maior quantidade (mediana = 2,6 porções/dia de 80g) e variedade (média = 11,4 itens/semana) de hortaliças.²¹ Habitualmente, as hortaliças são ingeridas junto com arroz, feijão e outros alimentos que compõem o almoço e o jantar, o que pode acarretar no menor consumo de alimentos de alta densidade energética e baixa densidade nutricional; uma alimentação rica em hortaliças, especialmente as folhosas, fornece uma variedade de compostos bioativos, que atuam na prevenção da doença.²¹ O achado destaca a importância de orientações para promover o consumo regular de hortaliças no almoço e no jantar para o conjunto dos idosos. Deve-se considerar que problemas de saúde bucal (p. ex., cárie dentária, doença periodontal e edentulismo) podem dificultar a mastigação de hortaliças mais fibrosas, por isso é necessário empregar técnicas de cocção adequadas à textura de cada tipo de hortaliça.

Foi observado que quase 46% dos diabéticos ingeriam dois ou mais copos de suco por dia, regularmente. Um estudo com dados de coortes prospectivas norte-americanas (1984-2008, 1991-2009, 1986-2008) detectou que o consumo de suco de frutas (≥ 1 porção/dia) aumentava em 21% o risco de desenvolver diabetes; observou-se, também, que a substituição do suco por frutas inteiras reduzia em 7% o risco da doença, especialmente mirtilo (-33%), uva/passas (-19%), ameixa seca (-18%), maçã/pera (-14%) e banana (-13%).²² Fatores como a carga glicêmica, o conteúdo de fibras alimentares e outros nutrientes e o estado líquido podem explicar a associação entre ingestão de sucos de frutas e ocorrência de diabetes.²² O preparo do suco pode prejudicar o conteúdo de fibra alimentar e outros nutrientes, além de favorecer a rápida absorção da glicose.²³

Não foi verificada associação estatística entre o costume de ingerir carne vermelha com gordura entre idosos com e sem diabetes, mas cerca de um quarto dos diabéticos ingeriam regularmente carne com excesso de gordura. As carnes vermelhas apresentam quantidades importantes de ácidos graxos (AG) saturados e colesterol, e, ainda, as carnes processadas têm alto teor de sódio e conservantes, como nitratos e nitritos, estando associadas ao maior risco de diabetes.^{5,18,19} Uma metanálise com seis estudos prospectivos

evidenciou que o consumo diário de 100g de carnes vermelhas e 50g de carnes processadas aumentava em 19% e 51% a incidência de diabetes, respectivamente.¹⁹

A qualidade do carboidrato e da gordura é mais importante do que a quantidade ingerida, destacando o papel dos carboidratos de baixo índice glicêmico/carga glicêmica, dos AG ômega-6 e das dietas predominantemente de origem vegetal para a prevenção e controle do diabetes.^{5,18} Em relação ao perfil lipídico das dietas, ressalta-se a importância do equilíbrio no consumo de AG ômega-6/ômega-3.^{24,25} A alimentação da sociedade contemporânea é caracterizada pelo consumo excessivo de AG ômega-6, encontrados principalmente em óleos vegetais ricos em ácido linoleico (p. ex.: milho, soja, girassol), comumente empregados na fabricação de alimentos processados e ultraprocessados, e pelo consumo insuficiente de AG ômega-3, presentes em peixes, óleos de peixes, sementes/óleos de chia, linhaça e hortaliças verde-escuras, ricos em ácido α -linolênico.²⁴⁻²⁶ O excesso de AG ômega-6 na dieta provoca um estado inflamatório, que está relacionado com o desenvolvimento de várias doenças crônicas, incluindo as cardiovasculares.^{24,25}

Neste estudo, o consumo de doces (2 vezes por dia) e refrigerantes dietéticos foi maior nos diabéticos. Os doces/sobremesas apresentam elevado teor de energia e carboidratos simples de adição, e são dispensáveis em uma alimentação saudável. No entanto, são alimentos que fazem parte da cultura alimentar e não são proibidos aos diabéticos, mas é necessário que o consumo seja controlado em termos de frequência e porcionamento.⁴ A ingestão de refrigerantes deve ser evitada, independentemente do tipo. Um estudo de coorte multicêntrico com mulheres de 50 a 79 anos constatou que a maior frequência de consumo de refrigerante *diet* (≥ 2 vezes/dia) elevava o risco de acidente vascular cerebral e mortalidade.²⁷ Resultados de outros estudos revelam que a ingestão de refrigerantes aumenta o risco de doença hepática gordurosa não alcoólica por mecanismos relacionados ao metabolismo da frutose.^{28,29} De modo geral, o plano alimentar para diabéticos deve atender as recomendações energéticas e nutricionais definidas para o estágio de vida, e basear-se em alimentos *in natura* e minimamente processados, tais como leguminosas, cereais, hortaliças e frutas, evitando alimentos de baixa qualidade nutricional como os ultraprocessados.^{4,5} Ressalta-se ainda orientação de alternar os óleos vegetais usados no preparo dos alimentos e fazer misturas com azeite de oliva para obter proporções mais adequadas de AG linoleico e α -linolênico.

Os percentuais de idosos diabéticos que ingeriam bebidas adoçadas e doces foram elevados. Os açúcares de adição presentes nas bebidas adoçadas (refrigerantes/refrescos) e nos doces induzem a resistência à insulina e a hiperinsulinemia, representando um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2.^{18,22,30} Portanto, a recomendação de evitar ou limitar o consumo de carnes vermelhas/processadas e açúcares de adição se justifica pelos benefícios no controle dos fatores de risco cardiometabólicos relacionados ao diabetes, como excesso de peso, hipertensão arterial e dislipidemia.^{4,18,19}

A adesão dos diabéticos às orientações nutricionais depende, em parte, do respeito às condições socioeconômicas,

culturais, familiares e às preferências alimentares do indivíduo. Um estudo qualitativo com diabéticos tipo 2, sem complicações crônicas da doença, não medicados com insulina, atendidos por serviços de atenção básica em um município do interior paulista, mostrou que a prescrição nutricional é reconhecida como essencial no controle do diabetes, mas que o significado de controle da dieta é peculiar, resultante de ajustes nos modos de comer que considerem os gostos e a vida social.³¹ Em ocasiões de comensalidade, o consumo de alimentos e bebidas não recomendados por profissionais da saúde pode ser uma opção do indivíduo para não afetar a sociabilidade.^{31,32}

Os resultados deste estudo mostram que ainda são grandes os desafios para promover e viabilizar o acesso à alimentação saudável para os idosos em geral. A avaliação do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil identificou avanços nas metas de redução do consumo regular de refrigerantes e aumento do consumo de frutas e hortaliças,³³ atualização do Guia Alimentar para a População Brasileira e aprovação das novas regras de rotulagem nutricional.^{26,33,34} Apesar dos importantes avanços na área da alimentação, ainda não foram implantadas medidas regulatórias pelo Estado, como a taxa de alimentos e bebidas ultraprocessados, e incentivo fiscal para estimular a produção, a comercialização e o consumo de frutas e hortaliças.

Entre as limitações, destaca-se o viés de seleção da amostra, composta por indivíduos que possuíam linha telefônica residencial fixa. No entanto, o uso de fatores de ponderação minimiza diferenças observadas nas populações com e sem telefone e o peso de pós-estratificação permite que as estimativas sejam extrapoladas para a totalidade dos indivíduos (com e sem telefone).⁹ Outra limitação refere-se ao possível viés de recordatório especialmente quanto à frequência de consumo dos alimentos. O desenho transversal do inquérito Vigitel impossibilita conhecer as relações de temporalidade das associações observadas entre diabetes e consumo alimentar, ou seja, não é possível avaliar se o diagnóstico da doença e as orientações recebidas produziram mudanças na alimentação, como verificado em relação ao consumo de refrigerante *diet*. Os inquéritos telefônicos são

pesquisas rápidas, que produzem dados confiáveis e de baixo custo para o monitoramento da prevalência de fatores de risco e condições de saúde das populações.

Conclusão

Os resultados deste estudo indicam diferenças no hábito alimentar de idosos diabéticos e não diabéticos com relação a hortaliças cruas, leite, frango, suco natural, refrigerantes e doces. Ressalta-se a necessidade de promover a alimentação adequada e saudável nessa população, com orientações realizadas por nutricionista no âmbito da atenção básica com equipe multiprofissional, e que sejam adequadas à situação de vida dos idosos.

Agradecimento

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Processo nº 02-P-4532/2017) pela bolsa de pós-doutorado de Assumpção D. e de doutorado de Ruiz AMP.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística e Redação do manuscrito: Assumpção D, Francisco PMSB; Análise e interpretação dos dados: Assumpção D, Malta DC, Francisco PMSB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Assumpção D, Ruiz AMP, Borim FSA, Neri AL, Malta DC, Francisco PMSB.

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. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide Trends in Diabetes Since 1980: A Pooled Analysis of 751 Population-Based Studies with 4.4 million Participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513-30. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2019.
3. Malta DC, Bernal RTI, Iser BPM, Szwarcwald CL, Duncan BB, Schmidt MI. Fatores Associados ao Diabetes Autorreferido segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Saúde Pública*. 2017;51(Supl 1):1-12. doi: 10.1590/s1518-8787.2017051000011.
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento do Diabetes Mellitus: Medidas de Estilo de Vida. In: Forti AC, Pires AC, Pittito BA, Gerchman F, Oliveira JEP, Zajdenverg L, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad; 2019.
5. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Dietary Components and Nutritional Strategies. *Lancet*. 2014;383(9933):1999-2007. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60613-9.
6. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, Norat T, Aune D, Schwingshackl L, et al. Role of Diet in type 2 Diabetes Incidence: Umbrella Review of Meta-Analyses of Prospective Observational Studies. *BMJ*. 2019;366:l2368. doi: 10.1136/bmj.l2368.
7. Aprelini CMO, Luft VC, Meléndez GV, Schmidt MI, Mill JC, Molina MDCB. Consumption of red and processed meat, insulin resistance, and diabetes in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:40. doi: 10.26633/RPSP.2019.40.
8. Studart EPM, Arruda SPM, Sampaio HAC, Passos TU, Carioca AAF. Dietary Patterns and Glycemic Indexes in type 2 Diabetes Patients. *Rev Nutr*. 2018; 31(1):1-12. doi: 10.1590/1678-98652018000100001.

Artigo Original

9. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016 - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico: Estimativas sobre Frequência e Distribuição Sociodemográfica de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas nas Capitais dos 26 Estados Brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
10. Lima KC, Mendes TCO. Qual o Limite Etário Ideal para uma Pessoa ser Considerada Idosa na Atualidade? *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2019; 22(5):e190298. doi: 10.1590/1981-22562019022.190298.
11. Lipschitz DA. Screening for Nutritional Status in the Elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
12. Muniz LC, Madruga SW, Araújo CL. Consumption of Dairy Products by Adults and the Elderly in the South of Brazil: A Population-Based Study. *Cien Saude Colet*. 2013;18(12):3515-22. doi: 10.1590/s1413-81232013001200008.
13. Domene SMA. Técnica Dietética: Teoria e Aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. p. 159-69.
14. França MCCC, Siviero J, Guterres LS. Da banha de Porco ao Leite Desnatado: Um Estudo Antropológico sobre Percursos e Práticas Alimentares entre Idosos de um Grupo de Terceira Idade. *Estud Interdiscipl Envelhec*. 2010;15(1):11-31. doi: 10.22456/2316-2171.18580.
15. Diez-Garcia RW, Castro IR. Culinary as an Object of Study and Intervention in the Field of Food and Nutrition. *Cien Saude Colet*. 2011;16(1):91-8. doi: 10.1590/s1413-81232011000100013.
16. Assumpção D, Domene SM, Fisberg RM, Barros MB. Diet Quality and Associated Factors Among the Elderly: A Population-Based Study in Campinas, São Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(8):1680-94. doi: 10.1590/0102-311x00009113.
17. Medina LPB, Barros MBA, Sousa NFDS, Bastos TF, Lima MG, Szwarcwald CL. Social Inequalities in the Food Consumption Profile of the Brazilian Population: The National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22(Suppl 02):E190011.SUPL.2. doi: 10.1590/1980-549720190011.supl.2.
18. American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S44-S47. doi: 10.2337/dc17-S008.
19. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, et al. Red Meat Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: 3 Cohorts of US Adults and an Updated Meta-Analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(4):1088-96. doi: 10.3945/ajcn.111.018978.
20. Korat AVA, Li Y, Sacks F, Rosner B, Willett WC, Hu FB, et al. Dairy Fat Intake and Risk of Type 2 Diabetes in 3 Cohorts of US Men and Women. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(5):1192-200. doi: 10.1093/ajcn/nqz176.
21. Cooper AJ, Sharp SJ, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, et al. A Prospective Study of the Association Between Quantity and Variety of Fruit and Vegetable Intake and Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1293-300. doi: 10.2337/dc11-2388.
22. Muraki I, Imamura F, Manson JE, Hu FB, Willett WC, van Dam RM, et al. Fruit Consumption and Risk of Type 2 diabetes: Results from three Prospective Longitudinal Cohort Studies. *BMJ*. 2013;347:f5001. doi: 10.1136/bmj.f5001.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Desmistificando Dúvidas sobre Alimentação e Nutrição: Material de Apoio para Profissionais de Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.
24. Simopoulos AP, DiNicolantonio JJ. The Importance of a Balanced ω -6 to ω -3 Ratio in the Prevention and Management of Obesity. *Open Heart*. 2016;3(2):e000385. doi: 10.1136/openhrt-2015-000385.
25. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Dietary Sources, Metabolism, and Significance - A review. *Life Sci*. 2018;203:255-67. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.049.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia Alimentar para a População Brasileira. 2nd ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.
27. Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, Silver B, Rapp SR, Haring B, et al. Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2019;50(3):555-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023100.
28. Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, et al. Sugar-Sweetened Beverage, Diet Soda, and Fatty Liver Disease in the Framingham Heart Study Cohorts. *J Hepatol*. 2015;63(2):462-9. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.032.
29. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft Drinks Consumption and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(21):2579-88. doi: 10.3748/wjg.v16.i21.2579.
30. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Added Sugars Drive Coronary Heart Disease Via Insulin Resistance and Hyperinsulinaemia: A New Paradigm. *Open Heart*. 2017;4(2):e000729. doi: 10.1136/openhrt-2017-000729.
31. Barsaglini RA, Canesqui AM. A Alimentação e a Dieta Alimentar no Gerenciamento da Condição Crônica do Diabetes. *Saúde Soc*. 2010;19(4):919-32. doi:10.1590/S0104-12902010000400018.
32. Lopes AAF. O Gênero do Cuidado de Si: As Implicações da Dieta Alimentar na Comensalidade de Diabéticos. *Cad Pagu*. 2011;36:345-74. doi: 10.1590/S0104-83332011000100013.
33. Malta DC, Oliveira TP, Santos MA, Andrade SS, Silva MM. Progress with the Strategic Action Plan for Tackling Chronic Non-Communicable Diseases in Brazil, 2011-2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(2):373-390. doi: 10.5123/S1679-49742016000200016.
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa Aprova Norma sobre Rotulagem Nutricional [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/aprovada-norma-sobre-rotulagem-nutricional>.



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

Alimentação de Idosos Diabéticos e não Diabéticos no Brasil

Food Intake among the Diabetic and Non-Diabetic Elderly Population in Brazil

Mariana de Souza Dorna¹

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Medicina Interna,¹ São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Hábito Alimentar de Idosos Diabéticos e não Diabéticos: Vigitel, Brasil, 2016

Com o crescimento da população e, consequentemente, da população idosa, aumentou também a preocupação com a saúde mental e qualidade de vida desses indivíduos. Dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) sugerem que, em 2019, aproximadamente 463 milhões de adultos (20-79 anos) possuem o diagnóstico de diabetes (DM). Dentre eles, 1 em cada 5 são idosos.¹⁻³ Ainda segundo o IDF, o Brasil ocupava a 5ª posição em relação aos números de pessoas diagnosticadas com DM.

Estilo de vida sedentário e dieta desbalanceada estão entre os principais fatores para o desenvolvimento do diabetes. Ainda assim, estudos epidemiológicos, que buscam associações entre consumo alimentar e DM, são limitados.⁴ Por outro lado, padrões alimentares com base em baixo consumo de alimentos ultraprocessados e maior ingestão de frutas e vegetais frescos mostram-se eficazes tanto na prevenção quanto no manejo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).⁵ Esse padrão dietético denominado “Mediterrâneo” ganha espaço por promover hábitos de vida saudáveis e respeito à sazonalidade dos alimentos.⁶

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) evidenciou resultados, relacionados ao alto consumo de carnes processadas, que apontam o aumento do risco de resistência insulínica e elevação de 40% do risco de desenvolvimento de diabetes em homens.⁷ Ainda assim, estudos epidemiológicos sobre consumo alimentar são limitados, e muitas vezes os resultados, poucos consistentes.^{4,8}

Um dos desafios para realização desses estudos no Brasil, é a grande extensão territorial do país, associada a heterogeneidade populacional e diferenças culturais e alimentares regionais. Alguns estudos são baseados em dados compilados por pesquisas como a Pesquisa de Orçamento Familiar (POF), o Inquérito Nacional de Alimentação e o

sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para as Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL).^{4,9,10}

Nesta edição, Francisco et al.,¹¹ utilizaram o Vigitel 2016 como ferramenta de mapeamento do consumo alimentar de idosos diabéticos e não diabéticos residentes em capitais brasileiras e no Distrito Federal (4). Esse estudo apresenta um expressivo tamanho amostral, com pouco mais de 13 mil idosos entrevistados e prevalência de aproximadamente 27% de diabetes. Entre o grupo dos idosos com DM foi observada maior frequência no consumo de hortaliças cruas, importante por causa do aumento da ingestão de fibras alimentares e seu conhecido papel na manutenção da glicemia. Contudo, nesse mesmo grupo, constatou-se maior consumo de carnes com gordura aparente bem como de doces e bebidas adoçadas, o que não apenas dificulta a manutenção da glicemia como pode aumentar o risco cardiovascular desses indivíduos.

O estudo traz à luz as dificuldades metodológicas para realização de inquéritos alimentares populacionais no Brasil. Ainda que os inquéritos telefônicos gerem dados confiáveis, o trabalho apresenta viés de seleção, como apontado pelos autores, por incluírem apenas indivíduos com telefonia fixa. Esse fator evidencia uma das grandes dificuldades em trabalhos populacionais em um país com dimensões continentais. Além disso, o recorte transversal do trabalho permite uma visão global acerca da frequência alimentar dessa população, mas não evidencia, contudo, o caminho a ser percorrido no que tange à acessibilidade alimentar segura e de qualidade para a população. Assim sendo, o estudo não permite estabelecer relações entre consumo alimentar e adesão a orientações nutricionais e o diagnóstico da DM. Por fim, são justamente as dificuldades desse estudo que o tornam extremamente relevante no campo de estudo de hábitos alimentares populacionais.

Palavras-chave

Alimentação; Idoso; População Idosa; Diabetes Mellitus; Sedentarismo; Epidemiologia; Dieta do Mediterrâneo; Fatores de Risco; Frutas; Verduras.

Correspondência: Mariana de Souza Dorna •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Medicina Interna – Av. Prof. Mario Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 01049-010, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mari_dorna@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211001>

Referências

1. Fittipaldi EOS, Andrade AD, Santos ACO, Campos S, Fernandes J, Castanho MTJA. Sintomas depressivos estão associados a níveis séricos elevados de colesterol de proteína de baixa densidade em idosos com diabetes mellitus tipo 2. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(3):462-7. doi.org/a0.36660/abc.20190404
2. Vivian L, Bruscatto NM, Werle BM, Carli N, Soares RAG, Santos PCJL, et al. Associação de fatores de risco cardiovascular e polimorfismo APOE com mortalidade em idosos longevos: uma coorte de 21 anos. *Arq Bras de Cardiol.* 2020; 115(5): 873-81. Doi:10.36660/abc.190263
3. International Diabetes Federation. (IDF). *Diabetes Atlas*, 10th ed. Brussels; 2019. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/> Acessado em: 24 de novembro de 2021.
4. Horikama C, Aida R, Tanaka S, Kamada C, Tanaka S, Yoshimura Y, et al. Sodium intake and incidence of diabetes complications in elderly patients with type 2 diabetes : analysis of data from the Japanese elderly diabetes intervention study (J-EDIT). *Nutrients.* 2021; 13(2):689. Doi:org/10.3390/nu13020689
5. Milenkovic T, Bozhinovka N, Macut D, Bjekic-Macut J, Rahelic D, Assini ZV et al. Mediterranean diet and type 2 diabetes mellitus: a perpetual inspiration to the scientific world. A review. *Nutrients.* 2021; 13(4): 1307. doi:10.3390/nu13041307
6. Denini S. The erosion and renaissance of the Mediterranean diet: a sustainable cultured resource. *Quad Mediterr.* 2011; 16:75-82.
7. Aprelini CMO, Luft VC, Meléndez GV, Schmidt MI, Mill JG, Molina MCB. Consumo de carne vermelha e processada, resistência insulínica e diabetes no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA- Brasil). *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43e40. Doi.org/10.26633/RPSP.2019.40
8. Saulnier P, Grand E, Ragot S, Bankir L, Piguel X, Fumeron F, et al. Urinary sodium concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in a type 2 diabetes cohort population. *J Diabetes Res.* 2017;5327352. Rev/doi:1155/5327352
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.(IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro:Coordenação de Trabalho e Rendimento;2011. ISBN:978-85-240-4198-3. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv47310.pdf>. Acesso em 26 de novembro de 2021.
10. Carvalho AM, Selem SSC, Miranda AM, Marchioni DM. Excessive red and processed meat intake: relations with health and environment in Brazil. *Br J Nutr.* 2016;115(11):2011-6.
11. Assumpção D, Ruiz AMP, Borim FSA, Neri AL, Malta DC, Francisco PMSB. Hábito alimentar de idosos diabéticos e não diabéticos: Vigitel, Brasil, 2016. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(2):388-397.



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

Níveis de Interleucina-35 em Pacientes com Doença Arterial Coronariana Estável

Interleukin-35 Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease

Ersan Oflar,¹ Mustafa Hakan Sahin,² Bulent Demir,³ Abdulcelil Sait Ertugrul,¹ Didem Melis Oztas,⁴  Metin Onur Beyaz,⁵ Murat Ugurlucan,⁵ Fatma Nihan Turhan Caglar¹

Bakirkoy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital, Departamento de Cardiologia,¹ Istanbul - Turquia

Akdeniz Saglik Yasam Vakfi, Departamento de Cardiologia,² Antália - Turquia

Turkish Hospital, Departamento de Cardiologia,³ Doha - Qatar

Bagcilar Training and Research Hospital, Departamento de Cirurgia Cardiovascular,⁴ Istanbul - Turquia

Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Departamento de Cirurgia Cardiovascular,⁵ Istanbul - Turquia

Resumo

Fundamento: Foi demonstrado que as subunidades de interleucina-35 (IL-35) estão fortemente expressas nas placas ateroscleróticas em humanos. Assim, considera-se que elas têm um papel na aterosclerose.

Objetivos: Neste estudo, os níveis de IL-35 foram comparados com o grupo controle em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável, e a associação entre os níveis de IL-35 e o tipo, gravidade e extensão da lesão foram investigadas com o escore Gensini (GS) e o escore Syntax (SS) no grupo de pacientes

Métodos: Sessenta pacientes (18 mulheres e 42 homens) com DAC, diagnosticados por meio da angiografia coronária, que apresentaram dor no peito típica e teste de esforço não invasivo positivo, e 46 pacientes (18 mulheres e 28 homens) com luminograma normal, foram incluídos no estudo. Tanto o GS quanto o SS foram calculados para o grupo de pacientes, e esses valores foram comparados com os níveis de IL-35. Variáveis com distribuição não normal foram avaliadas com o teste U de Mann-Whitney, enquanto os parâmetros com distribuição normal foram analisados com o teste t de Student. A diferença entre as variáveis categóricas foi avaliada pelo teste de qui-quadrado ou de Fisher. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativos.

Resultados: Não foram observadas diferenças significativas entre pacientes e o grupo controle em termos de características demográficas e achados laboratoriais. Em comparação ao grupo controle, os níveis de IL-35 no grupo com DAC foram consideravelmente menores ($36,9 \pm 63,9$ ng/ml vs. $33,2 \pm 13,2$ ng/ml, $p < 0,008$). Embora não tenha sido estatisticamente significativo, os níveis de IL-35 foram maiores em pacientes com SS mais baixo do que nos com SS mais alto ($33,2 \pm 13,7$ vs. $31,8 \pm 8,9$, $p = 0,51$). Os valores de IL-35 em pacientes com GS alto foram significativamente mais baixos do que em pacientes com GS baixo ($35 \pm 17,4$ vs. $30,7 \pm 8,6$, $p = 0,043$).

Conclusão: Demonstrou-se que os níveis de IL-35 podem ser um novo biomarcador para a DAC estável, e que a IL-35 está associada à extensão da DAC.

Palavras-chave: Aterosclerose; Doença da Artéria Coronariana; Interleucina-35; Pontuação de Propensão (Escore Gensini, Escore Syntax).

Abstract

Background: It has been shown that interleukin-35 (IL-35) subunits are strongly expressed in atherosclerotic plaques in humans. Therefore, it is considered to play a role in atherosclerosis.

Objectives: In this study, IL-35 levels were compared with the control group in patients with stable coronary artery disease (CAD), and the association between IL-35 levels and the lesion type, lesion severity and extension was investigated with the Gensini score (GS) and the Syntax score (SS) in the patient group.

Methods: Sixty patients (18 female and 42 male) with CAD diagnosed by coronary angiography, who presented with typical chest pain and positive noninvasive cardiac stress test, and 46 patients (18 female and 28 male) with normal coronary lumenogram, were included in this study. Gensini and Syntax scores were calculated in the patient group, and these values were compared with IL-35 levels. Non-normally distributed

Correspondência: Fatma Nihan Turhan Caglar •

Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, Bakirkoy, Istanbul, Turquia

E-mail: nhnturhan@gmail.com

Artigo recebido em 10/09/2020, revisado em 29/01/2021, aceito em 24/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200945>

variables were analyzed by the Mann-Whitney U test, whereas normally distributed parameters were assessed by Student's t-test. The difference between categorical variables were evaluated by the Chi-square or Fisher test. P-values < 0.05 were considered as statistically significant.

Results: No significant differences were observed between patients and the control group in terms of demographic characteristics and laboratory findings. Compared to the control group, IL-35 levels of the CAD group were considerably lower (36.9 ± 63.9 ng/ml vs. 33.2 ± 13.2 ng/ml, $p < 0.008$). Although not statistically significant, IL-35 levels were higher in patients with low SS than among those with high SS (33.2 ± 13.7 vs. 31.8 ± 8.9 , $p = 0.51$). The IL-35 values of the patients with high GS were significantly lower than in patients with low GS (35 ± 17.4 vs. 30.7 ± 8.6 , $p = 0.043$).

Conclusion: It has been shown that IL-35 levels can be a new biomarker for stable CAD, and IL-35 is associated with the extension of CAD.

Keywords: Coronary artery disease; Atherosclerosis; Interleukin-35; Gensini score; Syntax score.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais causas de morte pelo mundo, embora a prevalência de mortalidade por DAC tenha recentemente apresentado queda na Europa e nos Estados Unidos.^{1,2} A DAC é uma disfunção progressiva e sistêmica causada pela aterosclerose.³

Embora a inflamação tenha papel importante no desenvolvimento da aterosclerose, o mecanismo que a causa não está claro até o momento.⁴ As citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10), e o fator de crescimento transformante beta tipo 1 (TGF-1) são amplamente avaliados nos ensaios sobre aterosclerose.⁵⁻¹¹ Estudos publicados recentemente demonstraram que enquanto os níveis baixos de IL-10 e TGF-1 estão associados à progressão da aterosclerose e ao desenvolvimento da síndrome coronariana aguda, níveis altos de IL-10 e TGF-1 estão correlacionados ao bom prognóstico na DAC.⁵⁻¹¹

A interleucina-35 (IL-35), uma citocina anti-inflamatória recentemente definida, suprime a atividade das células CD4+T, induz a produção de células T regulatórias e reduz a progressão de doenças inflamatórias e autoimunes; por isso, tem um papel importante na aterosclerose.¹²⁻¹⁵

O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis plasmáticos de IL-35 em pacientes com DAC estável e a associação entre IL-35 e a gravidade e extensão da DAC utilizando os escores Syntax (SS) e Gensini (GS).

Métodos

Este é um estudo transversal e observacional realizado em um centro de referência terciário. Cento e seis pacientes consecutivos, que foram submetidos à angiografia coronária diagnóstica no Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital – Clínica de Cardiologia, entre julho de 2018 e maio de 2019, foram incluídos no estudo. O grupo de pacientes consistia de 60 pacientes (42 homens e 18 mulheres) com DAC estável que apresentaram estenose arterial coronária epicárdica de mais de 50% na angiografia coronária (AGC). O grupo controle consistia de 46 pacientes (28 homens e 18 mulheres) com dor no peito, mas AGC normal. Todos os pacientes tinham sido submetidos à avaliação objetiva da isquemia modificada, e todos tiveram resultados positivos em relação à isquemia. O número necessário de pacientes foi decidido com base em estudos prévios.⁷ Os pacientes adequados para o estudo de acordo com os critérios de

inclusão foram incluídos até atingirmos o número necessário de indivíduos entre julho de 2018 e maio de 2019.

O diagnóstico prévio de diabetes melitus (DM), o uso de remédios para diabetes ou o nível de glicose em jejum de 126 mg/dl em dois momentos, em pacientes previamente não tratados, foram necessários para diagnosticar a DM. A hipertensão (HT) foi definida com base no uso prévio de medicações para hipertensão, pressão sistólica maior que 140 mmHg, ou pressão diastólica maior que 90 mmHg em pelo menos dois momentos separados. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada utilizando a equação da Modificação de Dieta em Doença Renal (MDRD) na internação. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). A hiperlipidemia (HL) foi definida com base no uso prévio de antilipêmicos nos seis meses anteriores, ou altos níveis de lipídios séricos medidos após 8 horas de jejum [lipoproteína de baixa densidade (LDL) > 160 mg/dl, colesterol total (CT) > 240 mg/dl, ou triglicérides (TG) > 160 mg/dl].

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento, e este estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki. Nossa pesquisa foi aprovada pelo Conselho de Ética Institucional.

Pacientes com DAC diagnosticada, TFG estimada (TFGe) < 60 ml/min, aqueles com doença valvar, indivíduos com pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg e pressão arterial diastólica maior que 90 mmHg apesar do tratamento, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, infecção aguda/crônica, febre, dores musculares, dores de cabeça, indivíduos em uso de antibióticos, indivíduos com doença imunoproliferativa, doença reumática, câncer, osteoporose e aqueles com mais de 75 anos foram excluídos.

Avaliação objetiva da isquemia

Todos os pacientes tinham sido submetidos a um teste de esforço não-invasivo para a avaliação da isquemia. Na maior parte dos casos, o protocolo de Bruce modificado foi realizado. Uma depressão de segmento ST de pelo menos 1 mm, horizontal ou decrescente, em derivações ≥ 2 após 60*80 milissegundos desde o ponto J durante o exercício, foi considerada anormal. O escore de Duke foi usado para a estratificação do risco.¹¹ Uma AGC foi realizada em pacientes que tinham escore de Duke médio ou alto. Uma cintilografia do miocárdio perfusão (CMP) foi realizada para avaliar a isquemia em pacientes internados com bloqueio

atrioventricular de primeiro grau ou depressão de ST ≥ 1 mm no eletrocardiograma de repouso (ECG), teste de esforço não diagnóstico, ou com pouca capacidade de esforço. A AGC foi realizada em pacientes que apresentavam nível de isquemia médio ou alto na CMP.

Medidas de biomarcadores

Todos os dados laboratoriais dos pacientes, como troponina cardíaca T (TnT), creatinina, contagem de leucócitos, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) etc., foram documentados.

Amostras sanguíneas para IL-35 foram coletadas no laboratório de cateterização antes da angiografia coronária em todos os participantes. As amostras foram obtidas por punção venosa com uso de EDTA (ácido etilenodiaminetetracético), em tubos sem aditivos, e imediatamente centrifugadas a 4.000 rpm por 10 minutos. As amostras foram coletadas após a centrifugação e armazenadas a -80°C até a análise (não mais do que 6 meses).

As amostras foram descongeladas somente uma vez. A técnica do sanduíche, duplo anticorpo à base de biotina, utilizando o kit ELISA, foi usada para a análise de IL-35 (interleucina 35 humana: Yehua Biological Technology; Cat No:YHB1739Hu). A IL-35 foi adicionada a poços pré-revestidos com o anticorpo monoclonal IL-35, e, depois, incubada. Após a incubação, os anticorpos anti-IL-35 identificados com biotina foram adicionados à unidade com estreptavidina-HRP para formar o complexo imune. Após a lavagem, as enzimas não ligadas foram removidas e, depois, adicionadas aos substratos A e B. A solução tornou-se azul e transformou-se em amarelo com o efeito do ácido. Os tons da solução e a concentração de IL-35 estiveram positivamente correlacionados. Os resultados foram expressos em ng/ml. Os coeficientes de variação (CV) intra e entre ensaios da análise foram de $<10\%$ e $<12\%$, respectivamente.

Angiografia coronária

Todos os procedimentos de AGC foram realizados com o técnica de Judkins, por meio de um procedimento de cineangiografia (Axiom Artis, Siemens, Alemanha). Todas as angiografias foram registradas em *compact discs* (CDs), no formato DICOM, e visualmente examinadas por dois cardiologistas intervencionistas experientes e cegos para o estudo. A gravidade e extensão da DAC foram avaliadas de acordo com os SS e GS. O nível de estreitamento do lúmen, a concricidade e a excentricidade foram avaliados. De acordo com o GS, 1 ponto é dado para 1-25% de estenose; 2 pontos, de 26-50%; 4 pontos, de 51-75%; 8 pontos, de 76-90%; 16 pontos, de 91-99%; e 32 pontos para 100%. Depois, o número de pontos para cada lesão é multiplicado pelo coeficiente considerado para cada segmento vascular principal, de acordo com a significância funcional do vaso (artéria coronária principal esquerda x 5; segmento proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda x 2,5; segmento proximal da artéria circunflexa x 2,5; segmento médio da artéria coronária descendente anterior esquerda x 1,5; artéria coronária direita, segmento distal da artéria coronária descendente anterior esquerda, artéria posterolateral e artéria obtusa marginal x 1; e outros x 0,5),

e a soma de todos os pontos constitui a pontuação total.¹⁶ O escore foi realizado com dois observadores e o valor médio. GS < 20 foi considerado como DAC leve (grupo 1), e GS ≥ 20 foi considerado como DAC grave (grupo 2). A SS correspondendo à complexidade da lesão foi medida pelas características da árvore coronária, assim como a localização da lesão e suas especificidades.¹⁷ O escore é medido por meio de uma calculadora virtual de acesso livre (www.syntaxscore.com). A pontuação foi realizada e a média foi calculada por dois observadores, cegos aos grupos do estudo.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software SPSS, versão 16. A distribuição normal das variáveis contínuas foi analisada por métodos visuais (histograma) e analíticos (Kolmogorov-Smirnov). As variáveis contínuas com distribuição normal foram demonstradas como média $\pm$ desvio padrão (DP). Variáveis contínuas com distribuição não normal foram demonstradas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis de distribuição não normal foram avaliadas com o teste U de Mann-Whitney, enquanto os parâmetros de distribuição normal foram analisados pelo teste t de Student não pareado. As diferenças entre as variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado ou de Fisher. A associação entre variáveis de distribuição não normal foi analisada pelo teste de Spearman; por outro lado, o teste de Pearson foi usado para a correlação entre as variáveis de distribuição normal. O teste de qui-quadrado foi usado para a sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativos e positivos. A análise de regressão logística foi realizada para demonstrar a IL-35 como um fator de risco independente da DAC entre os fatores de risco tradicionais. A efetividade e a compatibilidade do modelo criado foram verificadas com o teste de Hosmer-Lemeshow. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativos.

Resultados

Os aspectos demográficos dos grupos de pacientes e controle estão demonstrados na Tabela 1. Da mesma forma, a idade média do grupo de pacientes foi maior do que no grupo controle. Gênero, hábito de fumar, DM, HT, HL e IMC foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1). Os achados laboratoriais dos grupos estão demonstrados na Tabela 2. Os níveis de IL-35 foram significativamente menores no grupo de pacientes em relação ao grupo controle ($p=0,008$) (Figura 1). Além disso, enquanto a contagem de leucócitos, níveis de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) estavam maiores no grupo de pacientes, a contagem de trombócitos foi mais baixa no grupo de pacientes em comparação ao grupo controle (Tabela 2). A Tabela 3 ilustra os níveis de IL-35 de acordo com os principais aspectos demográficos e laboratoriais no grupo de pacientes. Da mesma forma, os níveis de IL-35 foram significativamente mais baixos em indivíduos com diabetes no grupo de pacientes ($p=0,042$). Analisamos mais profundamente os níveis de IL-35 em ambos os grupos, em pacientes com e sem diabetes, para demonstrar se os níveis baixos de IL-35 em pacientes com DAC estavam relacionados à diabetes ou não (Tabela 4). Os níveis de IL-35 não estavam associados à presença de diabetes ($p=0,18$). Embora os níveis de IL-35 tenham sido

Tabela 1 – Aspectos demográficos dos grupos de pacientes e controles

	Paciente, n(%)	Controle, n(%)	Valor de p
Total	60(100)	46(100)	
Idade (média±DP)	59±9,1	54,5(8,9)	0,013*
Sexo			
Masculino	42(70)	28(60,9)	0,32
Feminino	18(30)	18(39,1)	
Fumar	38(63,3)	12(26,1)	<0,001
Diabetes	22(36,7)	10(21,7)	0,09
Hipertensão	38(63,3)	21(45,7)	0,07
Hiperlipidemia	16(26,7)	9(19,6)	0,008
IMC (média±DP)	26,3±4,4	28,2±3,8	0,07*

Teste de qui-quadrado, *teste t de Student; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2 – Achados laboratoriais nos grupos de pacientes e controles

	Grupo de pacientes	Grupo controle	Valor de p
IL-35 (pg/ml)	Mediana: 33,2 Intervalo: 23,39-172,6	Mediana: 36,9 Intervalo: 23,39-238,1	0,008
Creatinina (mg/dl)	Mediana: 0,8 Intervalo: 0,35-1,1	Mediana: 0,8 Intervalo: 0,42-1,2	0,43
Colesterol LDL (mg/dl)(média+DP)	149±39,3	116,5±35,9	<0,001*
Colesterol total (mg/dl) (média+DP)	229,5±47,1	190,5±46,3	<0,001*
Colesterol HDL (mg/dl)	Mediana: 44 Intervalo: 25-72	Mediana: 45 Intervalo: 27-72	0,98
Triglicérides (mg/dl) (média+DP)	150,5±81	115,5±83,2	0,19*
Contagem de leucócitos (10 ³ /mm ³) (média+DP)	8250±2670	6550±2030	0,006*
Hematócrito (%)	Mediana: 40,8 Intervalo: 29,7-52,1	Mediana: 40,9 Intervalo: 28,6-50,2	0,93
Hemoglobina (g/dl) (média+DP)	13,9±1,7	13,4±1,8	0,37*
Contagem de trombócitos (10 ³ /mm ³) (média+DP)	248±104	270±64,7	0,015*
		Mediana: 2,6	0,09
PCR-as (mg/L)	Mediana: 4,1 Intervalo: 0,32-18,2	Intervalo: 0,2-17,8	
HbA1C(%)	Mediana: 5,9 Intervalo: 4,0-13,2	Mediana: 5,8 Intervalo: 4,5-7,6	0,45

IL-35: Interleucina-35; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; HbA1C: Hemoglobina A1C. Teste U de Mann-Whitney, *teste t de Student

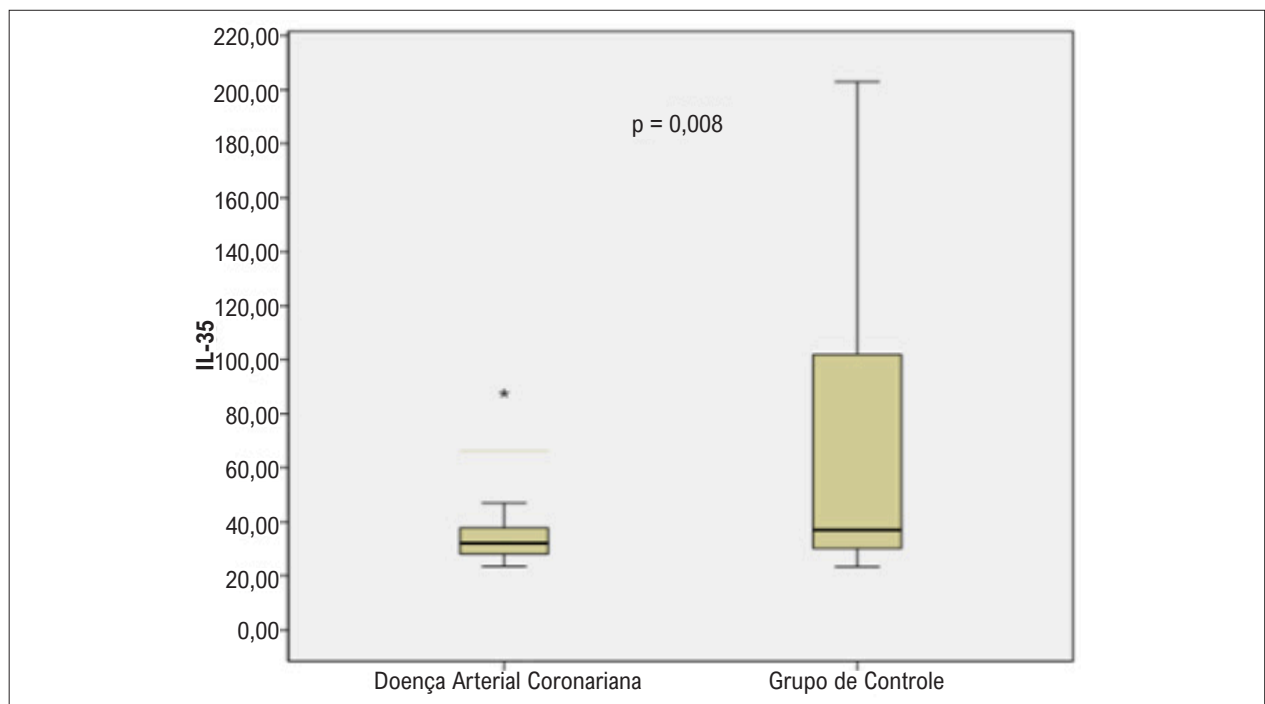


Figura 1 – Níveis de IL-35 nos grupos de pacientes e controles (Box-plot).

semelhantes entre os pacientes com DAC com SS baixo (<22) e alto (≥ 22), foram menores em pacientes com DAC com GS alto (≥ 20) do que entre aqueles com GS baixo (<20) ($p=0,51$ e $p=0,043$, respectivamente) (Tabela 5). A análise de correlação entre IL-35 e outros parâmetros está demonstrada na Tabela 6. Os níveis de IL-35 tinham uma correlação negativa leve com o SS e com os níveis de colesterol total ($p=0,036$) (Figura 2) (Tabela 6). Por fim, na análise de regressão logística que incluía IL-35, HM, gênero, idade, HT, DM tipo 2 e hábito de fumar, somente a DM tipo 2 ($p=0,049$, $RR=3,44$, $CI: 1,004-11,8$), o hábito de fumar ($p<0,001$, $RR=11,27$, $IC: 3,45-36,83$) e os níveis de IL-35 ($p=0,017$, $RR=1,02$, $GA: 1,005-1,053$) tiveram um efeito independente na presença da DAC (Tabela 7). O ponto de corte para os níveis de IL-35 para detectar a DAC foi avaliado pela análise ROC (Figura 3) (Tabela 8).

Discussão

Sabe-se que a aterosclerose é multifatorial e está muito relacionada à inflamação.⁴ O equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias está associado à estabilidade das placas e à progressão da aterosclerose.^{4,5} Baixos níveis de IL-35 são indicativos tanto da resposta anti-inflamatória insuficiente quanto do nível da inflamação na DAC.^{18,19} Normalmente, a IL-35 só é induzida com inflamação, e depois detectada no sangue periférico.¹⁹ Em um estudo conduzido com ratos, a IL-35 não foi detectada no perfil tecidual de sujeitos saudáveis; porém, estava aumentada em amostras teciduais de ratos com resposta inflamatória formada externamente.²⁰

A expressão de IL-35 e os níveis sanguíneos foram avaliados por muitos pesquisadores em cenários clínicos diferentes.²⁰⁻²³ Kempe et al.,²¹ demonstraram forte expressão de IL-35 nas células endoteliais, células do músculo liso vascular

e macrófagos de pacientes sintomáticos com placas nas carótidas, enquanto não poderiam detectar a expressão de IL-35 na camada íntima da carótida saudável.²¹

Por outro lado, há uma relação linear entre a gravidade da inflamação e a baixa IL-35 na DAC.²¹ A resposta anti-inflamatória inadequada na aterosclerose leva à resposta inflamatória excessiva na placa.²¹ Em outras palavras, quanto mais baixos os níveis de IL-35, mais alta a carga aterosclerótica nas artérias coronárias.²² Da mesma forma, Yanmei et al. demonstraram uma correlação entre níveis decrescentes de IL-35 e a gravidade da doença inflamatória intestinal.²² Esses dados sugerem que, primeiro, a IL-35 aumenta de forma secundária à inflamação, e depois diminui conforme a inflamação se torna mais grave.²²

No grupo de pacientes, os níveis de IL-35 foram significativamente mais baixos em pacientes com GS alto em comparação àqueles com GS baixo ($35 \pm 17,4$ vs. $30,7 \pm 8,6$, $p=0,043$). Por outro lado, os níveis de IL-35 foram semelhantes entre pacientes com CAD com SS baixo e alto ($31,8 \pm 8,9$ vs. $33,2 \pm 13,7$, $p=0,51$); porém, em nossa opinião, o número de pacientes com SS alto foi muito pequeno para uma análise significativa. Um motivo para incluirmos poucos pacientes com SS alto pode ser o fato de termos considerado somente pacientes com DAC estável, e não indivíduos com síndrome coronária aguda nem aqueles com histórico de DAC. Nossos achados são únicos porque, até onde sabemos, este estudo é o primeiro que revelou uma correlação entre a gravidade da DAC e os níveis de IL-35. Recentemente, Lin et al.,¹⁸ demonstraram níveis mais baixos de IL-35 em pacientes com DAC estável e infarto agudo do miocárdio (IAM) em comparação ao grupo controle; porém, não avaliaram o efeito da extensão e gravidade da DAC.¹⁸ Os níveis mais baixos de IL-35 estão no grupo IAM do estudo de Lin.¹⁸ Assim, especulou-se que a IL-35 pode ser usada como preditor do desfecho clínico para aterosclerose.¹⁹

Artigo Original

Tabela 3 – Níveis de IL-35 de acordo com os principais aspectos demográficos e laboratoriais no grupo de pacientes

	Mediana/Intervalo Interquartil	Valor de p
Sexo		0,55
Masculino	Mediana: 34,7 Intervalo: 23,39-103,9	
Feminino	Mediana: 34,3 Intervalo: 26,5-172,6	
Idade		0,12
<50	Mediana: 38,1 Intervalo: 27,2-172,6	
≥50	Mediana: 34,7 Intervalo: 23,9-133,3	
Hipertensão (+)	Mediana: 34 Intervalo: 23,39-172,6	0,11
(-)	Mediana: 35,8 Intervalo: 25,4-80,61	
Diabetes (+)	Mediana: 30,4 Intervalo: 23,9-172,6	0,042
(-)	Mediana: 35,0 Intervalo: 24,16-133,3	
Fumar (+)	Mediana: 35,0 Intervalo: 27,11-133,3	0,5
(-)	Mediana: 34,1 Intervalo: 23,39-172,6	
Hiperlipidemia (+)	Mediana: 34,6 Intervalo: 25,4-133,3	0,56
(-)	Mediana: 34,1 Intervalo: 23,39-172,6	
IMC		0,71
IMC<25	Mediana: 34,8 Intervalo: 24,16-56,12	
IMC≥25	Mediana: 34,2 Intervalo: 23,9-172,6	
IMC		0,13
IMC<30	Mediana: 35 Intervalo: 25,3-172,6	
IMC≥30	Mediana: 30,7 Intervalo: 23,9-87,6	
PCR-as		0,61
<5mg/L	Mediana: 34,6 Intervalo: 24,16-87,51	
≥5mg/L	Mediana: 33,4 Intervalo: 23,9-172,6	

IMC: índice de massa corporal; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade.

Tabela 4 – Níveis de IL-35 de acordo com o histórico de diabetes em ambos os grupos

	Variáveis	DAC(+)	DAC(-)	p
DM(-)	IL-35	Mediana: 34,4 Intervalo: 24,16-133,3	Mediana: 40,6 Intervalo: 24,59-238,1	0,021
DM(+)	IL-35	Mediana: 29,6 Intervalo: 23,39-172,6	Mediana: 33,4 Intervalo: 25,09-199,1	0,18

DAC: doença arterial coronariana

Tabela 5 – Níveis de IL-35 no grupo de pacientes de acordo com os escores Gensini e Syntax

		Número de pacientes (%)	IL-35(média±DP)	Valor de p
Escore Gensini	<20	23(38,3)	35±17,4	0,043*
	≥20	37(61,7)	30,7±8,6	
Escore Syntax	<22	52(86,7)	33,2±13,7	0,51 [‡]
	≥22	8(13,3)	31,8±8,9	

* Teste t de Student, [‡] Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 6 – Análise de correlação entre a IL-35 e outros parâmetros

Variáveis		Rho	Valor de p	Variáveis		Rho	Valor de p
IL-35	Colesterol total	-0,204	0,036	IL-35	Escore Gensini	-0,208	0,11
IL-35	Leucócitos	0,12	0,2	IL-35	Escore Syntax	-0,293	0,023
IL-35	PCR-as	-0,03	0,75				

PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; Rho: coeficiente de correlação de teste de Spearman ou ρ de Spearman.

Tabela 7 – Análise de regressão logística dos principais parâmetros para previsão da DAC

Parâmetros	RR	IC95%	Valor de p
Hiperlipidemia	1,22	0,34-4,34	0,75
Sexo	0,9	0,27-2,98	0,87
Idade	0,96	0,91-1,02	0,23
Hipertension	17	0,56-5,15	0,34
Diabetes	3,44	1,004-11,8	0,049
Fumar	11,27	3,45-36,83	<0,001
IL-35	1,02	1,005-1,053	0,017

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; DAC: doença arterial coronariana.

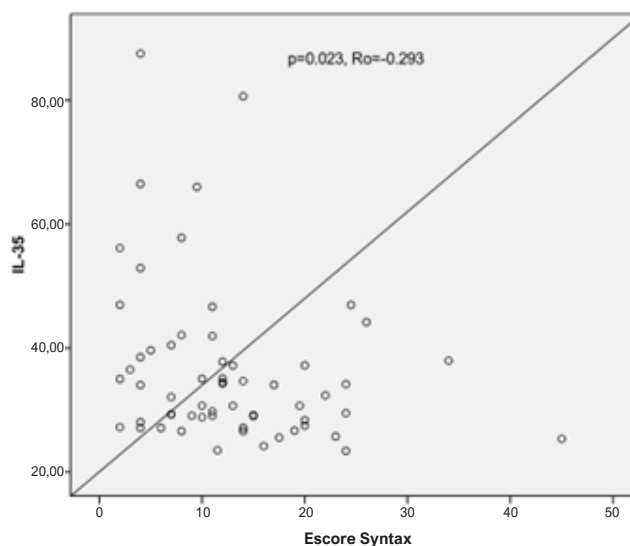


Figura 2 – Associação entre níveis de IL-35 e o escore Syntax.

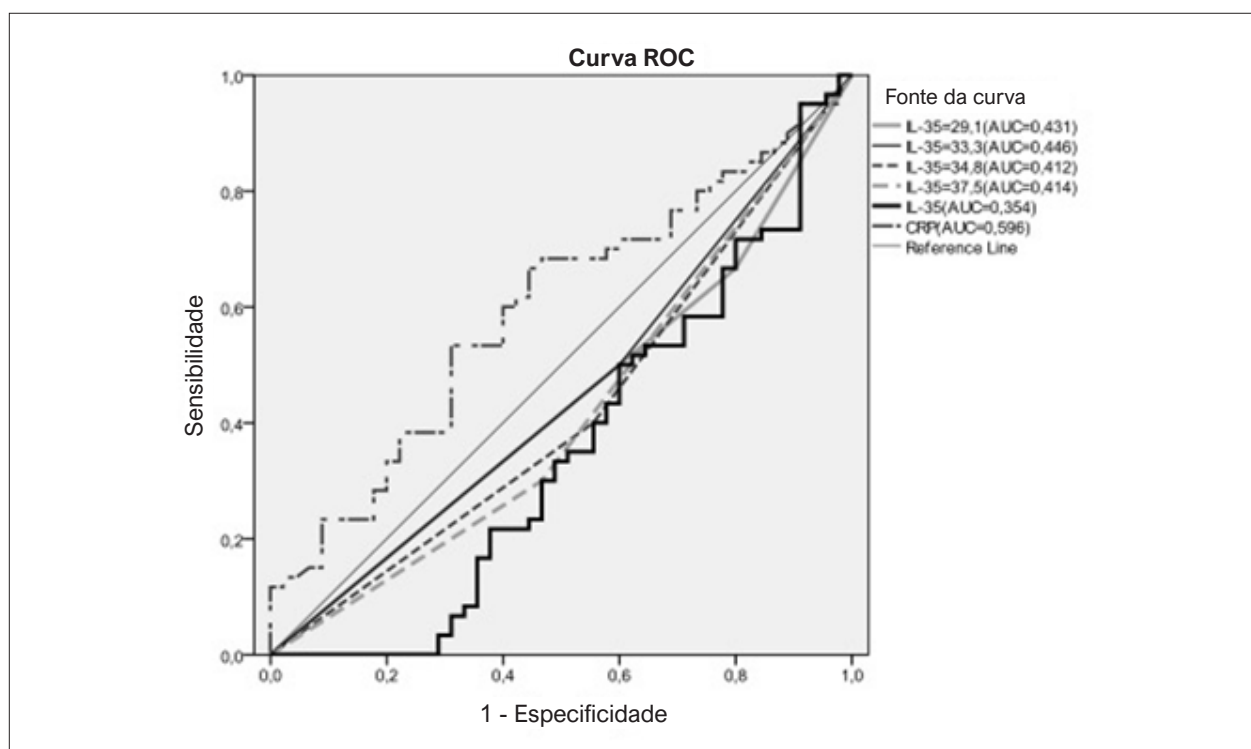


Figura 3 – Poder diagnóstico e pontos de corte de valores de IL-35 e PCR em relação à presença da DAC (análise ROC).

Tabela 8 – Valores da Área sob a Curva (AUC) para IL-35 e pontos de corte substitutos

	AUC	SE	IC95%	p
IL-35	0,354	0,056	0,24-0,46	0,011
Ponto de corte=29,1	0,431	0,056	0,32-0,54	0,22
Ponto de corte=33,3	0,446	0,056	0,33-0,55	0,33
Ponto de corte=34,8	0,412	0,056	0,3-0,52	0,14
Ponto de corte=37,5	0,414	0,056	0,3-0,52	0,11

Como o teste PCR-as é um marcador inflamatório conhecido para aterosclerose, é considerado como preditor independente da DAC.²³ Embora os níveis de PCR-as sejam mais altos no grupo de pacientes do que no controle, não foram estatisticamente significativos em nosso estudo. Além disso, não houve correlação entre a PCR-as e a IL-35. Este achado pode parecer incompatível com a literatura, porém, em nossa opinião, isso pode se dever ao fato de que a PCR-as está mais relacionada à instabilidade da placa e associada a eventos cardiovasculares, e não à extensão da aterosclerose. Assim, a IL-35 pode ser um marcador melhor do que a PCR-as para DAC estável.

Além disso, Wang et al.,¹⁹ conduziram um estudo *in vitro* com animais e fez com que as células T regulatórias de ratos secretassem IL-35 para tratar a doença inflamatória intestinal e artrite induzida pelo colágeno, conhecidas por estarem relacionadas à inflamação crônica.¹⁹ Assim, a regulação celular da expressão de IL-35 pode ser um novo tratamento para DAC.

A principal limitação do nosso estudo foi seu desenho em centro único e o número relativamente baixo de

participantes. Em segundo lugar, só avaliamos a DAC por meio da AGC; porém, outros métodos, como o ultrassom intravascular e a tomografia de coerência óptica, que são capazes de determinar a morfologia da placa, aumentariam o poder deste estudo. Por fim, o estudo seria mais completo se pudéssemos medir outras citocinas inflamatórias, como fator de crescimento tumoral beta e interleucina-10; porém, tínhamos um orçamento limitado.

Conclusão

A IL-35 é uma nova citocina que tem efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios.²⁴ Os principais achados deste estudo são os níveis baixos de IL-35 em pacientes com DAC estável, principalmente com GS alto, e a correlação negativa entre IL-35 e SS. Esses achados sugerem que os níveis baixos de IL-35 estão associados à extensão e à gravidade de DAC. Além disso, a secreção de IL-35 externamente induzida pode ser usada para o tratamento

de aterosclerose. Mais estudos devem ser realizados em populações maiores.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ofilar E, Sahin MH, Demir B, Ertugrul AS, Caglar FNT; Obtenção de dados: Ofilar E; Análise e interpretação dos dados: Ofilar E, Caglar FNT; Redação do manuscrito: Ofilar E, Oztas DM, Beyaz MO, Ugurlucan M, Caglar FNT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ofilar E, Sahin MH, Demir B, Ertugrul AS, Oztas DM, Beyaz MO, Ugurlucan M, Caglar FNT.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Referências

- White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2008;372(9638):570-84.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;(6801):233-41.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91(11):2844-50.
- Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation*. 2001;104(7):746-9.
- Mazzone A, De Servi S, Vezzoli M, Fossati G, Mazzucchelli I, Gritti D, et al. Plasma levels of interleukin 2, 6, 10 and phenotypic characterization of circulating T lymphocytes in ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1999;145(2):369-74.
- Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, Filella X, Sitges M, Marin JL, et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J*. 2002;144(5):811-7.
- Kilic T, Ural D, Ural E, Yumuk S, Agacdiken A, Sahin T, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2006;92(8):1041-6.
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simons ML, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(16):2109-14.
- Lebatschi AH, Qin L, Khan SF, Zhou J, Geirsson A, Kim RW, et al. Activation of human vascular cells decreases their expression of transforming growth factor-beta. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):417-24.
- Ji QW, Guo M, Zheng JS, Mao XB, Peng YD, Li SN, et al. Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res*. 2009;40(4):285-93.
- Niedbala W, Wei XQ, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol*. 2007;37(11):3021-9.
- Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*. 2007;450(7169):566-9.
- Devergne O, Hummel M, Koeppen H, Le Beau MM, Nathanson EC, Kieff E, et al. A novel interleukin-12 p40-related protein induced by latent Epstein-Barr virus infection in B lymphocytes. *J Virol*. 1996;70(2):1143-5.
- Devergne O, Birkenbach M, Kieff E. Epstein-Barr virus-induced gene 3 and the p35 subunit of interleukin 12 form a novel heterodimeric hematopoietin. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94(22):12041-6.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
- Lin Y, Huang Y, Lu Z, Luo C, Shi Y, Zeng K, et al. Decreased plasma IL-35 levels are related to the left ventricular ejection fraction in coronary artery diseases. *PLoS One*. 2012;7(12):e52490.
- Wang B, Dai S. The modulation of endoplasmic reticulum stress by chemical chaperone upregulates immune negative cytokine IL-35 in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One*. 2014 Jan 30;9(1):e87787.
- Bettini M, Castellaw AH, Lennon GP, Burton AR, Vignali DA (2012). Prevention of Autoimmune Diabetes by Ectopic Pancreatic -Cell Expression of Interleukin-35. *Diabetes*. 2012;61(6):1519-26.
- Kempe S, Heinz P, Kokai E, Devergne O, Marx N, Wirth T. Epstein-barr virus-induced gene-3 is expressed in human atheroma plaques. *Am J Pathol*. 2009;175(1):440-7.
- Li Y, Wang Y, Liu Y, Wang Y, Zuo X, Lu X. The possible role of the novel cytokines il-35 and il-37 in inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:136329.
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol*. 1996;144(6):537-47.
- Xinyuan L, Jietang M, Anthony V, Ying Y. IL-35 Is a Novel Responsive Anti-inflammatory Cytokine — A New System of Categorizing Anti-inflammatory Cytokines. *PLoS One*. 2012;7(3):e33628.



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

Interleucina 35 (IL35): Um Novo Biomarcador para Doença Arterial Coronariana?

Interleukin 35 (IL35): A New Biomarker for Coronary Artery Disease?

Gilson Soares Feitosa^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA – Brasil

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

Minieditorial referente ao artigo: Níveis de Interleucina-35 em Pacientes com Doença Arterial Coronariana Estável

Em termos gerais, os biomarcadores são parâmetros biológicos associados à presença e gravidade de uma doença. Os biomarcadores podem ser detectados por diversos meios, incluindo o exame físico e a avaliação por exames laboratoriais ou por imagem.¹

Uma definição mais recente e objetivamente direcionada restringe seus domínios a uma substância proteica – enzima, hormônio ou sem função conhecida – que se relaciona ao estado de saúde, indicando um bom estado de saúde ou doença, permitindo assim o diagnóstico de uma determinada doença, ou sua gravidade, ou então sendo um alvo terapêutico, ou servindo a finalidade de orientação terapêutica, que pode ser obtida a partir do sangue, urina, saliva ou outros fluidos ou tecidos corporais.²

No estudo publicado neste número do Arq Bras Cardiol. 2021, Oflar et al.,³ apresentam os resultados de uma avaliação caso-controle transversal dos achados da interleucina 35 (IL35) entre um grupo de 60 pacientes com doença arterial coronariana estável comprovada angiograficamente e um grupo de 46 indivíduos, também comprovada angiograficamente, sem doença arterial coronariana.

Eles afirmam ter demonstrado uma relação inversa entre o nível sérico de IL35 e a presença e gravidade da doença aterosclerótica coronariana. O Gensini e o Syntax Score medem a extensão.

Assim, eles sugerem que essa citocina anti-inflamatória parece estar reduzida em pacientes com doença arterial coronariana, principalmente na doença mais extensa.

O desenvolvimento de um biomarcador deve necessariamente seguir várias etapas, que começam pela identificação de um potencial candidato em uma fase pré-clínica, seguida de sua caracterização clínica – geralmente testando em um pequeno número de indivíduos, onde

há o estabelecimento de valores de referência. Uma terceira etapa, geralmente com um grupo de controle, retrospectivo, um número modesto de participantes, serve para visualizar sua capacidade preditiva. Em seguida, vem a quarta fase, prospectiva, com um número consideravelmente maior de pacientes, onde se avalia a eficácia do teste e se constroem as curvas ROC. E, por fim, vem a fase cinco, longitudinal, com um número ainda maior de participantes, quando se estabelece a eficácia e aplicabilidade do teste.⁴

Este biomarcador ainda deve apresentar outras características exigidas: permitir medições repetidas e precisas, de preferência obtidas com rapidez e a um custo razoável.

Deve também fornecer informações e o que é possível obter com o exame clínico, sendo considerados para o estabelecimento das decisões clínicas.

Muitos biomarcadores potenciais estão sendo avaliados no momento atual, incluindo a perspectiva de sua aceleração de desenvolvimento devido à utilização progressiva da inteligência artificial.⁵

Na doença arterial coronariana, biomarcadores tradicionais têm sido intensamente utilizados em grupos distintos^{6,7} como a troponina e hs-CRP, e aqueles com insuficiência cardíaca, o BNP.²

O presente estudo é relevante porque reforça a ideia do papel potencial da IL35 neste contexto, como já foi considerado por outros,⁸ embora em um pequeno número de publicações.

Esperamos ver estudos subsequentes que irão testar este potencial biomarcador de forma mais definitiva em um estudo longitudinal adequado, prospectivo, com uma população maior e, esperançosamente, em grupos geográficos e étnicos distintos.

Palavras-chave

Doença da Arterial Coronariana; Interleucina 35; Biomarcadores; Diagnóstico por Imagem; Citocinas; Troponina.

Correspondência: Gilson Soares Feitosa •

Hospital Santa Izabel – Rua Florida, 211/302. Ed El Prado. CEP 40150-480, Bairro Graça, Salvador, BA - Brasil

E-mail: gfeitosa@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210991>

Referências

1. Group BDW. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework 2001;69(3):89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
2. Ibrahim NE, Gaggin HK, Konstan MA and Januzzi Jr JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure Clinical Trials. *Circulation:Heart Failure*; 2016;9:e002528. doi: <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.0002528>.
3. Oflar E, Sahin MH, Demir B, Ertugrul AS, Oztas DM, Beyaz MO, Ugurlucan M, et al. Interleukin-35 Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(2):400-408.
4. Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, Hardow P. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP™) initiative: methods of the EGAPP™ Working Group external icon. *Genetics in Medicine*. 2009;11(1):3-14.
5. Westerlund AM, Hawe JS, Heinig M Schunkert H. Risk Prediction of Cardiovascular Events by Exploration of Molecular Data with Explainable Artificial Intelligence. *Int J Mol Sci*. 2021;22: 10291. <https://doi.org/10.3390/ijms221910291>.
6. Lima TR, DAS, Giehl MWC, D'Orsi E and DA G-C. Agrupamentos de Fatores de Risco Cardiometabólicos e sua Associação com Aterosclerose e Inflamação Crônica em Adultos e Idosos em Florianópolis, Sul do Brasil. 2021;117(1):39-48. doi: 10.36660/abc.20200230
7. Teixeira MAF, Vitorino PVO, Amodeo C, Martinez T, Brandão AA, Dante EC. Fatores de Risco Cardiovascular em Cardiologistas Especialistas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):774-81. <https://doi.org/10.36660/abc.20200125>
8. Liu X, Zhang R, Hou J, Wu J, Zhang M, Fang S., et al. Interleukin-35 promotes early endothelialization after stent implantation by regulating macrophage activation. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(7):869-84. doi: 10.1042/CS20180879.



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

Impacto da Capacidade Funcional Pré-operatória nos Resultados Pós-Operatórios de Cirurgia de Cardiopatia Congênita: Estudo Observacional e Prospectivo

Impact of Preoperative Functional Capacity on Postoperative Outcomes in Congenital Heart Surgery: An Observational and Prospective Study

Angela Sachiko Inoue,¹ Antônio Augusto Barbosa Lopes,¹ Ana Cristina Sayuri Tanaka,¹ Maria Ignêz Zanetti Feltrim,¹ Filomena R.B.G. Galas,¹ Juliano Pinheiro Almeida,¹ Ludhmila Abrahão Hajjar,¹ Emilia Nozawa¹

Universidade de São Paulo Hospital das Clínicas,¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Apesar de avanços em técnicas cirúrgicas e cuidados pós-operatórios em cardiopatia congênita, a morbidade cardiovascular permanece elevada.

Objetivo: Avaliar a associação do condicionamento pré-operatório de crianças e adolescentes com cardiopatias, mensurado por teste de caminhada de 6-minutos (TC6M) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC), com a ocorrência de choque cardiogênico, séptico e morte no período pós-operatório.

Métodos: Estudo clínico prospectivo e observacional de 81 pacientes de 8 a 18 anos. No período pré-operatório foram realizados o TC6M (distância caminhada e SpO₂) e a VFC. O escore de risco ajustado para cirurgia de cardiopatia congênita (RACHS-1) foi aplicado para predizer o fator de risco cirúrgico para mortalidade. A ocorrência de pelo menos uma das complicações citadas foi considerada como evento combinado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Resultados: Dos 81 pacientes, 59% eram do sexo masculino, com idade média de 12 anos; 33% eram cianóticos; e 72% já tinham realizado cirurgias prévias. O choque cardiogênico foi a complicação mais comum, e 31% apresentaram evento combinado. Cirurgia prévia, tipo de cardiopatia atual, RACHS-1, SpO₂ em repouso, durante e após recuperação do TC6M foram selecionados para o estudo multivariado. A SpO₂ após o TC6M permaneceu como fator de risco independente para aumentar a ocorrência de evento combinado no pós-operatório (OR: 0,93, IC95% [0,88 – 0,99], $p = 0,02$).

Conclusão: O SpO₂ após o TC6M no período pré-operatório foi o fator independente preditor de prognóstico no pós-operatório em crianças e adolescentes submetidos à correção cirúrgica; a distância caminhada e as variáveis da VFC não tiveram a mesma associação.

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas; Teste de Caminhada; Frequência Cardíaca; Desempenho Físico Funcional; Complicações Pós-Operatórias.

Abstract

Background: Despite advances in surgical technique and postoperative care in congenital heart disease, cardiovascular morbidity is still high.

Objective: To evaluate the association between preoperative cardiovascular fitness of children and adolescents, measured by the 6-minute walk test (6MWT) and Heart Rate Variability (HRV), and the occurrence of cardiogenic, septic shock and death in the postoperative period.

Methods: Prospective, observational clinic study including 81 patients aged from 8 to 18 years. In the preoperative period, the 6MWT (distance walked and SpO₂) and HRV were performed. The adjusted risk score for surgeries for congenital heart disease (RACHS-1) was applied to predict the surgical risk factor for mortality. The occurrence of at least one of the listed complications was considered as a combined event. P values < 0.05 were considered as significant.

Results: Of the patients, 59% were male, with mean age of 12 years; 33% were cyanotic; and 72% had undergone previous cardiac surgery. Cardiogenic shock was the most common complication, and 31% had a combined event. Prior to surgery, type of current heart disease, RACHS-1, SpO₂ at rest, during the 6MWT and recovery were selected for the multivariate analysis. The SpO₂ at recovery by the 6MWT remained as an independent risk factor (OR 0.93, 95%CI [0.88 - 0.99], $p = 0.02$) for the increasing occurrence of combined events.

Correspondência: Angela Sachiko Inoue •

Universidade de São Paulo Hospital das Clínicas – fisioterapia - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: angela.inoue@hc.fm.usp.br, angela.inoue@gmail.com

Artigo recebido em 22/10/2020, revisado em 11/02/2021, aceito em 24/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201137>

Conclusion: *SpO₂ after the application of the 6MWT in the preoperative period was an independent predictor of prognosis in children and adolescents undergoing surgical correction; the walked distance and the HRV did not present this association.*

Keywords: *Heart Defects, Congenital; Walk Test; Heart Rate; Physical Functional Performance; Postoperative Complications.*

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

Nas últimas décadas, pacientes com cardiopatias congênitas foram submetidos a cirurgias mais complexas, e apesar de avanços significativos nas técnicas cirúrgicas e cuidados pós-operatórios, a taxa de complicações ainda é alta, incluindo a morbidade cardiovascular.^{1,2} Os possíveis mecanismos por trás de desfechos pós-operatórios desfavoráveis nesses pacientes parecem ser o prejuízo ao desempenho funcional prévio, com capacidade aeróbica reduzida, associado à fraqueza muscular generalizada e a disfunções no sistema nervoso autônomo. Normalmente, a presença de algum dano cardíaco residual após a cirurgia pode ser parcialmente responsável pela capacidade física reduzida.³

Para avaliar a função cardiovascular geral, incluindo a capacidade física, alguns exercícios físicos são propostos para identificar fatores de risco para a ocorrência de eventos em várias situações clínicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁴ e insuficiência cardíaca.⁵ Muitos testes estão disponíveis para avaliar esta capacidade, mas seu uso em crianças e adolescentes pode gerar resultados diferentes daqueles obtidos entre adultos, devido a diferentes respostas fisiológicas e metabólicas ao estresse.^{2,3,6}

Um dos métodos usados para a avaliação clínica da habilidade aeróbica é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), que é um teste simples utilizado para verificar o nível de limitação funcional e a estratificação prognóstica em adultos e crianças.^{7,8} O teste foi usado para avaliar desfechos em diferentes estágios do tratamento de várias doenças, e demonstrou uma forte associação com a dessaturação da oxihemoglobina na cardiopatía crônica.

As anomalias na modulação do sistema nervoso autônomo, quando medidas pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), estiveram associadas ao aumento da mortalidade cardiovascular, ao pior prognóstico para doença cardíaca e aos eventos cardíacos pós-operatórios.⁹

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre o status cardiovascular no período pré-operatório de crianças e adolescentes, medido pelo TC6M e pela VFC, e a ocorrência de choque séptico e cardiogênico, além de morte, no período pós-operatório de cirurgia cardíaca congênita.

Métodos

Desenho do estudo e pacientes

Este é um estudo clínico prospectivo e observacional conduzido de janeiro de 2009 a março de 2012, que inclui crianças e adolescentes de 8 a 18 anos com cardiopatía congênita, submetidos a tratamento cirúrgico de correção ou paliativo no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São

Paulo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas (número 0625/08). O termo de consentimento foi obtido para todos os pacientes, de seus pais ou tutores.

O estudo incluiu pacientes admitidos para o procedimento cirúrgico que estavam estáveis. Esses pacientes não estavam recebendo medicamentos inotrópicos ou vasoativos, não apresentavam nenhuma arritmia potencialmente séria ou complexa, como fibrilação atrial / ventricular, não tinham marca-passos, não apresentavam cardiomiopatia ou doença valvular adquirida, não tinham síndromes associadas nem limitações pulmonares, neurológicas ou ortopédicas. Pacientes que não forneceram o consentimento ou não foram submetidos ao procedimento cirúrgico foram excluídos.

Coleta de dados

Os dados foram coletados de registros médicos durante o período de internação. Após a indicação para cirurgia, a avaliação da VFC e do TC6M foi realizada no mesmo dia, nesta ordem.

No período pré-operatório, as variáveis idade, gênero, índice de massa corporal (IMC), diagnóstico clínico (com maior impacto clínico) e a ocorrência de cirurgias prévias foram coletadas. O escore de risco ajustado para cirurgias para cardiopatía congênita (RACHS-1)¹⁰ também foi aplicado para prever o fator de risco cirúrgico para mortalidade. Para o uso deste escore, casos de cirurgia cardíaca congênita são colocados de uma a seis categorias de risco, com base na presença ou ausência de alguns diagnósticos; a categoria 1 tinha o menor risco e, a 6, o maior risco. Em relação às variáveis intraoperatórias e de procedimento, os dados foram coletados com base no tipo de cirurgia, tempo de circulação extracorpórea, tempo de ventilação mecânica (VM), e uso de medicamentos vasoativos e/ou inotrópicos. No período pós-operatório, a ocorrência de morte e complicações até a alta do paciente foram analisadas. As complicações pós-operatórias consideradas no estudo foram: morte, choque cardiogênico (sangramento persistente, necessitando de transfusão de sangue, necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)), suspeita de tamponamento cardíaco e reexploração cirúrgica, choque refratário, levando ao suporte inotrópico para manter a pressão arterial média de ≥ 60 mmHg (por mais de 72 horas), parada cardiorrespiratória, arritmias significativas (incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular, bloqueio atrioventricular) e choque séptico (confirmação do local da infecção e uso de antibióticos, confirmado por infecção, que gera febre persistente, insuficiência respiratória, requerendo VM prolongada, e uso de ventilação não-invasiva, hipotensão persistente e leucocitose ou leucopenia). A ocorrência de pelo menos uma das complicações listadas foi considerada como evento combinado.

Teste de caminhada de 6 minutos

O TC6M foi realizado no período pré-operatório, de acordo com a técnica padrão proposta pela American Thoracic Society,⁷ em um corredor de 30 metros e uma só repetição. Além da distância percorrida, a frequência cardíaca, saturação de oxigênio (SpO₂) (Ohmeda®), pressão arterial (Philips® esfigmomanômetro digital), frequência respiratória, sensação subjetiva de dispneia e fadiga nos membros inferiores foram medidas com a escala modificada de Borg¹¹ em repouso, imediatamente após o teste e três minutos depois da recuperação. Frases de incentivo padrão foram usadas a cada minuto durante o teste. Nenhum paciente precisou de oxigênio durante a atividade.

Variabilidade da frequência cardíaca

Um monitor cardíaco (Polar s810i®) foi utilizado e os sinais elétricos do coração foram transmitidos para um monitor por meio de uma cinta de eletrodos colocada em volta do peito do paciente. A VFC foi avaliada no pré-operatório, em repouso, por 15 minutos, com o paciente na cama em uma inclinação de 45 graus. Os cinco primeiros minutos foram usados para adaptação, e os últimos 10 minutos, para análise. O sinal foi recebido e enviado para o software Polar Precision Performance.¹² O artefato foi removido com o mesmo software, e manualmente, por meio da inspeção visual dos intervalos R-R (oscilações nos intervalos entre as batidas consecutivas do coração) e da exclusão de intervalos anormais. As amostras que apresentavam mais de 85% de batidas sinusais foram incluídas. A análise de VFC utilizando métodos lineares foi realizada utilizando o Kubiot HRV, versão 2.0 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group). As variáveis de tempo analisadas foram a SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo); rMSSD (raiz quadrada média das diferenças sucessivas); e pNN50 (porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR que são maiores que 50 ms). As variáveis analisadas no domínio frequência (análise de espectro) foram o componente da alta frequência (AF) (0,15 a 0,4 Hz); o componente de baixa frequência (BF) (0,04 e 0,15Hz); a razão AF/BF; e a normalização dos dados da análise de espectro para minimizar os efeitos de outras bandas, como um componente de frequência muito baixa. As variáveis SDNN, rMSSD, pNN50 e AF estiveram associadas à modulação parassimpática, enquanto a BF esteve associada tanto à modulação simpática quanto à parassimpática.¹³

Análise estatística

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão. As variáveis quantitativas sem distribuição normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ); percentis 25 e 75). As variáveis categóricas são apresentadas como taxas de frequência e porcentagem. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a distribuição das variáveis quantitativas. O cálculo do tamanho da amostra se baseou em uma amostra piloto em pacientes no período pré-operatório; para estudar o prognóstico por meio de testes com 90% de poder e 5% de nível de significância, a predição mínima foi de 75 casos. Para

a análise univariada, com relação ao evento combinado, o teste t de Student não-pareado ou o teste de Mann-Whitney foram usados para variáveis quantitativas; e o teste de qui-quadrado ou o teste de razão de verossimilhança foram usados para variáveis categóricas. Para a análise multivariada, as variáveis com $p < 0.10$ foram usadas no modelo de regressão logística múltipla para avaliar fatores prognósticos de morte e morbidade. O valor de p de probabilidade < 0.05 foi usado como critério de significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o SPSS 15.0 para Windows.

Resultados

Noventa e sete crianças e adolescentes foram avaliados, dos quais 15 não foram submetidos à cirurgia, e um interrompeu o protocolo, retirando o consentimento, sendo assim excluídos do estudo (Figura 1). Dos 81 pacientes do estudo, 59% eram do sexo masculino, com idade média de 12 anos; 33% estavam cianóticos; e 72% tinham realizado cirurgia cardíaca previamente. O choque cardiogênico foi a complicação mais frequente, e 31% tiveram evento combinado com a ocorrência de pelo menos uma das outras complicações. A mortalidade neste estudo foi de 6,2% (Tabela 1).

Os fatores: RACHS-1 e SpO₂ de recuperação estiveram significativamente associados à ocorrência de desfechos combinados e estão apresentados na Tabela 2. No período pós-operatório, os tempos de circulação extracorpórea, VM, estada na UTI, alta do hospital e procedimento cirúrgico estiveram significativamente associados à ocorrência de desfechos combinados (Tabela 3).

Quando os valores de SpO₂ foram divididos em grupos de doença cardíaca cianótica e acianótica, os grupos demonstraram diferença significativa em relação ao SpO₂ em repouso, o TC6M e a recuperação. O grupo acianótico apresenta valores significativamente maiores de SpO₂ em comparação ao grupo cianótico (Tabela 4).

(interval interquartil); IMC: índice de Massa Corporal; *Rachs* 1: escore de risco ajustado para cirurgias para cardiopatia congênita; FC: frequência cardíaca; bpm: batidas por minuto; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; rMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas; pNN50: porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR que são maiores que 50 ms; BF: componente de baixa frequência variando de 0,04 a 0,15Hz; AF: componente de alta frequência variando entre 0,15 e 0,4 Hz; n. u.: unidade de normalidade.

As variáveis prévias à cirurgia, tipos de doença cardíaca atual, RACHS-1, SpO₂ em repouso no pré-operatório, durante o TC6M e na recuperação, e o tempo de circulação extracorpórea foram selecionados para compor a análise multivariada. O SpO₂ no pré-operatório durante a recuperação manteve-se como um fator de risco independente (OR 0,93, IC95% [0.88 - 0.99], $p = 0,02$) para mais eventos combinados (Figura 2).

Observou-se que quanto maior o SpO₂ após o tempo de recuperação, menor a chance de ter eventos combinados. Por meio da curva ROC, observamos que o ponto de corte

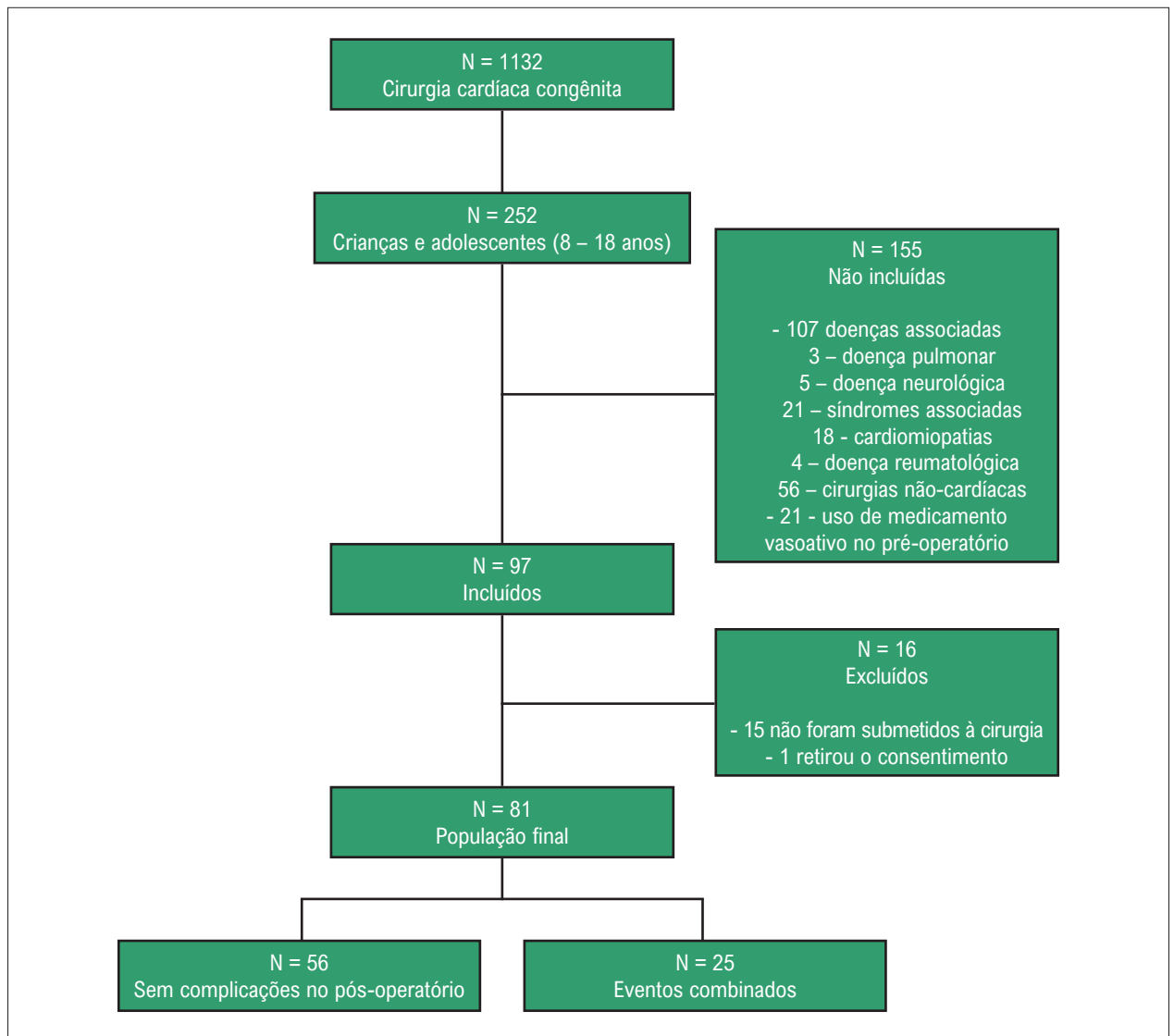


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

Tabela 1 – Complicações no pós-operatório de crianças e adolescents submetidos à cirurgia cardíaca congênita

Complicações no pós-operatório	n (%)
Choque cardíaco	24 (29,6)
Choque séptico	5 (6,2)
Morte	5 (6,2)
Evento combinado	25 (30,9)

para SpO_2 é 96% (OR 3,28, IC95% [1,21 – 8,90], $p = 0,02$). Este ponto demonstra 68% de sensibilidade, 60,7% de especificidade e 63,0% de precisão. As chances de um paciente com SpO_2 menor que 96% na recuperação apresentar eventos combinados é três vezes maior do que para pacientes com SpO_2 maior que 96%.

Observamos que na comparação entre os valores de SpO_2 nos três momentos (em repouso, no TC6M e na recuperação),

em grupos com e sem um evento combinado, SpO_2 foi mais baixo, com diferença estatisticamente significativa, no período de recuperação no grupo de eventos combinados (Figura 3).

Discussão

Este estudo identificou que a variável SpO_2 no período pré-operatório após o TC6M foi o único preditor independente

Artigo Original

Tabela 2 – Valores descritivos das variáveis pré-operatórias de acordo com o grupo de ocorrência de evento combinado em crianças e adolescentes submetidos à cirurgia cardíaca congênita

Variável	Evento combinado			p
	Geral n=81	Não n=56 (69,1%)	Sim n=25 (30,9%)	
Idade (anos)*	12 ± 3	12 ± 3	13 ± 2	0,190
Sexo†				0,204
Feminino	31 (37,5%)	24 (42,9%)	7 (28,0%)	
Masculino	50 (62,5%)	32 (57,1%)	18 (72,0%)	
IMC (kg/m ²) ^Δ	17 (12 – 27)	17 (15 – 21)	17 (15 – 20)	0,581
Cirurgia prévia†				0,098
Não	23 (28%)	19 (33,9%)	4 (16,0%)	
Sim	58 (72%)	37 (66,1%)	21 (84,0%)	
N – cirurgias prévias†				0,227
0	23 (28,40%)	19 (33,9%)	4 (16,0%)	
1	25 (30,87%)	18 (32,1%)	7 (28,0%)	
2	29 (35,81%)	17 (30,4%)	12 (48,0%)	
3	4 (4,92%)	2 (3,6%)	2 (8,0%)	
Doença cardíaca atual†				0,089
Acianótico	53 (65,43%)	40 (71,4%)	13 (52,0%)	
Cianótico	28 (34,57%)	16 (28,6%)	12 (48,0%)	
Rachs-1†				0,018
1	6 (7,41%)	6 (10,8%)	0 (0,0%)	
2	22 (27,16%)	18 (32,1%)	4 (16,0%)	
3	53 (65,43%)	32 (57,1%)	21 (84,0%)	
Distância caminhada (metros)*	521 ± 99	517 ± 89	502 ± 94	0,480
FC em repouso (bpm)*	86 ± 14	87 ± 15	84 ± 10	0,326
FC – TC6M (bpm)*	127 ± 17	123 ± 20	127 ± 22	0,423
FC - recuperação (bpm)*	92 ± 14	92 ± 14	90 ± 11	0,372
SpO ₂ em repouso (%) ^Δ	96 (84 – 97)	96 (85 – 98)	89 (80 – 97)	0,076
SpO ₂ – TC6M (%) ^Δ	94 (74 – 91)	94 (74 – 97)	83 (65 – 96)	0,050
SpO ₂ – recuperação (%) ^Δ	96 (85 – 97)	97 (87 – 97)	87 (81 – 96)	0,009
SDNN (ms) ^Δ	37 (23 – 59)	37 (26 – 50)	33 (22 – 41)	0,184
rMSSD (ms) ^Δ	26 (13 – 46)	29 (14 – 46)	20 (14 – 28)	0,157
pNN50 (%) ^Δ	3,8 (0,2 – 26)	7,3 (0,3 – 25,6)	2,2 (0,3 – 5,8)	0,222
BF (Hz) ^Δ	402 (86 – 816)	318 (148 – 812)	312 (94 – 445)	0,225
AF (Hz) ^Δ	216 (46 – 479)	229 (39 – 526)	103 (46 – 254)	0,189
BFn.u (%) ^Δ	35 (50 – 79)	66 (50 – 80)	63 (53 – 80)	0,971
AFn.u (%) ^Δ	35 (21 – 55)	34 (21 – 52)	37 (20 – 47)	0,905
BF/AF ^Δ	2 (1 – 3,9)	2 (1 – 3,9)	1,7 (1,1 – 4)	0,967

*: t de Student não-pareado; †: teste de qui-quadrado; ^Δ: Mann-Whitney; ‡: teste de verossimilhança; n(%): número (%), ou média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil); IMC: índice de Massa Corporal; Rachs 1:escore de risco ajustado para cirurgias para cardiopatia congênita; FC: frequência cardíaca; bpm: batidas por minuto; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo; rMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas; pNN50: porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR que são maiores que 50 ms; BF: componente de baixa frequência variando de 0,04 a 0,15Hz; AF: componente de alta frequência variando entre 0,15 e 0,4 Hz; n. u.: unidade de normalidade.

Tabela 3 – Valores descritivos de variáveis pós-operatórias de acordo com o grupo de ocorrência de eventos combinados em crianças e adolescentes submetidos à cirurgia cardíaca congênita

Variável	Evento combinado			p
	Geral n = 81	Não n=56 (69,1%)	Sim n=25 (30,9%)	
Tempo de circulação extracorpórea (min)*	110 ± 70	92 ± 57	156 ± 76	<0,001
Tempo de VM (horas) ^Δ	11 ± 20	5.5 (3,3 - 8)	13,8 (7,8 - 19,2)	<0,001
Estada na UTI (dia) ^Δ	8 ± 5	6 (4 - 8)	10 (7 - 16)	0,001
Alta do hospital (dia) ^Δ	17 ± 12	11 (8 - 17)	21 (14 - 27)	0,001
Procedimento cirúrgico [†]				0,023
Correção septal atrial	6 (7,4%)	6 (10,7%)	0 (0,0%)	
Correção septal ventricular	7 (8,6%)	5 (8,9%)	2 (8,0%)	
Tubo VD-AP	13 (16,1%)	7 (12,5%)	6 (24,0%)	
Procedimento de Fontan	16 (19,8%)	9 (16,1%)	7 (28,0%)	
Substituição da válvula mitral	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)	
Substituição da válvula tricúspide	2 (2,5%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	
Procedimento de Glenn	2 (2,5%)	1 (1,8%)	1 (4,0%)	
Istmoplastia	9 (11,1%)	9 (16,1%)	0 (0,0%)	
Ligadura do canal arterial	1 (1,2%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	
Dilatação da artéria pulmonar	6 (7,4%)	5 (8,9%)	1 (4,0%)	
Substituição da válvula pulmonar	3 (3,7%)	1 (1,8%)	2 (8,0%)	
Correção da TGA	2 (2,5%)	1 (1,8%)	1 (4,0%)	
Correção da tetralogia de Fallot	2 (2,5%)	0 (0,0%)	2 (8,0%)	
Correção de Ebstein	3 (3,7%)	2 (3,6%)	1 (4,0%)	
Cirurgia de Blalock-Taussig	1 (1,2%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	
Correção anômala das veias pulmonares	1 (1,2%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	
Substituição da válvula aórtica	4 (4,9%)	4 (7,1%)	0 (0,0%)	
Outros	2 (2,5%)	1 (1,8%)	1 (4,0%)	

*: *t* de Student não-pareado; ^Δ: Mann-Whitney; [†]: teste do qui-quadrado; n(%): número (%), ou média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil); VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; VD-AP: tubo entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar; TGA: transposição das grandes artérias.

Tabela 4 – Valores de SpO₂ na doença cardíaca cianótica e acianótica em diferentes momentos do TC6M

Variável	Doença cardíaca atual		p ^Δ
	Acianótica n=53	Cianótica n=28	
SpO ₂ em repouso (%) ^Δ	97 (93 - 98)	78 (75 - 83)	<0,001
SpO ₂ – TC6M (%) ^Δ	95 (96 - 97)	63 (56.5 - 68.8)	<0,001
SpO ₂ – em recuperação (%) ^Δ	97 (93 - 97.5)	80.5 (77 - 83.8)	<0,001

^Δ: Mann-Whitney; mediana (IIQ)

da associação com a ocorrência de complicações pós-operatórias em crianças e adolescentes submetidos à correção cirúrgica de cardiopatia congênita, e que a VFC não foi capaz de prever a mesma associação. Esses dados sugerem que medir o SpO₂ pode ser uma ferramenta importante para o prognóstico pós-operatório. Ao

observar os valores baixos de SpO₂ no pré-operatório, ações clínicas podem ser tomadas para otimizar a função cardiorrespiratória e, assim, possivelmente reduzir os eventos combinados nesta população de pacientes.

Em crianças, o TC6M foi o teste de escolha em relação aos testes cardiorrespiratórios em esteiras ou

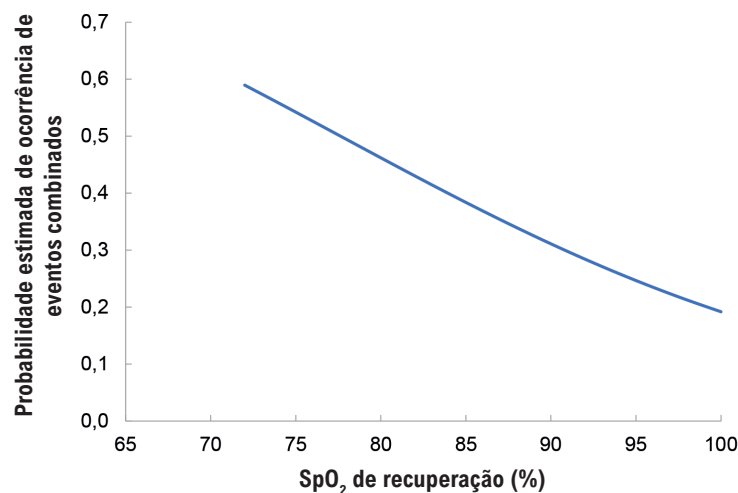


Figura 2 – Probabilidades estimadas pelo modelo de regressão logística para SpO₂ de recuperação.

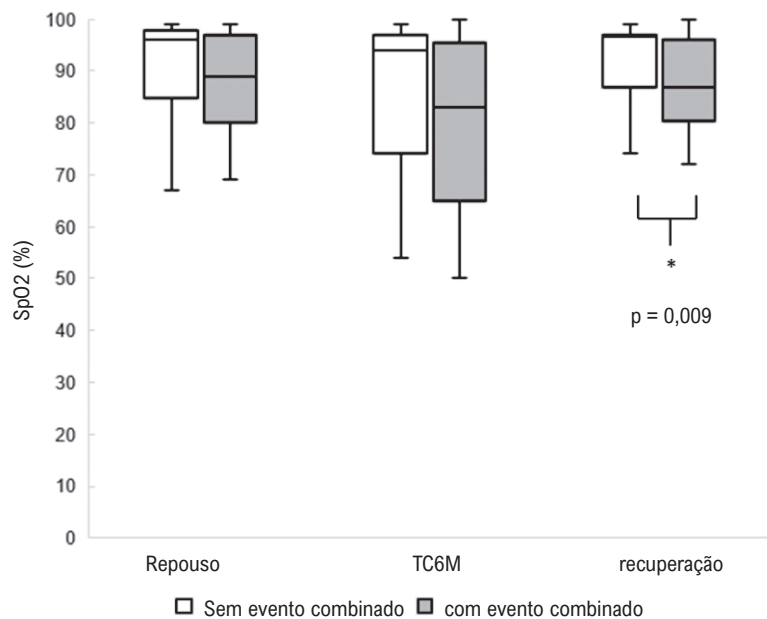


Figura 3 – Box-plot com comparação da saturação de oxigênio no TC6M em repouso, durante o teste e na recuperação, em grupos com e sem eventos combinados.

bicicletas ergométricas, já que é fácil de aplicar, é seguro e econômico, já que não requer equipamentos caros nem profissionais altamente qualificados. Estudos apontam que a falta de incentivo e a superproteção em torno desta população de pacientes têm impactos negativos em sua capacidade física e aumentam o risco de desenvolver complicações com o passar do tempo.

A avaliação da distância caminhada apresentou valores menores do que os apresentados por Geiger et al.¹⁴ e Priesnitz et al.¹⁵ em crianças saudáveis com mais de 8

anos de idade, indicando que crianças com cardiopatia congênita têm menos capacidade física do que aquelas da população saudável. Porém, este estudo observou que a distância média caminhada foi semelhante entre pacientes com eventos combinados e aqueles que progrediram sem complicações.

Monitorar a oximetria de pulso durante o TC6M não é um procedimento padrão; porém, pode oferecer uma estimativa melhor da troca de gases durante o exercício, mostrando, assim, uma melhor correlação com o

prognóstico. O mecanismo da dessaturação de oxigênio pode estar diretamente relacionado ao defeito cardíaco que leva à maior resistência vascular, sobrecarga ventricular, principalmente no ventrículo direito, resultando em débito cardíaco diminuído. A dessaturação de oxigênio durante o TC6M é bem descrita em pacientes com DPOC^{4,16} e doença pulmonar intersticial,^{17,18} mas esses dados, até onde sabemos, não são bem descritos entre crianças para determinar o prognóstico no período pós-operatório, e este estudo pode incentivar a realização de novas análises.

Schaan et al.¹⁹ avaliaram a capacidade funcional de crianças e adolescentes com cardiopatia congênita em uma revisão sistemática e meta-análise, e descobriram que o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) foi a variável associada à baixa capacidade funcional, possivelmente sendo influenciada pela resposta cronotrópica defasada. Nenhuma medida da oximetria do pulso foi reportada nos estudos apresentados.

Essas mudanças anatômicas e fisiopatológicas podem estar associadas à resposta cronotrópica diminuída nesta população de pacientes. A necessidade de reintervenção é frequente e, conseqüentemente, as chances de dessensibilização do receptor adrenérgico beta podem estar diretamente relacionadas à regulação autônoma alterada.^{9,20} Neste estudo, 72% dos pacientes já tinham sido submetidos à cirurgia cardíaca prévia; porém, não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes que apresentavam ou não complicações pós-operatórias.

Em um estudo de Hami et al.,²¹ no qual a VFC foi avaliada em cirurgias que requeriam a atriotomia, não foi possível demonstrar a influência do procedimento cirúrgico associado à essa redução. Este estudo observou que o procedimento de Fontan foi o tipo de cirurgia mais frequente, em 19,8% dos casos avaliados. Estudos com esses pacientes mostraram um declínio na capacidade física com o tempo, atribuído à VFC reduzida.²² O uso de diferentes técnicas (atriopulmonar com túnel lateral ou extracardíaco) para este procedimento não parece interferir, em princípio, com a redução da VFC. Porém, a técnica usando o tubo extracardíaco parece preservar o nó sinoatrial, reduzindo o risco de arritmias. Embora a técnica de fenestração tenha reduzido a ocorrência de complicações pós-operatórias,²³ a redução do SpO_2 permanece como ponto de preocupação, como identificado em nosso estudo.

A taxa de mortalidade neste estudo foi de 6,2%, corroborando outros estudos que mostraram uma incidência entre 3,6% e 15%. Aproximadamente 66% dos pacientes foram classificados na Categoria 3 de RACHS-1, que, de acordo com Jenkins et al.,¹⁰ tem uma taxa de mortalidade de aproximadamente 9,5%, confirmando a complexidade das doenças cardíacas. Todas as mortes que ocorreram na UTI se desenvolveram após a insuficiência cardíaca pós-operatória.

Finalmente, neste estudo, outras variáveis estiveram associadas com complicações pós-operatórias. Identificamos que os tempos de circulação extracorpórea, VM, estada na UTI, alta do hospital e procedimento cirúrgico estiveram significativamente associados à ocorrência dos

desfechos combinados. Giamberti et al.²⁴ descreveram que a morbidade grave é relativamente frequente, e normalmente associada às condições pré-operatórias (alto nível de hematócritos devido à cianose, insuficiência cardíaca congestiva, e número de operações prévias) e operatórias (procedimento de Fontan/conversão e duração da circulação extracorpórea) do paciente. Na verdade, 84% dos pacientes com complicações foram submetidos à cirurgia prévia e tinham mais tempo de circulação extracorpórea, VM e tempo de estada no hospital.

Nosso estudo tem limitações em potencial, como a inclusão de uma amostra heterogênea e a não inclusão de outras variáveis, como status nutricional e função cardíaca, que poderiam explicar o status funcional geral dos pacientes. Além disso, os resultados não podem ser generalizados para outras populações, já que foram obtidas em um centro único.

Conclusão

A dessaturação periférica de oxigênio após a aplicação do TC6M no período pré-operatório parece ser um preditor independente do prognóstico em crianças e adolescentes submetidos à correção cirúrgica da cardiopatia congênita. A distância caminhada e as variáveis de frequência cardíaca não apresentaram a mesma associação.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de São Paulo (FAPESP n. 2008/52902-0) pelo apoio financeiro.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Inoue AS, Lopes AAB, Tanaka ACS, Galas FRBG, Nozawa E; Obtenção de dados: Inoue AS, Tanaka ACS; Análise e interpretação dos dados: Inoue AS, Lopes AAB, Galas FRBG, Almeida JP, Hajjar LA, Nozawa E; Análise estatística: Almeida JP; Obtenção de financiamento: Inoue AS, Nozawa E; Redação do manuscrito: Inoue AS, Tanaka ACS, Almeida JP, Nozawa E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Feltrim MIZ, Almeida JP, Hajjar LA, Nozawa E.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Angela Sachiko Inoue pelo Programa de pós-graduação do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Referências

1. Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A Six-Minute Walk Test for Assessing Exercise Tolerance in Severely ill Children. *J Pediatr*. 1996;129(3):362-6. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70067-7.
2. McCrindle BW, Williams RV, Mitchell PD, Hsu DT, Paridon SM, Atz AM, et al. Relationship of Patient and Medical Characteristics to Health Status in Children and Adolescents after the Fontan Procedure. *Circulation*. 2006;113(8):1123-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
3. Norozi K, Gravenhorst V, Hobbiebrunken E, Wessel A. Normality of Cardiopulmonary Capacity in Children Operated on to Correct Congenital Heart Defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(11):1063-8. doi: 10.1001/archpedi.159.11.1063.
4. Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Méndez-Marote L, Veres-Racamonde A. Prognostic Value of Walk Distance, Work, Oxygen Saturation, and Dyspnea during 6-Minute Walk Test in COPD Patients. *Respir Care*. 2013;58(8):1329-34. doi: 10.4187/respcare.02290.
5. Rubim VS, Drumond Neto C, Romeo JL, Montera MW. Prognostic value of the Six-Minute Walk Test in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(2):120-5. doi: 10.1590/s0066-782x2006000200007.
6. Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Six-Minute Walking Test to Assess Exercise Tolerance and Cardiorespiratory Responses During Training Program in Children with Congenital Heart Disease. *Int J Sports Med*. 2005;26(9):756-62. doi: 10.1055/s-2004-830558.
7. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
8. Kehmeier ES, Sommer MH, Galonska A, Zeus T, Verde P, Kelm M. Diagnostic Value of the Six-Minute Walk Test (6MWT) in Grown-up Congenital Heart Disease (GUCH): Comparison with Clinical Status and Functional Exercise Capacity. *Int J Cardiol*. 2016;203:90-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.074.
9. Ohuchi H, Watanabe K, Kishiki K, Wakisaka Y, Echigo S. Heart Rate Dynamics During and After Exercise in Postoperative Congenital Heart Disease Patients. Their Relation to Cardiac Autonomic Nervous Activity and Intrinsic Sinus Node Dysfunction. *Am Heart J*. 2007;154(1):165-71. doi: 10.1016/j.ahj.2007.03.031.
10. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-Based Method for Risk Adjustment for Surgery for Congenital Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(1):110-8. doi: 10.1067/mtc.2002.119064.
11. Borg GA. Psychophysical Bases of Perceived Exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
12. Camelin FX, Baquet C, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 to Measure R-R Intervals in Children. *Int J Sports Med*. 2008;29(2):134-8. doi: 10.1055/s-2007-964995.
13. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
14. Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(4):395-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.052.
15. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf CS, Viapiana C, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference Values for the 6-min Walk Test in Healthy Children Aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1174-9. doi: 10.1002/ppul.21062.
16. Roberts MM, Cho JG, Sandoz JS, Wheatley JR. Oxygen Desaturation and Adverse Events During 6-min walk Testing in Patients with COPD. *Respirology*. 2015;20(3):419-25. doi: 10.1111/resp.12471.
17. Ora J, Calzetta L, Pezzuto G, Senis L, Paone G, Mari A, et al. A 6MWT Index to Predict O2 Flow Correcting Exercise Induced SpO2 Desaturation in ILD. *Respir Med*. 2013;107(12):2014-21. doi: 10.1016/j.rmed.2013.10.002.
18. Briand J, Behal H, Chenivesse C, Wémeau-Stervinou L, Wallaert B. The 1-minute Sit-to-Stand Test to Detect Exercise-Induced Oxygen Desaturation in Patients with Interstitial Lung Disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618793028. doi: 10.1177/1753466618793028.
19. Schaan CW, Macedo ACP, Sbruzzi G, Umpierre D, Schaan BD, Pellanda LC. Functional Capacity in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(4):357-67. doi: 10.5935/abc.20170125.
20. Sen S, Bandyopadhyay B, Eriksson P, Chattopadhyay A. Functional Capacity Following Univentricular Repair-Midterm Outcome. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(5):423-32. doi: 10.1111/j.1747-0803.2012.00640.x.
21. Hami K, Corcia MCG. Heart Rate Variability Modifications after Surgery for Congenital Heart Disease in Young Patients. *Evid Based Med Pract*. 2017;3(1):1-3. doi: 10.4172/2471-9919.1000113.
22. Elder RW, McCabe NM, Veledar E, Kogon BE, Jokhadar M, Rodriguez FH 3rd, et al. Risk Factors for Major Adverse Events Late After Fontan Palliation. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(2):159-68. doi: 10.1111/chd.12212.
23. Gewillig M, Goldberg DJ. Failure of the Fontan Circulation. *Heart Fail Clin*. 2014;10(1):105-16. doi: 10.1016/j.hfc.2013.09.010.
24. Giamberti A, Chessa M, Abella R, Butera G, Carlucci C, Nuri H, et al. Morbidity and Mortality Risk Factors in Adults with Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Reoperations. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(4):1284-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.060.



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

Evolução do Tratamento e o Impacto dos Fatores Preditores Pré-Cirúrgicos nos Desfechos de Pacientes com Doença Cardíaca Congênita

Treatment Evolution and the Impact of Pre-Surgical Predictors on Outcomes of Patients with Congenital Heart Disease

Maurice Zanini¹ 

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Impacto da Capacidade Funcional Pré-operatória nos Resultados Pós-Operatórios de Cirurgia de Cardiopatia Congênita: Estudo Observacional e Prospectivo

Dentre as malformações, a doença cardíaca congênita (DCC) é a classe mais comum. São malformações importantes que podem comprometer tanto a sobrevida como a qualidade de vida do paciente. Embora haja uma ligeira variação entre muitos estudos de base populacional, a DCC ocorre em aproximadamente 1% dos nascidos vivos (os dados variam de 4 a 10 em cada 1000 nascidos vivos), com prevalência semelhante em todo o mundo. É também a principal causa de mortalidade desde o nascimento, sua incidência é considerada alta diante de sua gravidade.¹⁻⁴

A DCC crítica costuma ser letal na ausência de tratamento. Desde o primeiro reparo com uso de circulação extracorpórea em 1953, o diagnóstico preciso e o tratamento eficaz tornaram-se factíveis, mesmo tratando-se de lesões cardíacas congênitas mais complexas. As terapias cirúrgicas eficazes aumentaram a expectativa de vida.¹

A taxa de sobrevivência em crianças com cardiopatia congênita aumentou substancialmente desde a década de 1980, segundo estudo sueco. Atualmente, mais de 97% das crianças com DCC podem atingir a idade adulta.⁵

Apesar da melhora na sobrevida desses pacientes nas últimas décadas, seu manejo ainda é complexo devido à fisiologia cardíaca e pulmonar que são interdependentes. Complicações pulmonares de DCC podem ser estruturais, em decorrência de compressão ou perturbação das forças de Starling. Em certos tipos de DCC, essas alterações estruturais levam a danos na membrana alveolar-capilar e edema pulmonar. Por sua vez, tais danos resultam em pulmões com baixa complacência e com um padrão de função restritivo que pode se deteriorar e evoluir para hipoxemia. Sob tais circunstâncias, a capacidade do coração de aumentar o fluxo sanguíneo sistêmico e/ou pulmonar é frequentemente limitado. A pressão parcial de

oxigênio arterial pode ser diminuída por lesões de *shunt* e a distribuição de oxigênio não pode atender às necessidades dos tecidos. Frequentemente, o distúrbio circulatório também exerce pressão sobre o próprio sistema respiratório. Patologias em ambos os sistemas constantemente coexistem e impactam uns aos outros, tornando o diagnóstico e o manejo dos pacientes mais desafiadores.⁶

Ainda nesse contexto, temos as cardiopatias congênitas que podem ser classificadas em cianóticas e acianóticas. As DCC acianóticas ainda são subclassificadas em lesões de *shunt* e lesões obstrutivas.⁷ A cianose central afeta uma parcela pequena de todos os recém-nascidos e geralmente aponta para um distúrbio subjacente grave que pode necessitar de tratamento de emergência.⁸

No Brasil, os achados observacionais apontaram que o perfil dos pacientes com cardiopatias congênitas foi de lactentes, pré-escolares e escolares, sem predomínio de gênero. Observou-se maior prevalência das cardiopatias congênitas acianóticas. Por outro lado, a maioria do número de óbitos estava entre as cardiopatias cianóticas.⁹

Apesar das melhorias significativas na sobrevida precoce após cirurgia cardíaca congênita (CCC), os pacientes ainda têm morbidade e mortalidade significativas a curto e longo prazo. Para desenvolver estratégias mais individualizadas, é necessário aprofundar nosso conhecimento dos fatores preditores que colocam um paciente em risco após CCC. Dados sugerem que fatores preditores não tradicionalmente incorporados aos modelos de risco podem ter um impacto importante nos desfechos. Segundo Pasquali et al.,¹⁰ esses fatores explicam uma proporção relativamente pequena de variação na mortalidade total. Esta variação sem explicação destaca a necessidade de explorar novos fatores preditores em pacientes que requerem CCC.

Nesta edição do Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Inoue et al.,¹¹ apresentam informações sobre fatores preditores, como o impacto da capacidade funcional pré-operatória nos resultados pós-operatórios de CCC. Trata-se de estudo observacional que avaliou a associação do condicionamento pré-operatório de crianças e adolescentes com cardiopatias, através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC), com a ocorrência de choque cardiogênico, choque séptico e morte no período pós-operatório. Os achados sugerem que a dessaturação de oxigênio após a aplicação do TC6 no pré-operatório parece

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas/cirurgia; Período Pré-Operatório; Medição de Risco; Estudos Retrospectivos; Fatores de Risco; Sobrevida.

Correspondência: Maurice Zanini •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Rua Ramiro Barcelos, 2400.
CEP 90040-060, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: mauricezanini@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220020>

ser um preditor independente de prognóstico. Entretanto, a distância percorrida no TC6 e as variáveis de VFC não apresentaram a mesma associação.

É importante destacar que os valores de saturação periférica de oxigênio (SpO₂) identificada como preditor independente de prognóstico são uma medida específica após esforço ao finalizar o TC6. A SpO₂ de repouso não apresentou associação significativa com desfechos nos pós-operatórios. Estudos que reportam a SpO₂ como um possível preditor de eventos adversos nesses pacientes apresentam a medida do SpO₂ em repouso.^{12,13} O diferencial que identificamos no presente trabalho de Inoue et al.,¹¹ é o desempenho na SpO₂ no momento da recuperação ao TC6. Essa variável pode vir a ser uma nova medida relevante na avaliação dessa população estudada.

Na população pediátrica, ainda são escassos estudos sobre a avaliação de risco de mortalidade no seguimento pós-cirúrgico, considerando dados pré-operatórios. Através da Inteligência Artificial, pesquisadores desenvolveram e validaram um modelo de predição de risco de morte pré-operatório em pacientes com DCC submetidos à cirurgia. As variáveis preditoras mais relevantes incluíram: saturação arterial de oxigênio, admissão anterior à UTI, grupo de diagnóstico, altura do paciente, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, massa corporal e atresia pulmonar.

Essas variáveis preditoras combinadas representam 67,8% da importância para o risco de mortalidade no algoritmo Random Forest. Segundo os autores, um dos maiores desafios no desenvolvimento de preditores de morte relacionada à CCC é a heterogeneidade de anomalias cardíacas congênitas. Ao contrário da cirurgia cardíaca em adultos (onde há um número limitado de procedimentos cirúrgicos e um número muito grande de pacientes submetidos a tais procedimentos), o oposto se aplica à cirurgia cardíaca pediátrica. Nesta última, existem diversas técnicas e pequeno número de pacientes submetidos a cada tipo de procedimento. Assim, para construir um modelo preditivo de risco útil, a experiência de locais com muitos pacientes deveria ser analisada.¹³

Por fim, podemos considerar que abordagens inovadoras para procedimentos, gerenciamento de pacientes e pesquisa clínica impulsionaram o campo da medicina cardiovascular pediátrica desde o seu início. A evolução no diagnóstico e o tratamento dos defeitos cardiovasculares anatômicos em um ambiente hospitalar apresentam potencial para o desenvolvimento de novos modelos de atendimento. Esses modelos serão centrados no paciente e cada vez mais personalizados, com abordagens mais assertivas, dado o perfil de risco individual. Evitando assim eventos adversos, otimizando a sobrevida, a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes.¹

Referências

1. Triedman JK, Newburger JW. Trends in Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2016 Jun; 133(25):2716-2733. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023544
2. Puri K, Allen HD, Qureshi AM. Congenital Heart Disease. *Pediatr Rev*. 2017;Oct;38(10):471-86. doi: 10.1542/pir.2017-0032.
3. Miranović V. The Incidence of Congenital Heart Disease: Previous Findings and Perspectives. *Srp Arh Celok Lek*. 2014; 142(3-4):243-8. doi: 10.2298/sarh1404243m.
4. Pinto Júnior VC, Branco KMPC, Cavalcante RC, Carvalho Junior W, Lima JRC, Freitas SM, et al. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015;30(2):219-24. doi: 10.5935/1678-9741.20150018.
5. Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, Liden H, Synnergren M, Wåhländer H, et al. Survival in Children With Congenital Heart Disease: have we reached a peak at 97%? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(22):e017704. doi: 10.1161/JAHA.120.017704.
6. Healy F, Hanna BD, Zinman R. Pulmonary complications of congenital heart disease. *Paediatr Respir Rev*. 2012 Mar;13(1):10-5. doi: 10.1016/j.prrv.2011.01.007.
7. Rohit M, Shrivastava S. Acyanotic and Cyanotic Congenital Heart Diseases. *Indian J Pediatr*. 2018;85(6):454-60. doi: 10.1007/s12098-017-2454-6.
8. Rohit M, Rajan P. Approach to Cyanotic Congenital Heart Disease in Children. *Indian J Pediatr*. 2020;87(5):372-80. doi: 10.1007/s12098-020-03274-3.
9. Aragão JA, Mendonça MP, Silva MS, Moreira NA, Aragão MECS, Reis FP. O Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Cardiopatias Congênitas Submetidos à Cirurgia no Hospital do Coração. *Revista Brasileira de Ciência de Saúde*. 2013; 17(3):263-8. doi:10.4034/RBCS.2013.17.03.08.
10. Pasquali SK, Gaies M, Banerjee M, Zhang W, Donohue J, Russell M, et al. The Quest for Precision Medicine: Unmeasured Patient Factors and Mortality After Congenital Heart Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(6):1889-94. doi:10.1016/j.athoracsurg.2019.06.03.
11. Inoue AS, Lopes AAB, Tanaka AC, Feltrim MI, Calas FR, Almeida JT, et al. Impacto da Capacidade Funcional Pré-operatória nos Resultados Pós-Operatórios de Cirurgia de Cardiopatia Congênita: Estudo Observacional e Prospectivo. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(2):411-419.
12. Yang Y, Zhang W, Liu W, Li G, Zhang H, Fan X, et al. Preoperative percutaneous oxygen saturation is a predictor of postoperative adverse events after Ebstein's anomaly reconstruction. *J Card Surg*. 2021;36(3):1012-7. doi: 10.1111/jocs.15373.
13. Chang Jr J, Binuesa F, Caneo LF, Turquetto ALR, Arita ECTC, Barbosa AC, et al. Improving preoperative risk-of-death prediction in surgery congenital heart defects using artificial intelligence model: A pilot study. *PLoS One*. 2020 Sep 4;15(9):e0238199. doi: 10.1371/journal.pone.0238199.



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

Perfil Clínico, Laboratorial e de Métodos de Imagem na Amiloidose Sistêmica em um Centro de Referência Cardiológico Brasileiro

Clinical, Laboratory, and Imaging Profile in Patients with Systemic Amyloidosis in a Brazilian Cardiology Referral Center

Fábio Fernandes,¹ Aristóteles Comte de Alencar Neto,¹ Bruno Vaz Kerges Bueno,¹ Caio Rebouças Fonseca Cafézeiro,¹ João Henrique Rissato,¹ Roberta Shcolnik Szor,³ Mariana Lombardi Peres de Carvalho,¹ Wilson Mathias Júnior,¹ Angelina Maria Martins Lino,² Jussara Bianchi Castelli,¹ Evandro de Oliveira Souza,² Félix José Alvarez Ramires,¹ Viviane Tiemi Hotta,¹ José Soares Júnior,¹ Caio de Assis Moura Tavares,¹ José Eduardo Krieger,¹ Carlos Eduardo Rochitte,¹ André Dabarian,¹ Ludhmila Abrahão Hajjar,¹ Roberto Kalil Filho,¹ Charles Mady¹

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

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo - Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Amiloidose sistêmica é uma doença com manifestações clínicas diversas. O diagnóstico envolve suspeita clínica, aliada a métodos complementares.

Objetivo: Descrever o perfil clínico, laboratorial, eletrocardiográfico e de imagem no acometimento cardíaco da amiloidose sistêmica.

Métodos: Estudo de uma amostra de conveniência, analisando dados clínicos, laboratoriais, eletrocardiográficos, ecocardiográficos, medicina nuclear e ressonância magnética. Considerou-se significância estatística quando $p < 0,05$.

Resultados: Avaliaram-se 105 pacientes (com mediana de idade de 66 anos), sendo 62 homens, dos quais 83 indivíduos apresentavam amiloidose por transtirretina (ATTR) e 22 amiloidose por cadeia leve (AL). Na ATTR, 68,7% eram de caráter hereditário (ATTRh) e 31,3% do tipo selvagem (ATTRw). As mutações mais prevalentes foram Val142Ile (45,6%) e Val50Met (40,3%). O tempo de início dos sintomas ao diagnóstico foi 0,54 e 2,15 anos nas formas AL e ATTR ($p < 0,001$), respectivamente. O acometimento cardíaco foi observado em 77,9% dos ATTR e 90,9% dos AL. Observaram-se alterações de condução atrioventricular em 20% e intraventricular em 27,6% dos pacientes, sendo 33,7% na ATTR e 4,5% das AL ($p = 0,006$). A forma ATTRw apresentou mais arritmias atriais que os ATTRh (61,5% x 22,8%; $p = 0,001$). Ao ecocardiograma a mediana da espessura do septo na ATTRw x ATTRh x AL foi de 15 mm x 12 mm x 11 mm ($p = 0,193$). Observou-se BNP elevado em 89,5% dos indivíduos (mediana 249 ng/mL, IQR 597,7) e elevação da troponina em 43,2%.

Conclusão: Foi possível caracterizar, em nosso meio, o acometimento cardíaco na amiloidose sistêmica, em seus diferentes subtipos, através da história clínica e dos métodos diagnósticos descritos.

Palavras-chave: Amiloidose; Cadeias Leves de Imunoglobulina; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Hipertrófica; Diagnóstico por Imagem.

Abstract

Background: Systemic amyloidosis is a disease with heterogeneous clinical manifestations. Diagnosis depends on clinical suspicion combined with specific complementary methods.

Objective: To describe the clinical, laboratory, electrocardiographic, and imaging profile in patients with systemic amyloidosis with cardiac involvement.

Methods: This study was conducted with a convenience sample, analyzing clinical, laboratory, electrocardiographic, echocardiographic, nuclear medicine, and magnetic resonance data. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Correspondência: Fábio Fernandes •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 - Cerqueira César.

CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 09/09/2020, revisado em 19/02/2021, aceito em 24/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201003>

Artigo Original

Results: A total of 105 patients were evaluated (median age of 66 years), 62 of whom were male. Of all patients, 83 had transthyretin (ATTR) amyloidosis, and 22 had light chain (AL) amyloidosis. With respect to ATTR cases, 68.7% were the hereditary form (ATTRh), and 31.3% were wild type (ATTRw). The most prevalent mutations were Val142Ile (45.6%) and Val50Met (40.3%). Time from onset of symptoms to diagnosis was 0.54 and 2.15 years, in the AL and ATTR forms, respectively ($p < 0.001$). Cardiac involvement was observed in 77.9% of patients with ATTR and in 90.9% of those with AL. Alterations were observed in atrioventricular and intraventricular conduction in 20% and 27.6% of patients, respectively, with 33.7% in ATTR and 4.5% in AL ($p = 0.006$). In the ATTRw form, there were more atrial arrhythmias than in ATTRh (61.5% versus 22.8%; $p = 0.001$). On echocardiogram, median septum thickness in ATTRw, ATTRh, and AL was 15 mm, 12 mm, and 11 mm, respectively ($p = 0.193$). Elevated BNP was observed in 89.5% of patients (median 249, IQR 597.7), and elevated troponin was observed in 43.2%.

Conclusion: In this setting, it was possible to characterize cardiac involvement in systemic amyloidosis in its different subtypes by means of clinical history and the diagnostic methods described.

Keywords: Amyloidosis; Immunoglobulin Light Chains; Heart Failure; Prealbumin; Hypertrophic Cardiomyopathy; Diagnosis, Imaging.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A amiloidose refere-se a um conjunto de doenças raras, no qual fragmentos de proteínas, dobrados em configuração altamente estável (folhas com pregueado do tipo “beta”), depositam-se de forma patogênica no espaço extracelular de órgãos e tecidos como fibras insolúveis. Conforme o tipo de polímeros de subunidades (monômeros) e proteína depositada, temos diferentes subtipos de doença.

O acometimento cardíaco é frequente, manifestando-se com espessamento e desarranjo estrutural, podendo ocasionar disfunção diastólica e sistólica, síndrome de insuficiência cardíaca (IC), distúrbios de condução e arritmias atriais e ventriculares com elevada morbimortalidade. Entre todas as formas de amiloidose conhecidas (36 até o momento), a maioria dos casos de amiloidose cardíaca deve-se ao depósito duas proteínas: cadeias leves (AL) ou transtirretina (ATTR).¹⁻³

A forma sistêmica mais comum é causada por depósitos de cadeias leves, que se referem aos clones dessas cadeias e associados a anticorpos formados por clones de plasmócitos na medula óssea (amiloidose AL). Por sua vez, a transtirretina é uma proteína produzida no fígado, sendo carreadora de tiroxina e retinol. Sua forma monomérica é mais propensa a dobrar erroneamente e depositar-se nos tecidos, gerando amiloidose.

Há dois subtipos principais de amiloidose por transtirretina (ATTR): a ATTR selvagem (ATTR *wild type*, ou ATTRw), definida até recentemente como “senil”, na qual fragmentos de uma proteína produzida normalmente acumulam-se nos tecidos ao longo de anos; e a ATTR mutante (ATTR hereditária ou ATTRh), na qual indivíduos são portadores de mutações patológicas no gene da transtirretina, que predispõe ao depósito acelerado dessas proteínas. Existem mais de 120 mutações descritas até o momento.^{1,3}

No entanto, estabelecer o diagnóstico de amiloidose cardíaca é difícil e requer alto índice de suspeita clínica. Nesse contexto, os exames de imagem, principalmente o ecocardiograma, a cintilografia e a ressonância magnética cardíaca, têm contribuído cada vez mais para o reconhecimento do depósito amiloide.

O diagnóstico correto se faz necessário, pois o tratamento habitual para insuficiência cardíaca nem sempre pode ser aplicado na cardiopatia amiloidótica. O prognóstico é diferente das demais etiologias; a evolução e o tratamento são diferentes das demais cardiomiopatias hipertróficas,

principalmente pelas possibilidades terapêuticas específicas atuais, que podem modificar a história natural da doença. Além disso, convém ressaltar que o diagnóstico de amiloidose AL é uma emergência cardiológica.

De modo geral, estudos demonstram que o diagnóstico da doença sistêmica é tardio; o tempo entre o início dos sintomas até o estabelecimento do diagnóstico é de dois anos na forma AL e de até quatro anos na ATTR. Cerca de 32% dos pacientes foram atendidos por até cinco diferentes médicos para chegar ao diagnóstico, com 39% apresentando neuropatia limitante, o que comprometia o tratamento da doença.^{4,5} No entanto, não existem dados específicos sobre o tempo de início dos sintomas cardiovasculares e o diagnóstico da doença na população brasileira.

Objetivo

Descrever o perfil clínico, laboratorial, eletrocardiográfico e de métodos de imagem em um grupo de pacientes com amiloidose sistêmica encaminhados a um centro de referência cardiológico, para uma melhor compreensão das características da doença no Brasil, propiciando a criação de novas estratégias de manejo.

Métodos

Desenho e população de estudo

O estudo incluiu pacientes acompanhados em nosso serviço, com diagnóstico confirmado de amiloidose sistêmica com miocardiopatia, e indivíduos oriundos de outras unidades de saúde e diferentes especialidades (neurologia, hematologia, nefrologia e gastroenterologia) para avaliação de acometimento cardíaco (cardiomiopatia amiloidótica) de doença já confirmada em outros órgãos e sistemas. No seguimento ambulatorial, os pacientes foram submetidos à pesquisa de amiloidose, conforme fluxograma internacional atualmente adotado (Figura 1),⁶ através de eletrocardiograma, ecocardiograma, cintilografia óssea com PYP-^{99m}Tc, ressonância magnética cardíaca, eletroforese de proteínas com imunofixação, dosagem de cadeias leves livres séricas e pesquisa genética de mutações da transtirretina. Também foi realizado o rastreamento por genotipagem dos familiares dos pacientes com amiloidose hereditária. Os dados foram coletados no período de janeiro de 2018 até maio de 2020.

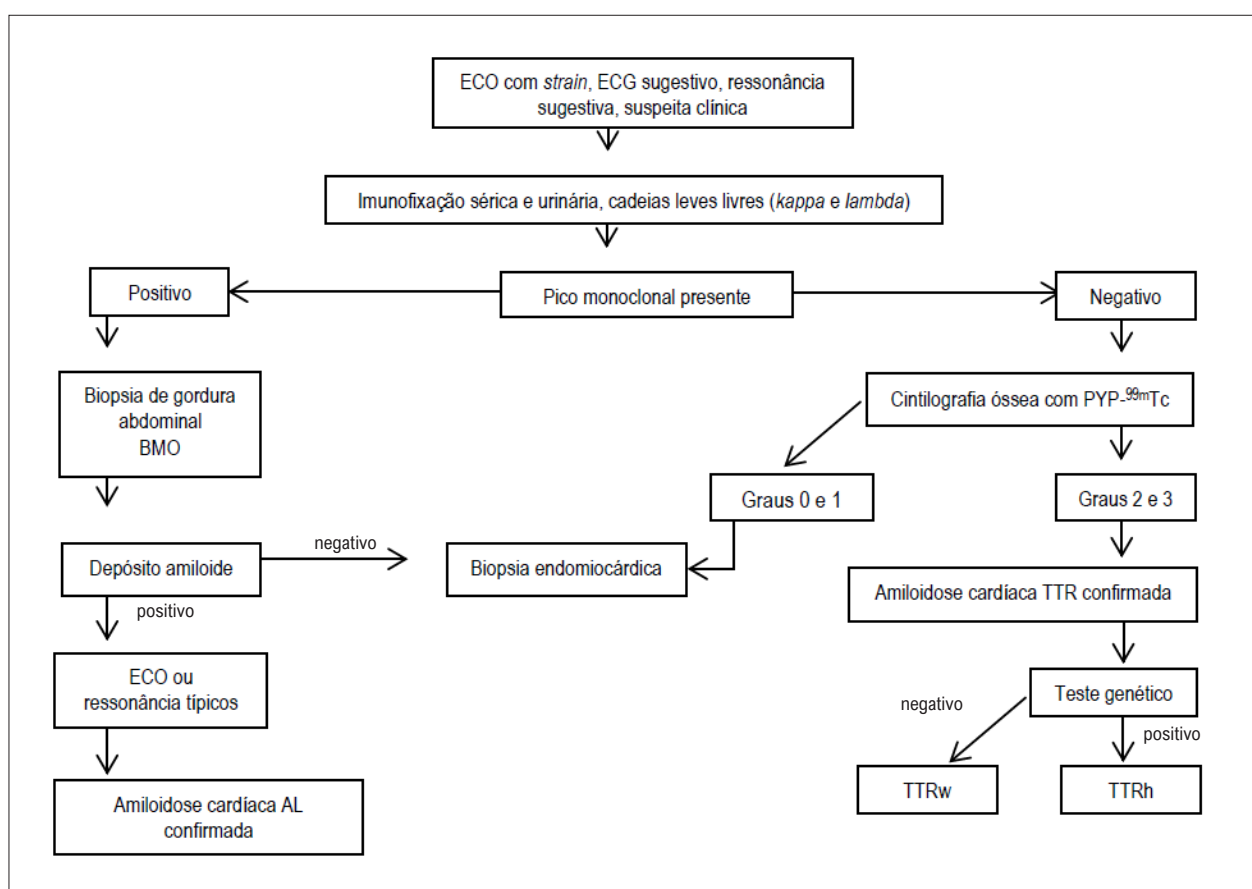


Figura 1 – Fluxograma de diagnóstico da amiloidose cardíaca (adaptado de referência 8). BMO: biopsia de medula óssea; TTRw: amiloidose por transtirretina, forma selvagem; TTRh: amiloidose por transtirretina, forma hereditária; ECG: eletrocardiograma.

Critérios de inclusão e exclusão

Incluíram-se na presente amostra pacientes com fenótipo clínico, laboratorial e de imagem com suspeita de amiloidose. Os indivíduos foram encaminhados para avaliação ou acompanhados em nosso serviço.

Excluíram-se do estudo pacientes sem comprovação de amiloidose pelos métodos descritos, pacientes que aguardavam exames diagnósticos comprobatórios e indivíduos com outras formas de cardiopatias, como hipertensivas, isquêmicas, chagásicas, além de portadores de doença valvar (estenose aórtica) concomitante.

Critérios diagnósticos

Os casos de amiloidose por transtirretina foram definidos pela ausência de componente monoclonal, identificado por eletroforese com imunofixação de proteínas séricas e urinárias, dosagem e relação normal das cadeias leves livres séricas (κ e λ) e presença de captação miocárdica grau II ou III de Perugini na cintilografia miocárdica com pirofosfato marcado com tecnécio 99 metaestável (PYP- ^{99m}Tc).⁷ Nos casos de forma AL, o diagnóstico de amiloidose foi confirmado histologicamente através de biopsia de gordura abdominal, medula óssea, gengiva ou miocárdio. Inicialmente, houve comprovação do componente monoclonal por um

dos métodos descritos acima, além de captação miocárdica ausente ou grau I na cintilografia.

Métodos de imagem

Os estudos ecocardiográficos foram realizados com o uso do equipamento VividTME95, da GE Healthcare (Waukesha, Wisconsin). As avaliações foram feitas em modo bidimensional e tridimensional em tempo real, com a análise de fluxos cardíacos por dopplerecografiografia, análise com *doppler* tecidual, análise por técnica de *speckle tracking* da deformação miocárdica (*strain*) longitudinal global bidimensional do ventrículo esquerdo e análise da deformação miocárdica (*strain*) do ventrículo direito. As imagens foram adquiridas em projeções paraesternais longitudinais de câmaras esquerdas, transversal e apical de 2, 3 e 4 câmaras, de acordo com padronização da Sociedade Americana de Ecocardiografia. As aquisições das imagens tridimensionais em tempo real foram obtidas em apneia expiratória, com observação do ciclo cardíaco a partir do registro eletrocardiográfico.

As cintilografias miocárdicas com PYP- ^{99m}Tc foram realizadas através da captação de imagens após 1 e 3 horas da injeção do traçador, mediante o uso de um colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR). Utilizaram-se projeção estática anterior (1 hora e 3 horas, respectivamente)

Artigo Original

e projeções estáticas anterior, lateral esquerda e oblíqua anterior esquerda (3 horas). Quando houve captação na área cardíaca, realizaram-se imagens SPECT de tórax, com tempo de 3 horas de injeção, para melhor identificar os limites cardíacos e evitar que o *pool* interferisse na interpretação das imagens. Isso acarretaria resultados falso-positivos. Utilizaram-se dois critérios de interpretação das imagens: visual e análise semiquantitativa. O critério visual baseou-se na escala de Perugini, na qual foi feita uma análise qualitativa nas imagens de 3 horas, comparando o grau de concentração cardíaca do traçador com o de captação óssea do gradil costal. No grau 2, a concentração é semelhante em ambos os pontos avaliados; no grau 3, a captação cardíaca é maior do que a observada nos arcos costais. Ambas estão fortemente associadas ao diagnóstico de amiloidose cardíaca por transtirretina. Na ausência de captação (grau 0), considerou-se que não havia depósito amiloide cardíaco; na captação cardíaca discreta, menor que nas costelas (grau 1), considerou-se a possibilidade de depósito amiloide por cadeias leves (AL) ou fase inicial de depósito por transtirretina. Foram realizadas análises semiquantitativas do grau de captação do radiotraçador, comparando-se as regiões de interesse (ROIs) da área cardíaca e da área em espelho no hemitórax direito na imagem anterior. Considerou-se seriamente o sugestivo de amiloidose por transtirretina e valores de relação coração/lado contralateral $\geq 1,5$ nas imagens de 1 hora e $\geq 1,3$ nas imagens de 3 horas. Os critérios utilizados estão em conformidade com o protocolo da American Society of Nuclear Cardiology e a diretriz de cintilografia com marcadores ósseos da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear.^{8,9}

As ressonâncias magnéticas cardíacas foram realizadas em aparelhos de 1,5 Tesla (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands Signa CV/I; GE Medical Systems Wakeusha, WI; e Avanto; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), com as imagens sendo captadas nos eixos curto e longo em apneia e em sequências de pulso sincronizadas com o eletrocardiograma. A primeira sequência foi um gradiente-eco em estado de equilíbrio (*steady-state free precession* – SSFP) para avaliar a morfologia e as funções ventriculares esquerda e direita. A segunda sequência foi um gradiente-eco segmentado com pulso de inversão-recuperação para obter o RTM, 10 a 20 minutos após a administração intravenosa de 0,2 mmol/kg de bolo de contraste à base de gadolínio (Dotarem®, ácido gadotérico – Gd-DOTA, Guerbet Aulnay-Sous-Bois – França). Para as imagens de cine com uso da sequência SSFP, os parâmetros foram: tempo de repetição, 3,4 ms; tempo de eco, 2,0 ms; ângulo de deflexão, 45°; matriz, 256x160; fases cardíacas,²⁰ cortes por segmento, 8 a 16 para obter resolução temporal de 55 ms ou menos; espessura do corte, 8 mm; intervalo entre os cortes, 2 mm; e campo de visão, 36 a 40 cm. Para a sequência de pulso do RTM, os seguintes parâmetros foram usados nos eixos curto e longo: tempo de repetição, 7,3 ms; tempo de eco, 3,2 ms; ângulo de deflexão, 25°; matriz, 256 x 196; espessura do corte, 8 mm; intervalo entre os cortes, 2 mm; campo de visão, 36 a 40 cm; tempo de inversão, 200 ms a 300 ms; largura da banda receptora, 32,5 kHz; cada aquisição RR; e número de excitações, 2. Os cortes no eixo curto foram prescritos da base ao ápice (em geral 8 a 12 cinecortes/coração) e perpendicular ao eixo longo ventricular,

cobrindo todo o ventrículo esquerdo. Importante notar que as localizações dos cortes foram exatamente as mesmas para as duas sequências de pulso, permitindo comparar função e morfologia, com a caracterização tecidual fornecida por RTM.

Variáveis analisadas

No presente estudo, foram avaliados os critérios idade, sexo, tempo entre o início de sintomas até a confirmação do diagnóstico, sistema inicialmente acometido (cardiológico, neurológico, ambos ou outros), alterações no eletrocardiograma e/ou Holter de 24 horas (ritmo cardíaco, baixa voltagem, sobrecargas de câmaras, distúrbios de condução atrioventricular ou intraventricular e arritmias evidenciadas), dados do ecocardiograma transtorácico (espessura de septo interventricular, fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson, padrão de diástole, alteração (ou não) valvar e discinesias poupando o ápice do ventrículo (padrão de *apical sparing*)), dados de ressonância magnética cardíaca, dados de cintilografia através de pirofosfato marcado com ^{99m}Tc (grau de captação do marcador e razão de captação da região cardíaca com a região torácica direita após uma e três horas), valores de BNP ou NT-pro-BNP, detecção de elevação ou não de troponina sérica, presença ou não de componentes monoclonais em imunofixação de proteínas séricas e urinárias, dosagens de cadeias leves livres séricas e a relação entre as mesmas.

Foram considerados os seguintes sintomas cardiovasculares: palpitações, dor torácica, hipotensão sintomática, hipotensão ortostática, síncope, dispneia aos esforços e ortopneia associada a edema de membros inferiores. A insuficiência cardíaca foi definida quando constatadas a turgência jugular patológica, o refluxo hepatojugular, a dispneia paroxística noturna, a estertoração pulmonar, a presença de terceira bulha, o edema de membros inferiores bilateral e dispneia aos esforços.

Análise estatística

O tamanho da amostra empregada no estudo foi definido por conveniência. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas através de média e desvio-padrão, as variáveis contínuas sem distribuição normal foram descritas através de mediana e intervalo interquartil.

Para comparar as variáveis quantitativas idade, tempo de doença clínica, espessura do septo no ecocardiograma, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, valores de captação na cintilografia com PYP-^{99m}Tc e níveis séricos de BNP e NT-pro-BNP, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Asseveramos a normalidade das variáveis quantitativas de desfecho principal através do teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) e concluímos que não existe distribuição de normalidade assegurada.

Para a análise da dependência estatística e da distribuição de frequências das variáveis qualitativas sexo, alterações no ECG e Holter de 24 horas, presença (ou não) de picos monoclonais nas imunofixações, alterações valvares na espessura de septo e na diástole ao ecocardiograma, presença (ou não) de realce tardio na ressonância e elevação (ou não) de troponina, aplicou-se o teste de Qui-quadrado.

Para comparar a proporção de respostas entre as duas variáveis, empregou-se o teste de Igualdade de Duas Proporções. A comparação entre os grupos AL, ATTRh e ATTRw para as variáveis quantitativas foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis.

Os softwares estatísticos utilizados para as análises foram o SPSS versão 20 (IBM Corp., Armonk, NY) e o Minitab 16 (Minitab, LLC). Todos os testes foram considerados significantes estatisticamente quando $p < 0,05$.

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HC-FMUSP); e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CAAE nº 27437019.5.0000.0068).

Resultados

Perfil epidemiológico

Foram avaliados 105 pacientes, com mediana de idade de 66 anos, sendo 64 anos na forma ATTR e 66 anos na forma AL. Avaliando-se os subtipos da amiloidose por transtirretina, a mediana de idade na forma ATTRh foi de 56 anos, enquanto na ATTRw foi de 79 anos.

Em nosso estudo, 62 pacientes (59%) eram do sexo masculino, sendo que 54 indivíduos apresentavam forma ATTR (34 ATTRh e 20 ATTRw) e 8 apresentavam forma AL. Entre as 43 pacientes do sexo feminino, 29 tinham forma ATTR (23 ATTRh e 6 ATTRw) e 14 tinham forma AL.

Tipos de amiloidose

O subtipo de amiloidose mais prevalente foi a secundária à mutação da transtirretina (ATTR), sendo que a forma hereditária (ATTRh) foi a mais comum. Observaram-se cinco mutações diferentes, sendo a Val142Ile (substituição do aminoácido valina na posição 142 pela isoleucina) a mais frequente, seguida pela Val50Met (substituição do aminoácido valina na posição 50 pela metionina), como observado na Figura 2.

Tempo até o diagnóstico

O tempo entre início dos sintomas até o diagnóstico foi, em média, de $0,54 \pm 1,94$ anos na forma AL e de $2,15 \pm 2,43$ anos na ATTR ($p < 0,001$). No subtipo ATTRh, o tempo médio foi de 16 meses e na ATTRw foi de 37 meses ($p < 0,049$).

Apresentação clínica

Na primeira consulta, a apresentação clínica constituiu-se principalmente de sintomas cardiológicos, isoladamente ou associados a sintomas neurológicos (polineuropatia periférica, alterações de hábito gastrointestinal, síndrome do túnel do carpo, alterações vesicais), independente da forma de amiloidose (Tabela 1).

Observou-se que 31% dos nossos pacientes apresentavam associação de neuropatia dolorosa, distúrbios de marcha,

síndrome do túnel do carpo bilateral ou disautonomia a hipertrofia ventricular e/ou ICfEp.

Em nosso estudo, 17 pacientes eram assintomáticos, o que ocorreu devido ao rastreamento de familiares de probandos com ATTRh. O sintoma mais prevalente foi a dispnéia isolada (38%) ou associada a sintomas como incontinência urinária, polineuropatia, tontura, disautonomia e síncope (16%). Em 5% dos casos, o primeiro sintoma foram palpitações, em geral relacionadas a diagnóstico posterior de arritmia cardíaca.

Biomarcadores

Observou-se elevação dos níveis séricos de BNP em 94 pacientes (89,5%, mediana 249 ng/mL, IQR 597,7) sendo maior nos pacientes com ATTR que nos indivíduos com a forma AL. Os níveis séricos de troponina apurados estavam acima do limite superior da normalidade em 43,2% dos pacientes estudados.

A eletroforese de proteínas séricas ou urinárias evidenciou picos monoclonais em somente três pacientes com ATTR, sendo considerada uma gamopatia de valor incerto, após serem submetidos à avaliação hematológica e à biópsia de medula óssea.

Eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) e Holter de 24 horas

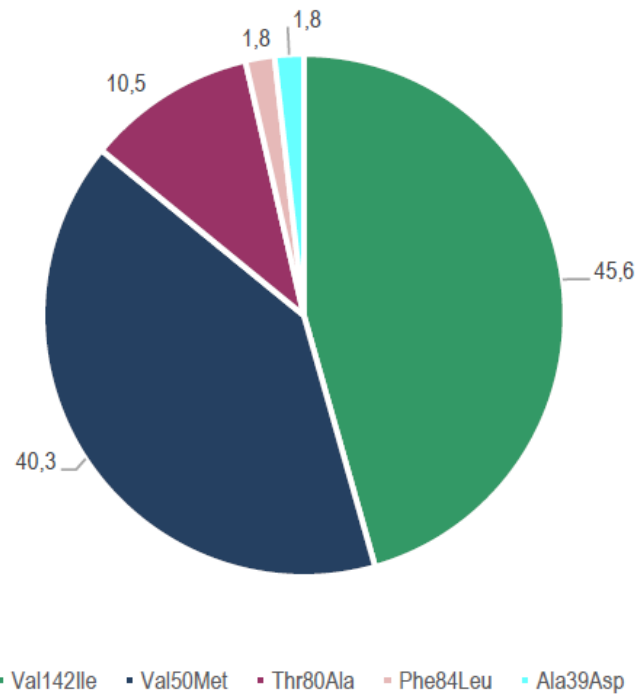
Mais da metade dos pacientes apresentaram algum tipo de alteração eletrocardiográfica. Observou-se que 1/5 dos pacientes apresentavam ritmo diferente do sinusal ao ECG, sendo a fibrilação atrial (FA) o mais encontrado. Os demais ritmos observados foram o flutter atrial, o ritmo ectópico atrial e o ritmo de marcapasso (Tabelas 2 e 3).

Além das arritmias sustentadas persistentes, também foi constatada, em Holter, a presença de extrassístolia atrial e taquicardia atrial paroxística em 12 pacientes, e extrassístolia ventricular, ritmo idioventricular acelerado e taquicardia ventricular não sustentada em 14 indivíduos, com sobreposição de arritmia em alguns deles.

Foram encontrados distúrbios de condução em quase metade dos pacientes. A alteração de condução atrioventricular mais comumente encontrada foi o bloqueio de primeiro grau, enquanto 5 pacientes necessitaram de implante de marcapasso cardíaco. Avaliando a condução intraventricular (bloqueios de ramos e bloqueios divisionais), observou-se que a presença de distúrbio de condução foi muito mais frequente na forma de amiloidose ATTR quando comparada a forma AL (Tabelas 2 e 3). Em 20 pacientes (19,1%), observou-se baixa voltagem (amplitude de QRS < 5 mm nas derivações clássicas ou < 10 mm nas precordiais); e 21 indivíduos (20%) possuíam padrão de pseudoinfarto ao ECG (definido como presença de ondas Q patológicas em pelo menos duas derivações contíguas no eletrocardiograma, sem doença coronariana obstrutiva).

Ecocardiograma

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi maior em valores absolutos nos pacientes com a forma AL do que na forma TTR, porém sem diferença estatística significativa entre os tipos (Tabela 4).



Mutações	Val142Ile	Val50Met	Thr80Ala	Phe84Leu	Ala39Asp
n	26	23	6	1	1
%	45,6	40,3	10,5	1,8	1,8

Figura 2 – Distribuições das mutações encontradas na ATTRh. Val50Met: substituição da valina pela metionina na posição 50; Thr80Ala: substituição da treonina pela alanina na posição 80; Ala39Asp: troca alanina pelo aspartato na posição 39; Phe84Leu: substituição da fenilalanina pela leucina na posição 84.

Tabela 1 – Apresentação clínica nos diferentes subtipos de amiloidose

Sistemas acometidos	AL		ATTR		Total	
	N	%	N	%	N	%
Assintomático	3	15,80%	14	18,70%	17	18,10%
Cardiovascular	15	78,90%	41	54,70%	56	59,60%
Neurológico	1	5,30%	15	20,00%	16	17,00%
Misto	0	0,00%	5	6,70%	5	5,30%

Total de pacientes: 105; sem dados de sintomas iniciais: 11; P: 0,189; AL: amiloidose de cadeias leves; ATTR: amiloidose por transtirretina.

Tabela 2 – Alterações eletrocardiográficas nos diferentes tipos de amiloidose

Achados	ECG alterado	BAV	BIV	Arritmia atrial	Arritmia ventricular	Fibrilação atrial
Total	72 (68,6%)	21(20%)	29 (27,6%)	36 (34,3%)	11 (10,5%)	16 (15,2%)
AL	14 (66,7%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	7 (31,8%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)
ATTR	58 (80,6%)	19(22,9%)	28(33,7%)	29 (34,9%)	8 (9,6%)	14 (16,9%)
p	0,180	0,150	0,006	0,784	0,586	0,719

AL: amiloidose de cadeias leves; ATTR: amiloidose por transtirretina; ECG: eletrocardiograma; BAV: bloqueio atrioventricular; BIV: bloqueio intraventricular. Método: teste de Qui-quadrado.

Tabela 3 – Alterações eletrocardiográficas nos subtipos ATTR

Achados	ECG alterado n (%)	BAVs n (%)	BIVs n (%)	Arritmia atrial n (%)	Arritmia ventricular n (%)	Fibrilação atrial n (%)
ATTR	58 (80,6)	19 (22,9)	28 (33,7)	29 (34,9)	8 (9,6)	14 (16,9)
ATTRh	36 (76,6)	11 (19,3)	17 (29,8)	13 (22,8)	4 (7)	4 (7)
ATTRw	22 (88)	8 (30,8)	11 (42,3)	16 (61,5)	4 (15,4)	10 (38,5)
p	0,244	0,249	0,265	0,001	0,231	0,003

ECG: eletrocardiograma; BAV: bloqueio atrioventricular; BIV: bloqueio intraventricular; ATTR: amiloidose por transtirretina; ATTRh: amiloidose por transtirretina, forma hereditária; ATTRw: amiloidose por transtirretina, forma selvagem. Método: teste de Qui-quadrado.

Metade dos pacientes apresentavam espessamento do septo interventricular, sendo que o padrão de hipertrofia assimétrica e simétrica foram igualmente encontrados. Quando analisado por subtipo de amiloidose, observaram-se mais casos de hipertrofia assimétrica na forma ATTR quando comparada a AL, sem significância estatística.

Tanto as medidas do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo quanto as de diâmetro do átrio esquerdo foram maiores nos pacientes com ATTRw, quando comparadas a ATTRh e AL, apresentando significância estatística (Tabela 4). Não houve diferença quanto a espessura do septo interventricular, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo ou pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP).

Nos pacientes analisados com o método de *strain* (n = 22), 81,8% apresentaram padrão de preservação apical (*apical sparing*). Cerca de 53% dos casos manifestaram sintomas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerda preservada. Dos 16 pacientes que apresentavam sintomas exclusivamente neurológicos no início da avaliação, cinco apresentavam hipertrofia ventricular ao ecocardiograma.

Ressonância magnética

Dos 105 pacientes do estudo, 58 foram submetidos a avaliação por ressonância magnética, dos quais 24 (41%) apresentavam hipertrofia ventricular esquerda, 17 com a forma ATTR e 7 com a forma AL. Na forma ATTR, 10 eram ATTRh e 7 ATTRw. A presença de realce tardio de padrão não isquêmico foi observada em 38 pacientes (68%), independentemente da existência de hipertrofia ventricular.

A quantificação do volume extracelular e do mapa T1 não foi realizada de rotina, não sendo possível elaborar uma análise.

Medicina nuclear

A cintilografia com PYP-^{99m}Tc foi realizada em 66 pacientes. Em 40 indivíduos (60%), ela foi considerada positiva, pelos critérios previamente descritos. Observou-se que, na análise após 3 horas, o grau de captação foi significativamente maior nos pacientes com ATTR (mediana 1,54; IQR 0,42) do que nos com forma AL (mediana 1,18; IQR 0,02) (p = 0,028). Na ATTRw, a mediana da captação foi de 1,6 (IQR 0,29), maior do que na ATTRh, com mediana de 1,27 (IQR 0,6), porém não sendo estatisticamente significativa (p = 0,044). Em 12 pacientes com forma ATTRh, não houve nenhuma ou somente discreta captação, e em 3 indivíduos o exame foi considerado indeterminado, por haver padrão discordante entre a análise visual e a semiquantitativa.

Levando-se em consideração todas as variáveis cardíacas avaliadas, apenas 18 indivíduos não apresentavam nenhuma alteração, sendo dois pacientes com forma AL e 16 pacientes com ATTRh. Nesse estrato, a maioria dos avaliados era familiar a casos considerados índices.

Discussão

Em nossa casuística, analisamos dados adquiridos nos últimos 2 anos e caracterizamos 105 pacientes com amiloidose. Nesses indivíduos, o comprometimento cardíaco esteve presente em 83% dos casos, mesmo nas formas

Tabela 4 – Parâmetros ecocardiográficos nos subtipos amiloidose

Parâmetros	ATTRh Mediana (IQR)	ATTRw Mediana (IQR)	AL Mediana (IQR)	p
Septo (mm)	12 (7,3)	15 (6,5)	11 (4,0)	0,193
Parede posterior (mm)	11 (5,8)	12 (4,5)	11 (2,0)	0,531
Diâmetro diastólico (mm)	45 (5,5)	49,5 (13)	44 (8,0)	0,012
Diâmetro sistólico (mm)	30 (6,0)	32 (14)	29 (7,0)	0,055
FEVE (%)	60,5 (26)	58,5 (19,3)	62 (16)	0,230
Diâmetro AE (mm)	42 (9,0)	45 (7,8)	38,5 (9,3)	0,001
PSAP (mmHg)	32 (11,5)	34 (15)	33 (10,8)	0,813

IQR: intervalo interquartil; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; ATTRh: amiloidose por transtirretina forma hereditária; ATTRw: amiloidose por transtirretina forma selvagem; AL: amiloidose de cadeias leves. Análises pelo teste de Mann-Whitney.

Artigo Original

hereditárias que não acometem o coração como foco principal (Val50Met, por exemplo), corroborando para os dados que mostram este órgão como alvo da doença. Conforme levantamento dos dados da literatura, trata-se do estudo brasileiro com a maior casuística de pacientes cardiologistas até o momento.

A maior casuística nacional publicada, de Cruz et al., incluiu 160 pacientes. No entanto, apresentava predomínio de acometimento neurológico, com 35,2% de acometidos cardiologistas na amostra.¹⁰

Em nosso centro, a forma ATTRh foi a mais frequente, seguida pela selvagem (ATTRw) e AL.¹¹ Nossa casuística difere da literatura mundial, em que a forma mais comum é a AL. O achado pode ser justificado pelo fato do nosso centro estar inserido em um hospital de referência cardiológica,¹² enquanto os pacientes com a forma AL são referenciados para acompanhamento hematológico em outro instituto, dentro de um mesmo complexo hospitalar.

Entre todas as mutações descritas na ATTRh até o momento, a Val142Ile é a mais frequente nos Estados Unidos, encontrada em 3 a 4% dos indivíduos afro-americanos. Habitualmente, apresenta-se com sintomas de insuficiência cardíaca hipertrofia ventricular ao redor da sétima década de vida.¹³ No estudo, essa também foi a mutação mais prevalente, provavelmente por sermos um serviço de referência cardiológica, e demonstrou ser mais frequente do que a forma tardia da Val50Met.

Atualmente, entre os casos de ATTR, sabe-se que a forma selvagem é a mais prevalente no mundo, comumente subdiagnosticada.¹² Acreditamos que, apesar dos avanços no diagnóstico da ATTR em nosso serviço, ainda há certa quantidade de casos ocultos, como os pacientes diagnosticados com estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica. Dois pacientes com mutação Val 142Ile estavam na coorte de pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica (CMH), um deles com mutação homozigótica.

No Brasil e no mundo, a mutação Val50Met é a mais prevalente.^{14,15} Por vezes, com padrão etário bimodal em alguns países, apresenta fenótipo sobretudo neurológico quando acomete indivíduos mais jovens a partir dos 30 anos; e padrão misto neurológico e cardiológico no segundo pico de idade, a partir dos 50 anos.¹⁴ Por sermos um serviço terciário, o padrão observado nos pacientes com essa mutação, a segunda mais frequente em nosso estudo, foi o de acometimento misto a partir dos 50 anos.

A terceira mutação mais observada foi a Thr80Ala, descrita em pacientes ingleses e irlandeses com início dos sintomas ao redor dos 60 anos, fenótipo predominantemente cardíaco e de nervos autonômicos, com menor acometimento de neuropatia periférica e de pior prognóstico quando comparado à Val50Met.¹⁶

Em boa parte dos casos, a forma selvagem ocorre mais tardiamente que a hereditária. Em nosso estudo, a idade média da ATTRw foi 22 anos maior que hereditária, denotando pacientes mais idosos com mais comorbidades. Concluíram-se precocemente outras etiologias para sintomas cardiovasculares ou alterações estruturais ou eletrofisiológicas apresentadas, sem se cogitar a amiloidose como possibilidade etiológica.

O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi mais prolongado na ATTR quando comparado à forma AL, possivelmente por esta última ter apresentação clínica mais exuberante, uma vez que as imunoglobulinas apresentam toxicidade direta ao tecido cardíaco.⁵ Comparando os subtipos, a ATTRw apresentou um tempo maior de doença até o diagnóstico que a ATTRh. Isso pode ser justificado pelo fato de a forma hereditária ocorrer em pacientes mais jovens, e eventualmente com índice na família já diagnosticado, gerando o rastreio familiar.

Nos pacientes com queixa clínica de insuficiência cardíaca, pouco mais da metade apresentou padrão de ICfEp, uma entidade frequente na prática clínica, especialmente nos indivíduos idosos, e que habitualmente é considerada apenas como disfunção diastólica relacionada à idade e a comorbidades associadas. Tal fator deve ser um dos sinais de alerta ao pensarmos na doença, principalmente quando associado a níveis elevados de biomarcadores.

Outros sinais e sintomas que devem levantar a suspeita diagnóstica são polineuropatia sensitivo-motora (neuropatia dolorosa, distúrbios de marcha e síndrome do túnel do carpo bilateral) ou disautonomia em pacientes com hipertrofia ventricular e/ou ICfEp, visto que 31% dos pacientes apresentavam tal associação, achado já descrito na literatura.¹³

Os biomarcadores BNP e troponina são importantes para demonstrar e quantificar a agressão miocárdica nos pacientes com amiloidose. Além disso, esses exames laboratoriais também são utilizados na avaliação prognóstica, tendo sido observados em parte dos nossos pacientes, denotando tanto a gravidade da doença quanto seu caráter de agressão contínua em atividade. Nossos dados corroboram dados da literatura, que identificam BNP, NT-proBNP e troponina como exames de potencial diagnóstico e prognóstico em casos suspeitos ou confirmados de amiloidose. A troponina alterada, sem quadro agudo isquêmico, inflamatório ou de outras doenças como fibrilação atrial e doença renal crônica, associado a sintomas de insuficiência cardíaca ou polineuropatia, deve ser um sinal de alerta para a amiloidose sistêmica.^{10,12}

De modo geral, as alterações eletrocardiográficas são tardias, quando já existe um grande comprometimento cardíaco; no entanto, quando presentes, auxiliam no diagnóstico. O ECG sugere o diagnóstico quando se observam concomitantemente sinais de sobrecarga atrial esquerda, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, padrão de pseudoárea inativa anteroseptal, perda de forças septais e baixa voltagem, especialmente quando esta é discordante da hipertrofia miocárdica encontrada no ecocardiograma ou ressonância cardíaca.¹⁷

O ECG e o Holter de 24 horas evidenciaram distúrbios de condução atrioventricular e intraventriculares em quase metade dos pacientes (Tabelas 2 e 3), seguidos de baixa voltagem e área inativa. Em nosso estudo, observamos maior incidência de alterações eletrocardiográficas do que em outro estudo brasileiro, no qual 56% dos pacientes apresentavam tal achado, provavelmente pelo maior número de pacientes com mutação de apresentação fenotípica predominantemente neurológica (Val50Met na forma precoce). Contudo, a incidência de distúrbios de condução assemelhou-se nos pacientes acometidos em ambos os trabalhos.¹⁸

Por tratar-se de doença de depósito infiltrativa e de caráter inflamatório, os distúrbios de condução são comumente encontrados. Dados da literatura sugerem que os bloqueios atrioventriculares estão entre as alterações mais frequentes, ocorrendo em 38% dos pacientes.²⁰ Entretanto, em nosso estudo, não identificamos essa prevalência, possivelmente por termos incluído na análise formas mais precoces. Além disso, rastreamos ativamente portadores de mutação assintomáticos, familiares de pacientes com diagnóstico confirmado e mutações diferentes, incluídas nos diferentes estudos. Ao compararmos com outro estudo brasileiro, de Queiroz et al., feito com 51 pacientes, os dados foram mais semelhantes aos que encontramos: cerca de 13,7% dos indivíduos apresentavam bloqueios atrioventriculares e 19,6% bloqueios intraventriculares.²⁰

A fibrilação atrial possui uma prevalência que cresce de forma exponencial com a idade, que os estudos epidemiológicos indicam ser de 3,7% a 4,2% nos indivíduos com idade entre 60 e 70 anos, e em torno de 7% a 8% em pacientes de 75 anos.^{20,21} Dessa forma, era esperado que a incidência de fibrilação nos pacientes com amiloidose cardíaca de forma selvagem em nossa corte fosse maior que na forma hereditária, pois havia diferença de idade no momento do diagnóstico da doença nos dois grupos. No entanto, ficou evidente a prevalência muito maior que os dados mundiais de população geral, pois 7% dos pacientes com forma ATTRh e 38,5% dos pacientes com a forma ATTRw apresentavam arritmia. Ainda assim, nossa prevalência foi menor do que a encontrada na corte de Donnellan et al.,²² que observou fibrilação atrial em 69% dos pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina. Tais achados sugerem que a fibrilação pode ser um marcador da doença, principalmente quando nos deparamos com pacientes sem causa aparente ou que justifiquem a arritmia.

Assim como na fibrilação atrial, as ectopias supraventriculares frequentes (definidas como > 30 ectopias por hora) e as taquicardias atriais são mais prevalentes com o aumento da idade, dado também evidenciado em nossa coorte, na qual 61,5% dos pacientes com a forma ATTRw apresentavam alguma dessas arritmias, isoladamente ou concomitantes.

Menos observadas do que as arritmias atriais nesta população, as arritmias ventriculares também são encontradas, com espectro que varia desde ectopias raras (definidas como < 10 ectopias por hora) até episódios de taquicardia ventricular, habitualmente não sustentada. Em um trabalho, foi observada em 17% dos pacientes arritmia ventricular complexa com amiloidose ATTR, e em 27% dos pacientes amiloidose AL. Em nosso estudo, também observamos maior incidência percentual de arritmia ventricular na forma AL (13,6%) frente à ATTR (9,6%), sem significância estatística e ambas com menor prevalência que o referido estudo.²³ Dessa forma, a amiloidose também deve ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes com arritmias cardíacas sem causa aparente.

Os exames de imagem contribuem para o reconhecimento da infiltração amiloide cardíaca, pois avaliam a presença e a gravidade da hipertrofia ventricular e da disfunção sistólica e diastólica.²⁴⁻²⁶ No entanto, as alterações morfológicas e funcionais mais típicas são observadas em estágios mais

avançados da doença e correlacionam-se com a quantidade de depósitos amiloide sistêmico e com piora nos sinais e sintomas clínicos.^{27,28}

Entre os achados ecocardiográficos em nossa casuística, observamos que os pacientes com ATTRw apresentavam-se com maior grau de disfunção diastólica que o ATTRh, o que pode ser justificado pelo maior tempo de doença e pela maior prevalência de sintomas.

Quando comparamos as formas de amiloidose cardíaca, é descrito que pacientes com forma ATTRw caracterizam-se por maior hipertrofia ventricular esquerda, menor fração de ejeção e o *strain* longitudinal é menor nas formas ATTRw e AL do que nas formas ATTRh.² Em nossa casuística, não encontramos diferenças significativas entre os tipos no que diz respeito à hipertrofia ou função. Os pacientes com ATTRw e maior tempo de doença apresentavam maiores diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo e de átrio esquerdo ($p = 0,012$ e $p = 0,001$ respectivamente).

Técnicas mais avançadas do ECO, como o *strain* e o *strain rate* derivados do *speckle tracking*, podem auxiliar na avaliação de movimentos cardíacos de torção e facilitar a diferenciação entre amiloidose cardíaca e miocardiopatia hipertrófica, porém ainda não são realizadas rotineiramente na prática clínica.²⁴ O achado sugere a necessidade de complementação diagnóstica com outros métodos de imagem, tais como RMC e cintilografia óssea.

A RMC é outro método de avaliação por imagem que fornece informações sobre a função e a morfologia cardíaca em pacientes com amiloidose.^{25,26} O realce tardio de padrão mais específico é o subendocárdico difuso e circunferencial do ventrículo esquerdo.^{29,30} Em nosso trabalho, obtivemos informações sobre a presença de realce tardio. No entanto, devido à falta de padronização, não foi possível realizar a avaliação segmentar. Todavia, dos 55 pacientes com essa informação, 71% apresentavam presença de realce tardio de padrão não isquêmico.

O padrão assimétrico de hipertrofia miocárdica nos pacientes com amiloidose ATTR difere dos indivíduos com forma AL, geralmente simétrico. Em estudo de 263 pacientes com amiloidose ATTR, confirmada pela cintilografia com $PYP_{-99m}Tc$, comparados com 50 indivíduos com a forma AL, observou-se na forma ATTR a presença de hipertrofia assimétrica em 79% dos casos, simétrica em 18% e ausente em 3% dos casos. O padrão de realce tardio foi 29% subendocárdico e 71% transmural.²⁷ Em nossa casuística, observamos menor incidência de assimetria na hipertrofia na forma ATTR e maior incidência do que a esperada na forma AL.

Em 2016, Gillmore et al. demonstraram que a cintilografia miocárdica com $PYP_{-99m}Tc$ permite o diagnóstico confiável de amiloidose ATTR, sem a necessidade de confirmação histológica (biópsia cardíaca) nos pacientes que não apresentam picos monoclonais.³¹ Em nossa coorte, os dados sobre a cintilografia cardíaca foram limitados, devido à heterogeneidade de protocolo inerente à implementação do método. Mesmo assim, pudemos observar que, conforme o trabalho de Gilmore, a forma AL apresenta captação com 3 horas, algo significativamente menor do que na ATTR.

Artigo Original

Atualmente, é o método validado com melhor sensibilidade e especificidade para amiloidose por transtirretina, quando afastadas as gamopatias monoclonais.³²

Como já descrito por outros autores, observamos a amiloidose como um grande mimetizador de outras formas de doenças cardíacas. Ela se manifesta tanto na forma de insuficiência cardíaca, com fração de ejeção reduzida (quadros mais avançados) preservada (ICFep), na forma de cardiomiopatia hipertrófica (simétrica ou assimétrica), quanto na forma de arritmias atriais, ventriculares e distúrbios do sistema de condução, simulando outras doenças e dificultando seu diagnóstico.^{11,12}

Observaram-se dados importantes, como o achado de que a mutação mais prevalente e associada ao acometimento cardíaco em nosso meio foi a Val142Ile, a despeito do esperado pela colonização portuguesa, na qual predomina a Val50Met como maior tempo para o diagnóstico da forma ATTRw em nosso meio. Devemos ressaltar também a importância do reconhecimento dos sinais de alerta, como a dosagem dos biomarcadores para detectar o acometimento cardíaco na amiloidose; a presença de polineuropatia em pacientes com ICFep e/ou cardiomiopatia hipertrófica; a gama de alterações eletrocardiográficas possíveis e a alta prevalência de arritmias nessa população (sobretudo a fibrilação atrial, com todas as suas implicações). Além disso, observamos a importância dos métodos de imagens, como marcadores de acometimento cardíaco através do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, captação após 3 horas na cintilografia com pirofosfato e presença do realce tardio na RMC.

Limitações

Esse registro foi um estudo unicêntrico retrospectivo de uma amostra de conveniência, realizado em um serviço de referência cardíológico, com parte dos pacientes encaminhados de outros serviços, no qual nem sempre todos apresentavam a mesma padronização para a realização de alguns exames.

Referências

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215-9.
2. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-9.
3. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BC, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 20;8(1):1-18.
5. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32(10):920-8.

Conclusões

A amiloidose é uma doença de apresentação fenotípica heterogênea, cujo diagnóstico precoce exige alto índice de suspeição clínica, com longo tempo entre início dos sintomas e sua constatação. Os biomarcadores, o eletrocardiograma e os métodos de imagens são fundamentais na investigação, sobretudo quando associados à história clínica sugestiva, como a polineuropatia concomitante à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e a pesquisa genética específica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes F, Comte Neto A, Castelli JB, Tavares CAM, Kalil Filho R, Mady C; Obtenção de dados: Fernandes F, Comte Neto A, Bueno BVK, Cafezeiro CRF, Rissato JH, Szor RS, Lino AMM, Soares Júnior J, Dabarian A, Mathias Júnior W, Krieger JE, Tavares CAM, Ramires F, Hotta VT, Rochitte CE, Hajjar LA; Análise e interpretação dos dados: Fernandes F, Comte Neto A, Mady C; Análise estatística: Bueno BVK, Cafezeiro CRF, Carvalho MLP; Redação do manuscrito: Fernandes F, Comte Neto A, Szor RS, Soares Júnior J, Mathias Júnior W, Ramires F, Mady C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes F, Comte Neto A, Szor RS, Mady C.

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.

10. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline disease characteristics in Brazilian patients enrolled in transthyretin amyloidosis outcome survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(2):96-100.
11. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Cleemput JV, 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.
12. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91.
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165-93.
14. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):6.
15. Queiroz MCC, Pedrosa RC, Berensztejn AC, Pereira BB, Nascimento EM, Duarte MMT, et al. Frequency of cardiovascular involvement in familial amyloidotic polyneuropathy in Brazilian patients. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(5):503-9.
16. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1120-7.
17. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
18. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn A, Pedrosa R, Silva PF. The phenotypical expression of an European inherited TTR amyloidosis in Brazil. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(Suppl 1):O7.
19. Cheung CC, Roston TM, Andrade JC, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):416-23.
20. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun 16;6:213-20.
21. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-21.
22. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Elshazly MB, Puri R, Saliba W, et al. Atrial fibrillation in transthyretin cardiac amyloidosis: predictors, prevalence and efficacy of rhythm control strategies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(9):1118-27.
23. Khanna S, Lo P, Cho K, Subbiah R. Ventricular arrhythmias in cardiac amyloidosis: a review of current literature. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020 Sep 29;14:1179546820963055.
24. 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.
25. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9.
26. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo C, Knight DS, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77.
27. Clesham GJ, Vigushin DM, Hawkins PN, Pepys MB, Oakley CM, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis in relation to whole body amyloid load measured by serum amyloid P component (SAP) clearance. *Am J Cardiol*. 1997;80(8):1104-8.
28. Hongo M, Ikeda S. Echocardiographic assessment of the evolution of amyloid heart disease: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Circulation*. 1986;73(2):249-56.
29. 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.
30. Baroni M, Nava S, Quattrocchi G, Milazzo A, Giannattasio C, Roghi A, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in suspected cardiac amyloidosis: late gadolinium enhancement pattern as mortality predictor. *Neth Heart J*. 2018;26(1):34-40.
31. 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.
32. 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.



Amiloidose para Cardiologistas

Amyloidosis for Cardiologists

Roberto Coury Pedrosa¹

Departamento de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Instituto do Coração Edson Saad / CEPARM. Centro Nacional de Referência em Amiloidose Brasileira – Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Perfil Clínico, Laboratorial e de Métodos de Imagem na Amiloidose Sistêmica em um Centro de Referência Cardiológico Brasileiro

Atualmente, sabemos que a amiloidose cardíaca (AC) é mais frequente do que tradicionalmente considerada e que é particularmente relevante em pacientes acima de 65 anos de idade com insuficiência cardíaca ou estenose aórtica.¹ Hoje, dada a relevância da AC para cardiologistas, sua prevalência ainda é um problema e esforços devem ser feitos para acelerar o diagnóstico e maximizar as oportunidades de novos tratamentos modificadores da doença.¹⁻³ No Brasil, estima-se que existam mais de 5.000 pacientes com a variante da amiloidose por transtirretina (ATTRv) com polineuropatia,⁴ onde o envolvimento cardíaco também desempenha um papel importante. Verificamos que 26% dos pacientes com V30M ATTRv-PN do nosso centro de referência registrados no THAOS eram casos de início tardio (LO).⁵ Nesses pacientes, encontramos hipertrofia do septo interventricular em quase 70% e ECG anormal em quase 90%. É de interesse que 78% dos pacientes com LO-V30M e cardiomiopatia não apresentaram sintomas de insuficiência cardíaca.⁵

No nosso país, não há políticas de saúde públicas ou privadas destinadas especificamente ao monitoramento e acompanhamento dos pacientes com AC. Da mesma forma, pouco se sabe sobre as repercussões dessa doença nas taxas de mortalidade.⁴⁻⁸ Muitas barreiras estruturais são difíceis de superar, tais como, a falta de implementação de programas de rastreamento e de testes diagnósticos validados, principalmente em áreas rurais. Não há entidade que monitore esses processos e os casos positivos podem não receber confirmação ou acesso ao tratamento. O sequenciamento genético do gene TTR é uma ferramenta nova, mas ainda não está disponível em laboratórios gerais, estando restrito à pesquisa clínica em hospitais ou universidades. Acreditamos que muitos pacientes com AC morrem dessa doença devido à falta de assistência médica adequada.^{4,7} Consideramos que seja urgente adotar medidas que possam melhorar esta situação.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Amiloidótica

Correspondência: Roberto Coury Pedrosa •

Departamento de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Instituto do Coração Edson Saad / CEPARM. Centro Nacional de Referência em Amiloidose Brasileira – Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255. CEP 21941-913, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: coury@hucff.ufrj.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210959>

As diretrizes clínicas das sociedades médicas têm sido atualizadas. Mais recentemente a Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁹ a Sociedade Europeia de Cardiologia¹⁰ e a American Heart Association¹¹ emitiram posicionamentos sobre AC, documentos com informações atualizadas incluindo diferentes aspectos da doença, algumas barreiras identificadoras, e soluções potenciais para cada etapa da doença. Infelizmente, essas diretrizes ainda não foram totalmente disseminadas ou implementadas.

Um dos aspectos desafiadores do manejo da AC é a identificação de pacientes que apresentam essa condição. É necessário garantir que todos os médicos que possam encontrar esses pacientes saibam o que procurar, não apenas no histórico dos pacientes, mas também em ecocardiogramas, estudos de ressonância magnética e cintilografia com pirofosfato. Na presente edição, Fernandes et al.¹² apresentaram um estudo brasileiro que contribui para o nosso entendimento sobre uma importante característica da amiloidose sistêmica, ou seja, a falta de dados na população brasileira a respeito da prevalência e gravidade do acometimento cardíaco. Para responder a esta questão, os autores realizaram um estudo retrospectivo de uma amostra de conveniência de pacientes acompanhados em um centro de referência em cardiologia de um hospital terciário brasileiro, com diagnóstico confirmado de amiloidose sistêmica com cardiomiopatia, e indivíduos de outras unidades de saúde e diferentes especialidades (neurologia, hematologia, nefrologia e gastroenterologia) para avaliação do envolvimento cardíaco (cardiomiopatia amiloidótica) da doença já confirmada em outros órgãos e sistemas. O objetivo foi descrever o perfil clínico, laboratorial, eletrocardiográfico e de imagem dos pacientes com AC.

Foram avaliados 105 pacientes (idade mediana de 66 anos); 83 tinham amiloidose transtirretina (ATTR) e 22 amiloidose de cadeia leve (AL). Em relação aos casos de ATTR, 68,7% eram da forma hereditária (ATTRv) e 31,3% eram do tipo selvagem (ATTRw). As mutações mais prevalentes foram V142Ile (45,6%) e V30M (40,3%). O tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico foi de 0,54 e 2,15 anos, nas formas AL e ATTR, respectivamente ($p < 0,001$). O envolvimento cardíaco foi observado em 77,9% dos pacientes com ATTR e em 90,9% daqueles com AL.

Na interpretação desses resultados, é necessário considerar o desenho do estudo (amostra de conveniência), com coleta retrospectiva de dados, que representa uma amostra parcial da população de pacientes atendidos neste centro único para AC, sem cálculo do tamanho da amostra ou pareamento para variáveis importantes como idade

e sexo. A amostra é constituída por uma subpopulação submetida a exames de imagem cardíaca; portanto, não representa o cenário real da população com AC, mas sim um subgrupo selecionado com o melhor prognóstico para o qual o médico assistente indicou a realização de exames de imagem cardíaca. Os autores reconhecem essas limitações.

É importante enfatizar que, no processo dinâmico de envolvimento cardíaco em pacientes com AC suspeita e/ou confirmada, é de extrema importância identificar, com poucos recursos, pacientes com AC com maior risco de ocorrência de óbito ou eventos cardíacos recorrentes. Isso se traduz em

monitoramento da frequência cardíaca e do remodelamento ventricular.

Mais importante, as complicações cardiovasculares da AC ao longo do tempo são inevitáveis, e nós, como cardiologistas, devemos considerar que todos os pacientes com CA podem se beneficiar de diretrizes direcionadas para disfunção sistólica do VE. A responsabilidade dos profissionais de saúde, das sociedades médicas, das organizações de pacientes e dos legisladores é trabalhar junto a longo prazo para mudar o conceito de que a AC seja uma doença intratável.

Referências

1. Garcia-Pavia P, Domínguez F, Gonzalez-Lopez E. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(3):126-34. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.064.
2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
3. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
4. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline Disease Characteristics in Brazilian Patients Enrolled in Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(2):96-100. doi: 10.1590/0004-282X20180156.
5. Pinto MV, Pinto LF, Dias M, Rosa RS, Mundayat R, Pedrosa RC, et al. Late-Onset Hereditary ATTR V30M Amyloidosis with Polyneuropathy: Characterization of Brazilian Subjects from the THAOS Registry. *J Neurol Sci*. 2019;403:1-6. doi: 10.1016/j.jns.2019.05.030.
6. Sequeira VCC, Penetra MA, Duarte L, Azevedo FR, Sayegh RSR, Pedrosa RC, et al. Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy: Baseline Anthropometric, Demographic and Disease Characteristics of Patients from a Reference Center. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021:S0004-282X2021005021201. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0590.
7. Queiroz MC, Pedrosa RC, Berensztejn AC, Pereira BB, Nascimento EM, Duarte MM, et al. Frequency of Cardiovascular Involvement in Familial Amyloidotic Polyneuropathy in Brazilian Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(5):503-9. doi: 10.5935/abc.20150112.
8. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn A, Pedrosa RC, Silva PF. The Phenotypical Expression of an European Inherited TTR Amyloidosis in Brazil. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10(Suppl 1):07. doi: 10.1186/1750-1172-10-S1-O7.
9. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
10. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
11. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):7-22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
12. Fernandes F, Alencar Neto AC, Bueno BVK, Cafézeiro CRF, Rissato JH, Szor RS, et al. Perfil Clínico, Laboratorial e de Métodos de Imagem na Amiloidose Sistêmica em um Centro de Referência Cardiológico Brasileiro. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(2):422-432.



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

Pterostilbeno Reduz o Estresse Oxidativo no Pulmão e no Ventrículo Direito Induzido por Infarto do Miocárdio Experimental

Pterostilbene Reduces Experimental Myocardial Infarction-Induced Oxidative Stress in Lung and Right Ventricle

Silvio Tasca,¹ Cristina Campos,¹ Denise Lacerda,¹ Vanessa D. Ortiz,¹ Patrick Turck,¹ Sara E. Bianchi,² Alexandre L. de Castro,¹ Adriane Belló-Klein,¹ Valquiria Bassani,² Alex Sander da Rosa Araújo¹

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),² Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: O pterostilbeno (PS), um composto polifenólico natural e antioxidante, surge como uma intervenção promissora para minimizar danos do infarto agudo do miocárdio (IAM).

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar o desempenho do PS na promoção da homeostase redox nos pulmões e no ventrículo direito (VD) de animais infartados.

Métodos: Ratos Wistar machos (60 dias de idade) foram randomizados em três grupos: SHAM, IAM (infarto) e IAM+PS (IAM + pterostilbeno). Sete dias após o procedimento de IAM, os ratos foram tratados com PS (100 mg/kg/dia) por gavagem por oito dias. Os animais foram depois sacrificados e os pulmões e VD foram coletados para análise do balanço redox (diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$).

Resultados: Nossos resultados mostram que o IAM desencadeia a interrupção redox no VD e nos pulmões, o que pode contribuir para danos induzido pelo IAM nesses órgãos. Consistentemente, o PS mitigou o estresse oxidativo e restaurou as defesas antioxidantes (Glutathione – GSH nos pulmões: SHAM = $0,79 \pm 0,07$; IAM = $0,67 \pm 0,05$; IAM + PS = $0,86 \pm 0,14$; $p < 0,05$), indicando seu papel protetor neste cenário.

Conclusão: Nosso trabalho evidencia o potencial do uso de PS como abordagem terapêutica adjuvante após IAM para proteção dos tecidos pulmonares e cardíacos diretos.

Palavras-chave: Antioxidantes; Estresse Oxidativo; Óxido Nítrico Sintase; Homeostase; Hormese; Pterostilbeno; NADPH Oxidases; Infarto do Miocárdio; Ratos.

Abstract

Background: Pterostilbene (PS), a natural and antioxidant polyphenolic compound emerges as a promising intervention in improving the myocardial infarction (MI) damages.

Objective: This study aimed to evaluate PS actions in promoting redox homeostasis in lungs and right ventricle (RV) of infarcted animals.

Methods: Male Wistar rats (60 day-old) were randomized into three groups: SHAM, MI (infarcted), and MI+PS (MI+pterostilbene). Seven days after MI procedure, rats were treated with PS (100 mg/kg/day) via gavage for eight days. Animals were euthanized and the lungs and RV were harvested for analyses of redox balance (Differences were considered significant when $p < 0.05$).

Results: Our results show that MI triggers a redox disruption scenario in RV and lungs, which can contribute to MI-induced damage on these organs. Consistently, PS mitigated oxidative stress and restored antioxidant defenses (GSH in lungs: SHAM = 0.79 ± 0.07 ; MI = 0.67 ± 0.05 ; MI+PS = 0.86 ± 0.14 ; $p < 0.05$), indicating its protective role in this scenario.

Conclusion: Our work evidences the PS potential use as an adjuvant therapeutic approach after MI focusing on protecting pulmonary and right-sided heart tissues.

Keywords: Antioxidants; Oxidative Stress, Nitric Oxidase Synthase; Homeostasis; Hormesis; Pterostilbene; NADPH Oxidases; Myocardial Infarction; Rats.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Correspondência: Alex Sander da Rosa Araújo •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Sarmento Leite, 500. CEP 90040-060, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: alex.rosa@ufrgs.br

Artigo recebido em 28/10/2020, revisado em 21/02/2021, aceito em 24/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201155>

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM), evento agudo que ocorre quando o fluxo sanguíneo coronariano é interrompido, culmina em alterações hemodinâmicas, neuro-humorais e metabólicas que podem impactar negativamente a função pulmonar.^{1,2} A remodelação cardíaca adversa pós-IAM induz modificação da geometria ventricular e deslocamento dos folhetos da válvula mitral, o que prejudica seu processo de fechamento e causa modificações prejudiciais que afetam ambos os ventrículos. Na verdade, o IAM ventricular esquerdo com regurgitação mitral pode levar a alterações hemodinâmicas nos vasos pulmonares, refletindo em última instância no aumento da pressão arterial pulmonar. Todos esses distúrbios podem desencadear hipertensão pulmonar secundária à cardiopatia esquerda.³ Nesse cenário, o aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) compromete a câmara cardíaca direita em decorrência da pós-carga elevada do ventrículo direito (VD), levando ao aumento da espessura da parede e diminuição da contratilidade. Essas alterações culminam em resposta adaptativa ruim, caracterizada por dilatação, disfunção e falência do ventrículo direito.^{4,5}

Importantes mediadores associados ao dano cardiopulmonar induzido pelo infarto são as espécies reativas de oxigênio (ROS), cujas principais fontes são as NADPH oxidases, a xantina oxidase e as mitocôndrias.⁶⁻⁸ Nesse sentido, o sistema enzimático antioxidante — constituído principalmente por superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx) — é o mecanismo central de defesa contra o dano celular induzido por ROS.⁹ Além do sistema enzimático antioxidante, os tecidos também podem recrutar antioxidantes não enzimáticos, como a glutatona reduzida.^{10,11} No entanto, foi relatado que a resposta antioxidante do VD é reduzida após o IAM.¹² Nessa situação, a resposta contrarregulatória contra a ruptura da homeostase redox pode ser coordenada pelo fator de transcrição antioxidante, conhecido como fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2).¹³ De fato, o Nrf2 regula a expressão de várias proteínas redox por meio da indução de elementos de resposta antioxidante (ERA), principalmente em condições de estresse oxidativo,¹⁴ e pode ser ativado por antioxidantes naturais, como o pterostilbeno (PS).¹⁵

O PS é um composto encontrado em uma grande variedade de frutas vermelhas, como mirtilos (*Vaccinium spp.*) e uvas (*Vitis spp.*). Quimicamente, corresponde ao resveratrol dimetilado (trans-3,5-dimetoxi-4'-hidroxiestilbeno), diferenciando-se dele por sua maior lipofilia.¹⁵ O mecanismo de ação dos estilbenos tem sido relacionado à redução dos níveis de ROS, como peróxido de hidrogênio e ânions superóxidos, bem como ao aumento da disponibilidade intracelular de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos.¹⁶ Nosso grupo relatou melhora nos parâmetros morfológicos do ventrículo esquerdo (VE) e nos marcadores de estresse oxidativo em ratos infartados tratados com PS (100 mg/kg/dia).¹⁵ No entanto, não existem estudos que avaliem se o composto pode causar uma atenuação dos danos induzidos pelo infarto nos pulmões e VD. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do IAM sobre o estresse oxidativo no tecido pulmonar e no VD, e verificar se a administração de PS poderia melhorar a homeostase redox nesses órgãos.

Métodos

Química

O PS foi adquirido da Changsha Organic Herb (Changsha, China). A hidroxipropil--ciclodextrina (HPCD) foi fornecida pela Roquette Frères (Lestrem, França). A preparação e complexação do PS com HPCD para aumentar sua solubilidade em água foi conduzida como descrito previamente.¹⁵

Ética

Ratos Wistar machos (60 dias de idade) foram obtidos no Centro de Reprodução e Experimentação de Animais de Laboratório da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os animais foram alojados em caixas de polipropileno (340 x 200 x 410 mm) com três/quatro animais por gaiola. Foram mantidos em condições padrão: temperatura de 20-25° C, ciclos claro-escuro de 12 horas e umidade relativa de 70%. Água e rações comerciais foram oferecidas *ad libitum*. O protocolo experimental foi realizado de acordo com as Diretrizes Internacionais para Uso e Cuidado de Animais de Laboratório e do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. O protocolo só foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética para Experimentação Animal da Universidade (#35451).

Desenho experimental

Primeiramente, os animais foram divididos aleatoriamente em gaiolas e todas as avaliações foram realizadas às cegas.¹⁵ A cirurgia de infarto do miocárdio e a administração de PS foram realizadas de acordo com estudos anteriores do nosso grupo.¹⁷ A taxa de mortalidade durante o procedimento cirúrgico de infarto foi de 10%. Após a cirurgia, 17 ratos foram alojados nos seguintes grupos: SHAM (n = 6), grupo infartado (IAM) (n = 5) e grupo infartado tratado com PS (IAM + PS) (n = 6). A avaliação do tamanho da área de infarto do miocárdio foi realizada por meio de ecocardiografia (Philips HD7 XE Ultrasound System com transdutor L2-13 MHz), no dia 7 do protocolo experimental. Após essa avaliação, o PS foi administrado (100mg / kg / dia, por gavagem) para o grupo IAM + PS, e uma solução veículo (solução aquosa por gavagem) foi dada aos grupos SHAM e IAM por 8 dias. Após o período de tratamento, os animais foram sacrificados; os pulmões e os VDs foram coletados para análises morfológicas e bioquímicas.

Avaliação ecocardiográfica

As análises ecocardiográficas (14 dias após o infarto) foram realizadas usando o sistema EnVisor Philips (Andover, MA, EUA) com um transdutor de alta frequência e alta resolução (12-3 MHz) por um operador treinado e com experiência em ecocardiografia de ratos, sem conhecimento do tratamento.¹⁸ Os animais foram anestesiados (cetamina 90 mg/kg; xilazina 20 mg/kg, i.p.) e colocados em decúbito lateral para obtenção das imagens. As imagens do ventrículo esquerdo (VE) foram avaliadas em três planos: basal, médio e apical. Os valores de encurtamento fracionário (EF) do VE foram obtidos pela seguinte equação:

$LVFS = DD - DS / DD \times 100$ (diâmetro diastólico – DD; diâmetro sistólico – DS). Os volumes sistólico e diastólico final do VE (VSF e VDF) foram medidos conforme descrito anteriormente.¹⁸ O débito sistólico (SO) foi calculado como $SO = VDF - VSF$.¹⁹ Em cada plano transversal ecocardiográfico (basal, médio e apical), o arco correspondente aos segmentos com infarto (regiões ou segmentos do miocárdio apresentando uma das seguintes alterações na cinética miocárdica: movimento sistólico acinesia e/ou região de hipocinesia – RHC) foi medido quanto ao perímetro infartado.^{18,19} A avaliação do perímetro infartado foi então usada para estimar o tamanho do infarto do miocárdio (R.B. Teixeira et al. Life Sciences 196 (2018) 93–101).

Análise morfométrica dos ventrículos esquerdo e direito e pulmões

A eutanásia foi realizada por sobrecarga anestésica (cetamina 90 mg/kg e xilazina 10 mg/kg, por via intraperitoneal) e confirmada por luxação cervical. Após a eutanásia, os pulmões, o VE e o VD foram utilizados para medidas morfométricas e bioquímicas. O pulmão esquerdo foi utilizado para determinar a razão pulmão/peso corporal, a fim de avaliar a congestão pulmonar. Para a realização dos índices de hipertrofia dos ventrículos direito e esquerdo, foram calculadas as razões ventrículo/peso corporal e ventrículo/comprimento da tibia.²⁰

Preparação de homogenatos de pulmão e ventrículo direito

O pulmão direito foi preparado para as seguintes análises de estresse oxidativo: ROS total, peroxidação lipídica, glutatona total, glutatona reduzida, concentração de tiol, atividades de enzimas antioxidantes e expressão da proteína Nrf2. O VD foi homogeneizado para avaliar as atividades de NADPH oxidase e óxido nítrico-sintase, níveis de sulfidrilas e imunocônteuído de xantina oxidase. A homogeneização do pulmão e do VD foi realizada por 40 segundos com Ultra-Turrax (OMNI Tissue Homogenizer, OMNI International, EUA) na presença de KCl 1,15% (5 mL/g tecido) e fluoreto de fenilmetilsulfonil 100 mmol/L (PMSF). As amostras foram centrifugadas (20 minutos a 10.000 x g a 4°C), e o sobrenadante foi coletado e armazenado a 80°C até a análise.²¹ As análises bioquímicas foram realizadas por um pesquisador que desconhecia o tratamento.

Avaliação de estresse oxidativo

No tecido pulmonar, a concentração total de ROS foi determinada pelo método de fluorescência por meio da reação com diacetato de dicloro fluoresceína (DCFH-DA) (Sigma-Aldrich, EUA). Os dados foram expressos em pmol/mg de proteína.²² A peroxidação lipídica foi medida pela reação dos produtos da oxidação com as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e os resultados apresentados em nmol/mg de proteína.²³ Os níveis de glutatona total (GSH total) e dissulfeto de glutatona (GSSG) foram determinados pela redução de 5,5-ditiobis (ácido 2-nitrobenzóico) (DTNB) pela nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) catalisada pela glutatona redutase. Os dados são expressos como $\mu\text{mol/min/mg}$ de tecido.²⁴

Atividade NADPH Oxidase

A atividade da enzima NADPH oxidase foi determinada pela avaliação do consumo de NADPH a 340 nm. Os resultados foram expressos em nanomoles de NADPH por minuto por miligrama de proteína (nmol/min/mg de proteína).²⁵

Determinação de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos

A atividade da SOD foi determinada por meio da inibição da auto-oxidação do pirogalol, e os resultados foram expressos em unidades de SOD/mg de proteína.²⁶ A avaliação da atividade da CAT foi baseada no consumo de peróxido de hidrogênio, monitorando-se o decaimento da absorbância em 240 nm. Os resultados foram expressos em pmol/min/mg de proteína.²⁷ A atividade da GPx foi estimada a partir da oxidação do NADPH, que foi acoplada à reação de reciclagem de GSSG para GSH, avaliada em 340 nm. Os resultados foram expressos em nmol/mg de proteína.²⁸ A quantidade total de grupos sulfidrilas no tecido pulmonar foi determinada pela reação dos grupos tiol com DTNB. A concentração de grupos sulfidrilas totais foi expressa em nmol TNB/mg proteína.²⁹ A concentração de proteína foi medida pelo método de Lowry.³⁰

Atividade de óxido nítrico-sintase

A atividade da enzima óxido nítrico-sintase foi avaliada medindo-se a conversão da oxihemoglobina (HbO₂) em metemoglobina, induzida pelo óxido nítrico, conforme descrito anteriormente. Os valores são expressos em nmol NO/min/mg de proteína.³¹

Avaliação do conteúdo imunológico de Nrf2 e xantina oxidase

O conteúdo imunológico de Nrf2 e xantina oxidase foram determinados por Western blot, conforme descrito anteriormente.³² Os anticorpos Nrf2 e a xantina oxidase foram usados como anticorpos primários (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EUA). Os anticorpos primários foram detectados por meio de anticorpos secundários conjugados com globulina de coelho anti-rato conjugada com peroxidase de rábano silvestre. As membranas foram desenvolvidas com reagentes de quimioluminescência. As autorradiografias foram escaneadas e as bandas foram medidas por meio de um software densitômetro (Imagemaster VDS CI, Amersham Biosciences Europe, IT). As bandas de pesos moleculares de Nrf2 e xantina oxidase foram determinadas por referência a um marcador de peso molecular padrão (RPN 800 rainbow full range Bio-Rad, CA, EUA). Os resultados foram normalizados pelo método de Ponceau.³³

Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra considerou uma probabilidade de erro = 0,05 e testou o poder estatístico (probabilidade de erro 1-) = 0,90. A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Como os dados apresentaram distribuição normal, os resultados foram analisados por ANOVA one-way com o teste post-hoc de Student-Newman-Keuls para detectar diferenças entre os

grupos, e os resultados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão (DP). As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Os dados foram analisados usando o software Sigma Plot (Jandel, Scientific Co, v. 11.0, San Jose, CA, EUA).

Resultados

Resultados morfométricos

Os ratos infartados de ambos os grupos (IAM e IAM + PS) tiveram um perímetro de infarto semelhante. Isso indica que não há diferenças entre os grupos infartados em termos de tamanho da lesão. A congestão pulmonar não diferiu entre os grupos experimentais. Da mesma forma, não houve alteração dos índices de hipertrofia do ventrículo direito, calculados pelas razões ventrículo direito/peso corporal e ventrículo direito/comprimento da tibia, bem como do peso do ventrículo direito entre os grupos (Tabela 1).

Parâmetros ecocardiográficos

Na avaliação dos parâmetros morfológicos do ventrículo esquerdo, tanto o grupo IAM quanto o IAM + PS apresentaram aumento dos volumes sistólico e diastólico final em comparação ao grupo SHAM, indicando dilatação ventricular. Porém, os animais IAM + PS apresentaram aumento do

volume sistólico final mais discreto em relação ao IAM. O débito sistólico e a frequência cardíaca não foram diferentes entre os grupos. A fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, que indica sua contratilidade, diminuiu nos grupos IAM e IAM + PS em relação aos animais SHAM, indicando piora na função sistólica desta câmara, e a administração de PS não foi eficaz para melhorar esse parâmetro. Em relação ao perímetro infartado, não houve diferença entre os grupos IAM e IAM + PS (Tabela 2).

Níveis de ROS, peroxidação lipídica e resposta antioxidante no tecido pulmonar

O estresse oxidativo foi medido por meio da produção de dicloro fluoresceína (DCF) (um indicador dos níveis totais de ROS) e TBARS (um indicador de peroxidação lipídica) no tecido pulmonar. Em relação aos ROS totais, o grupo IAM + PS apresentou níveis aumentados em comparação aos grupos SHAM e IAM ($p < 0,05$) (Figura 1A). No entanto, nenhuma diferença foi encontrada entre IAM e SHAM. Embora os níveis de espécies reativas tenham aumentado no grupo IAM + PS, a peroxidação lipídica diminuiu no tecido pulmonar desses animais em comparação com o grupo IAM ($P < 0,05$). Além disso, a peroxidação lipídica no grupo IAM + PS não foi diferente em relação ao grupo SHAM, indicando redução do dano oxidativo promovida pela administração de PS (Figura 1B).

Tabela 1 – Resultados morfométricos do pulmão e dos ventrículos esquerdo e direito

	SHAM (n=5)	IAM (n=5)	IAM+PS (n=6)
Pulmão/peso corporal (g/g)	4,01 $\pm$ 0,99	5,99 $\pm$ 0,44a	5,24 $\pm$ 1,21
VD (g)	0,17 $\pm$ 0,037	0,20 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,07
VD/comprimento da tibia (g/cm)	0,48 $\pm$ 0,09	0,57 $\pm$ 0,07	0,66 $\pm$ 0,19
VD/peso corporal (mg/g)	0,50 $\pm$ 0,11	0,60 $\pm$ 0,04	0,70 $\pm$ 0,23
VE (g)	0,75 $\pm$ 0,06	0,75 $\pm$ 0,08	0,73 $\pm$ 0,07
VE/comprimento da tibia (g/cm)	2,05 $\pm$ 0,19	2,09 $\pm$ 0,22	2,00 $\pm$ 0,18
VE/peso corporal (mg/g)	2,15 $\pm$ 0,24	2,21 $\pm$ 0,22	2,11 $\pm$ 0,15

Dados apresentados como média $\pm$ DP. ANOVA unilateral com o teste post-hoc de Student-Newman-Keuls. $ap < 0,05$ vs SHAM. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; SHAM: grupo controle; IAM: infarto do miocárdio; IAM + PS: infarto do miocárdio + pterostilbene.

Tabela 2 – Avaliação ecocardiográfica do ventrículo esquerdo

	SHAM (n=6)	IAM (n=5)	IAM+PS (n=6)
VSFVE (mL)	0,08 $\pm$ 0,05	0,46 $\pm$ 0,15 a	0,32 $\pm$ 0,06 ab
VDFVE (mL)	0,29 $\pm$ 0,09	0,68 $\pm$ 0,14 a	0,57 $\pm$ 0,06 a
Saída sistólica (mL)	0,21 $\pm$ 0,04	0,22 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,04
Frequência cardíaca (bpm)	249 $\pm$ 16	242 $\pm$ 15	237 $\pm$ 27
Fração de encurtamento (%)	51,5 $\pm$ 5,4	15,8 $\pm$ 1,7a	17,0 $\pm$ 2,9a
Perímetro infartado (cm)	-----	1,81 $\pm$ 0,45	1,60 $\pm$ 0,22

Dados apresentados como média $\pm$ DP. ANOVA unilateral com o teste post-hoc de Student-Newman-Keuls. $ap < 0,05$ vs SHAM; $bp < 0,05$ vs IAM. VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; SHAM: Grupo controle; IAM: grupo infarto do miocárdio; IAM + PS: infarto do miocárdio + pterostilbene. O perímetro infartado é um parâmetro ecocardiográfico de medição do tamanho do infarto.

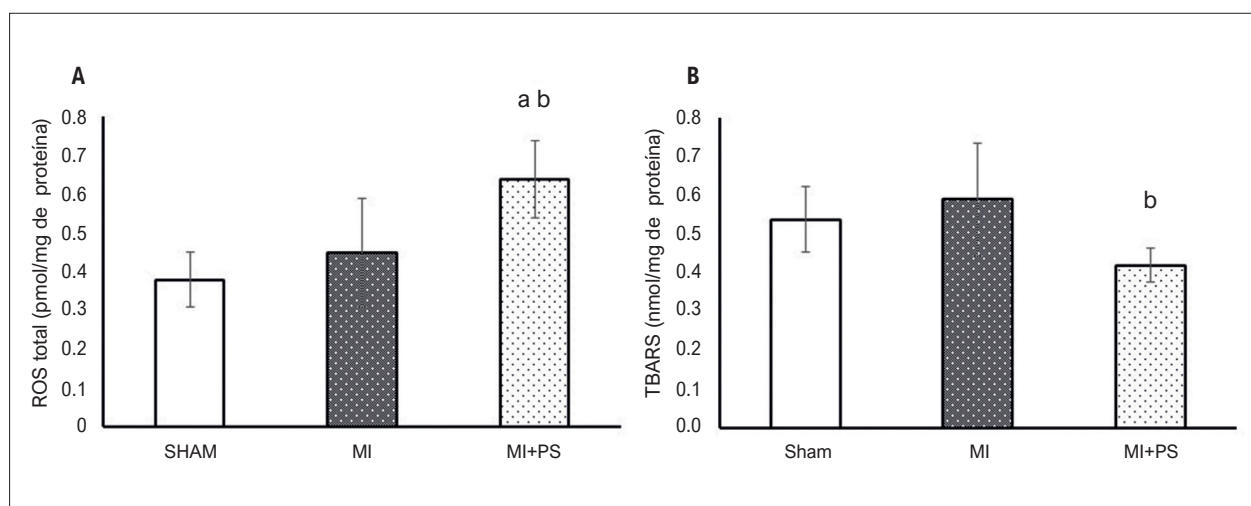


Figura 1 – Estresse oxidativo pulmonar A) Concentração total de espécies reativas de oxigênio; B) Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. Dados expressos como média $\pm$ DP. ANOVA unilateral com o teste post-hoc de Student-Newman-Keuls. aP<0,05 vs SHAM; bP<0,05 vs IAM. SHAM: Grupo controle; IAM: grupo infarto do miocárdio; IAM+ PS: infarto do miocárdio + pterostilbeno.

Em termos de defesas antioxidantes não enzimáticas, nenhuma mudança significativa nos níveis de GSH em ratos com IAM foi observada em comparação com ratos SHAM. Porém, o tratamento com PS teve efeito positivo nos pulmões dos animais IAM + PS, uma vez que os níveis de GSH aumentaram neste grupo quando comparados com SHAM e IAM ($p<0,05$) (Tabela 3). No entanto, os níveis de GSSG, as relações GSH/Glutationa Total e GSSG/Glutationa Total não apresentaram diferenças entre os grupos.

Além da GSH, a administração de PS também parece melhorar as defesas antioxidantes enzimáticas nos pulmões. A atividade SOD foi reduzida no grupo IAM em comparação com o grupo SHAM. No entanto, essa atividade enzimática foi recuperada pelo PS ($p<0,05$) (Figura 2A). A CAT estava aumentada no grupo IAM + PS em relação aos grupos SHAM e IAM ($p<0,05$) (Figura 2B). A atividade da GPx e o SH total, entretanto, não se alteraram entre os grupos (Figuras 2C e 2D, respectivamente).

Expressão da proteína Nrf2 no tecido pulmonar

A expressão de Nrf2 pode estar envolvida nos efeitos antioxidantes do PS. A Nrf2 é uma proteína relacionada com

a regulação da transcrição de enzimas antioxidantes e pode ser estimulada por moléculas como os compostos fenólicos. De fato, nossos dados mostraram que o tratamento com PS promoveu um aumento significativo na expressão da proteína Nrf2 no grupo IAM + PS em comparação ao grupo IAM ($p<0,05$). No entanto, não houve diferença na expressão de Nrf2 entre os grupos SHAM e IAM (Figura 3).

Avaliação da Xantina Oxidase e NADPH Oxidase no VD

O infarto do miocárdio estimulou enzimas pró-oxidantes, que foram atenuadas pela administração de PS. Em relação a isso, a expressão da proteína xantina oxidase foi aumentada no VD de animais com IAM em relação aos demais grupos ($p<0,05$). No entanto, no grupo IAM + PS, os níveis de xantina oxidase não foram diferentes do grupo SHAM, o que indica uma atenuação dessa enzima pró-oxidante em animais infartados tratados com PS. Da mesma forma, houve um aumento na atividade da NADPH oxidase em animais infartados (IAM) em comparação com os do grupo SHAM, o que pareceu reduzido no grupo IAM + PS ($p<0,05$), comprovando a contribuição do tratamento com PS na

Tabela 3 – Parâmetros redox nos pulmões

	SHAM (n=6)	IAM (n=5)	IAM+PS (n=6)
GSH ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ de tecido)	0,79 $\pm$ 0,07	0,67 $\pm$ 0,05	0,86 $\pm$ 0,14b
GSSG ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ de tecido)	0,24 $\pm$ 0,09	0,46 $\pm$ 0,20	0,36 $\pm$ 0,14
Glutationa total ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ de tecido)	1,27 $\pm$ 0,13	1,40 $\pm$ 0,22	1,55 $\pm$ 0,33
GSH/ Glutationa total	0,63 $\pm$ 0,11	0,49 $\pm$ 0,12	0,57 $\pm$ 0,15
GSSG/ Glutationa total	0,18 $\pm$ 0,05	0,29 $\pm$ 0,17	0,19 $\pm$ 0,08

Os dados são apresentados como média $\pm$ DP. ANOVA unilateral com o teste post-hoc de Student-Newman-Keuls bp<0,05 vs IAM. SAHM: Grupo controle; IAM: grupo infarto do miocárdio; IAM + OS: infarto do miocárdio + pterostilbeno; GSH: glutationa reduzida; GSSG: glutationa oxidada (unidade em $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ de tecido).

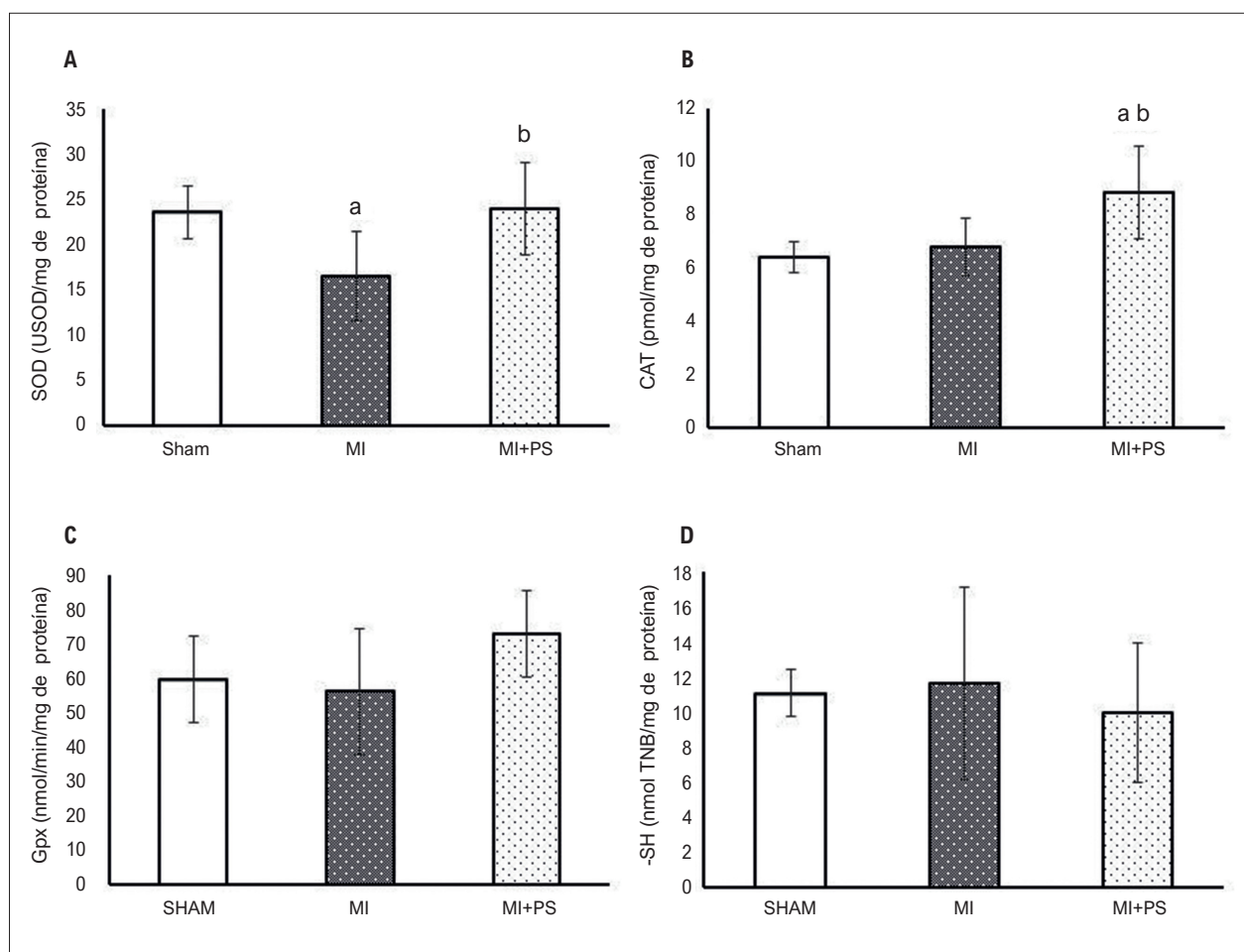


Figura 2 – Medições de antioxidantes pulmonares. A) Atividade da superóxido dismutase; B) Atividade da catalase; C) Atividade da glutatona peroxidase; D) Grupos sulfidril totais. Dados expressos como média $\pm$ DP. ANOVA unilateral com o teste post-hoc de Student-Newman-Keuls. aP<0,05 vs SHAM; bP<0,05 vs IAM. SHAM: Grupo controle; IAM: grupo infarto do miocárdio; IAM + PS: infarto do miocárdio + pterostilbeno.

redução da produção de radical ânion superóxido no VD (Figura 4A e 4B).

Concentração de sulfidril e atividade de NOS no VD

A concentração de sulfidril (grupos tiol relevantes como antioxidantes não enzimáticos) foi diminuída no grupo IAM em comparação com o SHAM ($p<0,05$); entretanto, o grupo IAM + PS restabeleceu os níveis de sulfidril ($p<0,05$). Além disso, ratos infartados não tratados apresentaram redução da atividade da NOS quando comparados aos animais SHAM, enquanto o tratamento com PS induziu a recuperação dessa atividade enzimática ($p<0,05$) (Figura 5A e 5B).

Discussão

O principal achado deste estudo foi que o tratamento de ratos infartados com PS promoveu efeitos benéficos nos pulmões e no VD. Ao avaliar a morfologia e função do VE após o infarto, ambos os grupos infartados apresentaram dilatação cardíaca, refletida pelo aumento dos volumes cardíacos, e comprometimento da contratilidade,

evidenciado pela diminuição da fração de encurtamento. A administração do PS, entretanto, atenuou o aumento do volume sistólico final, o que parece ser um resultado positivo, uma vez que o aumento do volume sistólico final pode estar relacionado ao desenvolvimento de congestão pulmonar. Na verdade, o tratamento com PS evitou a congestão pulmonar, conforme mostrado pela relação pulmão/peso corporal. O perímetro infartado não foi diferente entre os ratos IAM e IAM + PS, havendo homogeneidade de lesão cardíaca entre esses grupos. Em relação aos parâmetros morfométricos, nem o ventrículo direito nem o esquerdo dos grupos infartados apresentou hipertrofia. O fato de os animais terem sido avaliados apenas 14 dias após o infarto poderia explicar isso. Um estudo anterior ao nosso também não encontrou diferenças parâmetros.³²

Os pulmões são os órgãos mais afetados pela insuficiência cardíaca, e a disfunção pulmonar é um fator-chave para desfechos clínicos ruins em pacientes infartados.³⁴ No entanto, nosso estudo não encontrou alterações nos níveis totais de ROS nos pulmões de ratos infartados. Por outro

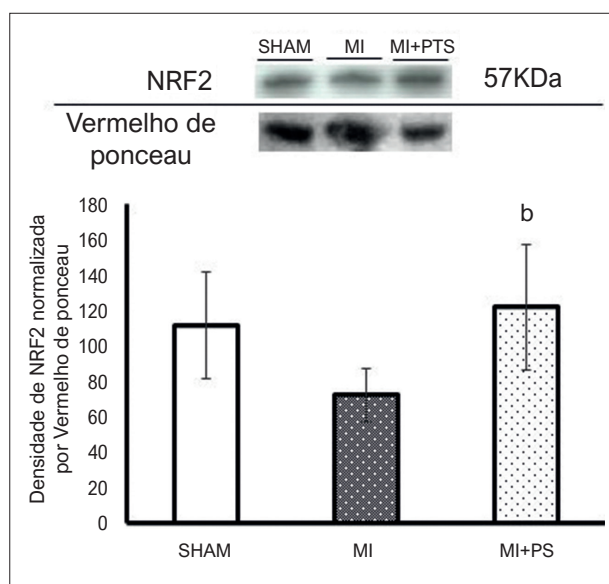


Figura 3 – Análise Western Blot da expressão de Nrf2 no pulmão. Gráfico representativo mostrando 1 banda para cada grupo experimental. Dados expressos como média $\pm$ DP. ANOVA unilateral com o teste post-hoc de Student-Newman-Keuls. $bP < 0,05$ vs IAM. SHAM: Grupo controle; IAM: grupo infarto do miocárdio; IAM + PS: infarto do miocárdio + pterostilbeno.

lado, os pulmões de animais IAM + PS apresentaram níveis aumentados de ROS, o que está de acordo com o papel relatado dos estilbenos na indução da produção de ROS in vitro.¹⁶ O grupo IAM mostrou um aumento na peroxidação lipídica, indicando dano oxidativo nos pulmões. O grupo IAM + PS, entretanto, apresentou redução da lesão

pulmonar induzida pela peroxidação lipídica, uma vez que os níveis de TBARS diminuíram. Uma possível hipótese é que esse aumento dos níveis de ROS ocasionado pela administração de PS poderia representar um mecanismo hormonal³⁵ que leva ao aumento das defesas antioxidantes, evitando a peroxidação lipídica. De fato, estudos anteriores com outros compostos naturais que também apresentam efeito pró-oxidante, como o sulforafano, já reportaram esse mecanismo de proteção pela estimulação do sistema antioxidante.³⁶ O tratamento com PS pode induzir uma adaptação contra o aumento dos níveis de ROS por meio de alterações oxidativas celulares na atividade de SOD e CAT, duas enzimas importantes que pertencem à primeira linha de defesa contra o estresse oxidativo.⁹ Em nosso estudo, a redução da atividade da SOD nos pulmões do grupo IAM sugere proteção deficiente contra os radicais superóxido ânion, o que poderia causar um aumento do estresse oxidativo em estágios posteriores do IAM.¹⁷ Por outro lado, o tratamento com PS recuperou a atividade SOD no grupo IAM + PS, demonstrando seu efeito protetor na homeostase redox. Nossos resultados mostraram aumento da atividade CAT no tecido pulmonar de animais IAM + PS. Como o peróxido de hidrogênio pode reagir com metais como o ferro e produzir radicais hidroxila,³⁷ esse aumento da atividade CAT no grupo IAM + PS surge como uma importante defesa contra a produção desse radical nos pulmões. Em termos de defesas não enzimáticas, foi encontrado um aumento na concentração de GSH nos pulmões de animais IAM + PS. GSH é o peptídeo antioxidante de baixo peso molecular mais prevalente³⁸ e participa da regulação redox e da homeostase.³⁹ Neste estudo, o aumento da concentração de GSH pode ter contribuído para a redução dos níveis de TBARS no grupo

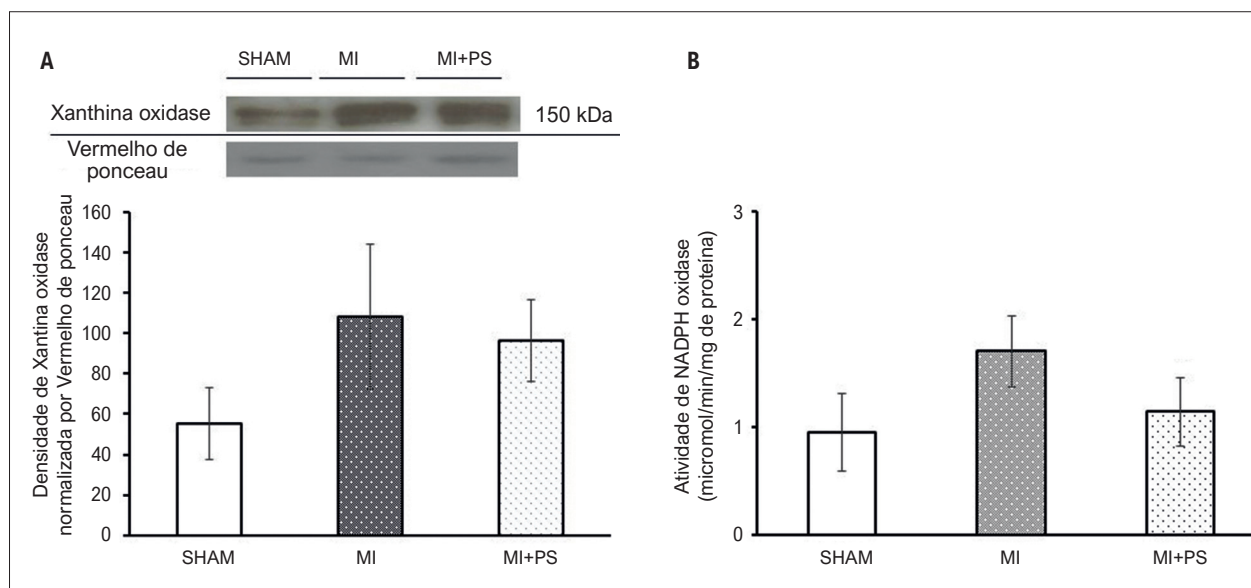
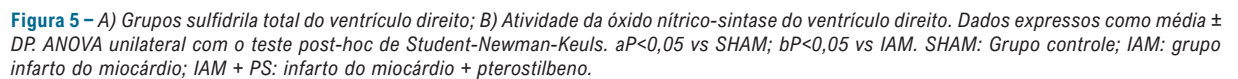


Figura 4 – Estresse oxidativo do ventrículo direito. A) Análise Western Blot da expressão da xantina oxidase. Gráfico representativo mostrando 1 banda para cada grupo experimental; B) Atividade de NADPH oxidases. Dados expressos como média $\pm$ DP. ANOVA unilateral com o teste post-hoc de Student-Newman-Keuls. $aP < 0,05$ vs SHAM; $bP < 0,05$ vs IAM. SHAM: Grupo controle; IAM: grupo infarto do miocárdio; IAM + PS: infarto do miocárdio + pterostilbeno.



Em conclusão, a administração de PS promoveu efeitos benéficos nos pulmões de animais infartados, diminuindo a peroxidação lipídica e aumentando as defesas antioxidantes, como SOD, atividade de CAT e níveis de GSH. Também evitou o aumento da atividade da NADPH oxidase e da expressão da xantina oxidase no VD de animais infartados. Esses resultados provavelmente estão relacionados a uma melhora no equilíbrio ROS/NO nesta câmara. Portanto, nossos achados sugerem que o PS efetivamente tem efeitos protetores nos pulmões e no VD após IAM.

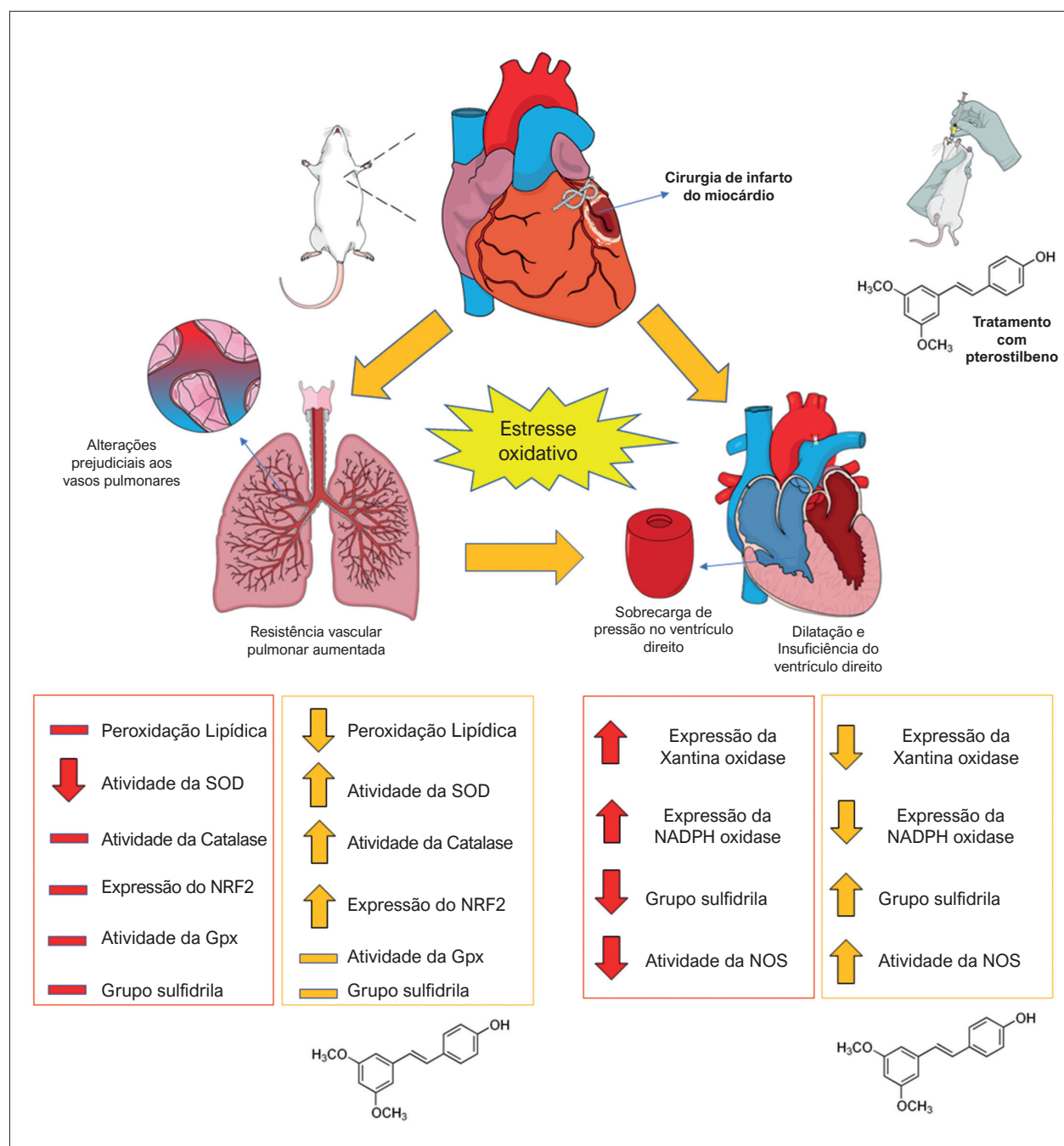


Figura 6 – Resumo gráfico.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tasca S, Lacerda D, Castro AL, Araújo ASR; Obtenção de dados: Tasca S, Campos

C, Bianchi SE; Análise e interpretação dos dados: Tasca S, Campos C, Lacerda D, Turck P; Análise estatística: Tasca S, Ortiz VD, Turck P; Obtenção de financiamento: Belló-Klein A, Bassani V, Araújo ASR; Redação do manuscrito: Tasca S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Castro AL, Belló-Klein A, Bassani V, Araújo ASR.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Alex Sander da Rosa Araujo pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

- Bax JJ, Di Carli M, Narula J, Delgado V. Multimodality imaging in ischaemic heart failure. *Lancet*. 2019;393(10175):1056-70.
- Chien CW, Wang CH, Chao ZH, Huang SK, Chen PE, Tung TH. Different treatments for acute myocardial infarction patients via outpatient clinics and emergency department. *Medicine*. 2019;98(2):e13883.
- Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med* 2019;30(1):1-8.
- Greyson CR, Schwartz GG, Lu L, Ye S, Helmke S, Xu Y. Calpain inhibition attenuates right ventricular contractile dysfunction after acute pressure overload. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(1):59-68.
- Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837-49.
- Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin I, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: Current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*;31(12) 2019;15:1-10
- Zemskov E, Lu Q, Wojciech Omatowski W, Klinger CN, Desai AA, Maltepe E, et al. Biomechanical forces and oxidative stress: Implications for pulmonary vascular disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2019;31(12):doi:10.1089/ars.2018.1720.
- Wang X, Shults NV, Suzuki YJ. Oxidative profiling of the failing right heart in rats with pulmonary hypertension. *PloS one*. 2017;12(5):e0176887.
- Halliwell B, Gutteridge JM. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med*. 1995;18:125-6. doi:10.1016/0891-5849(95)-94457-3.
- Comhair SA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(2):L246-255.
- Roy J, Galano JM, Durand T, Le Guennec JY, Lee JC. Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses. *FASEB journal* : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2017;31(9):3729-45.
- Hill MF, Singal PK. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96(7):2414-20.
- Shaw P, Chattopadhyay A. Nrf2-are signaling in cellular protection: Mechanism of action and the regulatory mechanisms. *J Cell Physiol*. 2020;235(4):3119-30.
- Walters DM, Cho HY, Kleeberger SR. Oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of pulmonary fibrosis: A potential role for nrf2. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10(2):321-32.
- Lacerda D, Ortiz V, Turck P, Campos-Carraro C, Zimmer A, Teixeira R, et al. Stilbenoid pterostilbene complexed with cyclodextrin preserves left ventricular function after myocardial infarction in rats: Possible involvement of thiol proteins and modulation of phosphorylated gsk-3beta. *Free Radic Res*. 2018;52(9):988-99.
- Trembl J, Lelakova V, Smejkal K, Paulickova T, Labuda S, Granica S, et al. Antioxidant activity of selected stilbenoid derivatives in a cellular model system. *Biomolecules*. 2019;9:468.
- Schenkel PC, Tavares AM, Fernandes RO, Diniz GP, Ludke AR, Ribeiro MF, et al. Time course of hydrogen peroxide-thioredoxin balance and its influence on the intracellular signalling in myocardial infarction. *Exp Physiol*. 2012;97(6):741-9.
- de Castro AL, Tavares AV, Campos C, Fernandes RO, Siqueira R, Conzatti A, et al. Cardioprotective effects of thyroid hormones in a rat model of myocardial infarction are associated with oxidative stress reduction. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;391(1-2):22-9.
- Nozawa E, Kanashiro RM, Murad N, Carvalho AC, Cravo SL, Campos O, et al. Performance of two-dimensional doppler echocardiography for the assessment of infarct size and left ventricular function in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(5):687-95.
- Corssac GB, de Castro AL, Tavares AV, Campos C, Fernandes RO, Ortiz VD, et al. Thyroid hormones effects on oxidative stress and cardiac remodeling in the right ventricle of infarcted rats. *Life Sci*. 2016;146:109-16.
- Llesuy SF, Milei J, Molina H, Boveris A, Milei S. Comparison of lipid peroxidation and myocardial damage induced by adriamycin and 4'-epiadriamycin in mice. *Tumori*. 1985;71(3):241-9.
- LeBel CP, Ischiropoulos H, Bondy SC. Evaluation of the probe 2',7'-dichlorofluorescein as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress. *Chem Res Toxicol*. 1992;5(2): 227-31.
- Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Meth Enzymol*. 1990;186(2): 407-21.
- Akerboom TP, Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Meth Enzymol*. 1981;77:373-82.
- Wei Y, Sowers JR, Nistala R, Gong H, Uptergrove GM, Clark SE, et al. Angiotensin ii-induced nadph oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*. 2006;281(46):35137-46.
- Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in tissues and plasma from new zealand black mice, nude mice and normal balb/c mice. *Mutation Res*. 1985;148(1-2):129-34.
- Aebi H. Catalase in vitro. *Meth Enzymol*. 1984;105:121-6.
- Flohe L, Gunzler WA. Assays of glutathione peroxidase. *Meth Enzymol*. 1984;105:114-21.
- Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with ellman's reagent. *Anal Biochem*. 1968;25(1):192-205.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*; 1951;193(1):265-75.
- Valdez LB, Zaobornyj T, Boveris A. Functional activity of mitochondrial nitric oxide synthase. *Meth Enzymol*. 2005;396:444-55.
- de Castro AL, Fernandes RO, Ortiz VD, Campos C, Bonetto JH, Fernandes TR, et al. Thyroid hormones improve cardiac function and decrease expression of pro-apoptotic proteins in the heart of rats 14 days after infarction. *Apoptosis*. 2016;21(2):184-94.
- Klein D, Kern RM, Sokol RZ. A method for quantification and correction of proteins after transfer to immobilization membranes. *Biochem Mol Biol Int*. 1995;36(1):59-66.
- Yuan G, Han A, Wu J, Lu Y, Zhang D, Sun Y, et al. Bao yuan decoction and tao hong si wu decoction improve lung structural remodeling in a rat model of myocardial infarction: Possible involvement of suppression of inflammation and fibrosis and regulation of the tgfbeta1/smad3 and nf-kappab pathways. *Biosci Trends*. 2018;12(5):491-501.
- Mattson MP. Hormesis defined. *Ageing Res Rev*. 2008;7(1): 1-7.

36. Fernandes RO, De Castro AL, Bonetto JH, Ortiz VD, Muller DD, Campos-Carraro C, et al. Sulforaphane effects on postinfarction cardiac remodeling in rats: Modulation of redox-sensitive prosurvival and proapoptotic proteins. *J Nutr Biochem*. 2016;34:106-17.
37. Lee JC, Son YO, Choi KC, Jang YS. Hydrogen peroxide induces apoptosis of bjab cells due to formation of hydroxyl radicals via intracellular iron-mediated fenton chemistry in glucose oxidase-mediated oxidative stress. *Mol Cells*. 2006;22(1):21-9.
38. Dincer Y, Alademir Z, Ilkova H, Akcay T. Susceptibility of glutathione and glutathione-related antioxidant activity to hydrogen peroxide in patients with type 2 diabetes: Effect of glycemic control. *Clin Biochem*. 2002;35(4):297-301.
39. Mieyal JJ, Gallogly MM, Qanungo S, Sabens EA, Shelton MD. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein s-glutathionylation. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10(11):1941-88.
40. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10(8):1343-74.
41. Campos C, de Castro AL, Tavares AM, Fernandes RO, Ortiz VD, Barboza TE, et al. Effect of free and nanoencapsulated copaiba oil on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69(2):79-85.
42. Wang Z, Ding J, Luo X, Zhang S, Yang G, Zhu Q, et al. Effect of allopurinol on myocardial energy metabolism in chronic heart failure rats after myocardial infarct. *Int Heart J*. 2016;57(6):753-9.
43. de Castro AL, Tavares AV, Fernandes RO, Campos C, Conzatti A, Siqueira R, et al. T3 and t4 decrease ros levels and increase endothelial nitric oxide synthase expression in the myocardium of infarcted rats. *Mol Cell Biochem*. 2015;408(1-2):235-43.



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

Pterostilbeno Pós Infarto Agudo do Miocárdio: Efeito no Coração e Pulmão

Pterostilbene after Acute Myocardial Infarction: Effect on Heart and Lung Tissues

Bruna Paola Murino Rafacho¹ 

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição,¹ Campo Grande, MS – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Pterostilbeno Reduz o Estresse Oxidativo no Pulmão e no Ventrículo Direito Induzido por Infarto do Miocárdio Experimental

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e no mundo.^{1,2} No Brasil, as doenças isquêmicas do coração ocupam a primeira causa de morte cardiovascular,³ tendo o infarto agudo do miocárdio taxa de mortalidade de 9,06% até outubro de 2021.⁴

A isquemia do miocárdio gera a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) que, por sua vez, estimulam o aumento de mediadores pró-inflamatórios que ativam diferentes vias para promover a reparação da região infartada, processo conhecido como remodelação cardíaca.⁵⁻⁷ Entretanto, quando há produção prolongada de espécies reativas, incapacidade do sistema antioxidante e amplificação das alterações inflamatórias e metabólicas do coração, há comprometimento da região não infartada, levando a alterações progressivas na geometria ventricular.⁸ Progressivamente, ocorrem alterações nos ventrículos esquerdo e direito associadas a modificações hemodinâmicas nos vasos pulmonares e consequente hipertensão pulmonar.^{5,9} Neste contexto, a busca por tratamentos que atenuem as alterações cardíacas e pulmonares com foco no equilíbrio redox se destacam.

Nos cardiomiócitos, as espécies reativas podem ter origem nas enzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH) oxidases, xantina oxidase e óxido nítrico sintase (NOS) desacoplada.¹⁰ A produção das espécies reativas podem ser bloqueadas nos tecidos por meio do sistema antioxidante enzimático, que incluem as enzimas glutatona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), ou por sistemas não enzimáticos, que incluem glutatona, vitamina C e E.⁶ Recentemente, o uso de componentes antioxidantes derivados de alimentos tem se destacado em

diferentes modelos. Os polifenóis são um grupo de moléculas encontradas em alimentos vegetais e tem sido associados a efeitos benéficos no tratamento de várias condições clínicas.⁷ O pterostilbeno (PS) é um derivado do resveratrol encontrado em frutas vermelhas e uvas e com efeito antioxidante em diferentes modelos.^{5,11,12}

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Tasca et al. mostram o efeito protetor deste composto nos tecidos cardíacos e pulmonares em modelo experimental de infarto agudo do miocárdio (IAM) em ratos Wistar. O IAM promoveu alterações funcionais cardíacas, acompanhadas de aumento das enzimas oxidantes (maior expressão de xantina oxidase, maior atividade da NADPH oxidase no ventrículo direito - VD) e menor concentração de antioxidantes (sulfidrilas e NOS). Nos pulmões, houve redução da concentração de SOD 14 dias após o evento isquêmico nos animais que não receberam o composto antioxidante. Em relação aos efeitos do PS, este reverteu as alterações encontradas nas enzimas antioxidantes do VD pós-infarto e aumentou a concentração de glutatona, SOD e CAT no tecido pulmonar, confirmando o efeito antioxidante. É interessante observar ainda que houve aumento da expressão do fator nuclear 2 relacionado ao eritroide 2 (Nrf2), um regulador chave da resposta antioxidante, indicando um potencial mecanismo de ação do PS.¹³

Desta forma, nota-se que a avaliação do tecido pulmonar e do VD após o IAM é um diferencial do trabalho, bem como a caracterização do efeito antioxidante do PS nesses tecidos, abrindo caminhos para melhor entendimento das ações de compostos antioxidantes nas alterações pós infarto e o uso do PS em diferentes tempos de intervenção e em outros modelos.

Palavras-chave

Pterostilbeno; Infarto Agudo do miocárdio; Estresse Oxidativo.

Correspondência: Bruna Paola Murino Rafacho •

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN) – Bloco 19, Av. Costa e Silva, s/n. CEP 79070-900, Cidade Universitária, Bairro Universitário, Campo Grande, MS – Brasil
E-mail: bruna.paola@ufms.br, brunapaola@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211017>

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Cardiômetro: Mortes por Doenças Cardiovasculares no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2021 [cited 2021 dec. 09]. Available from: <http://www.cardiometro.com.br/grafico.asp>.
2. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs). Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2021 dec. 11]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. Série Histórica dos Óbitos e Taxas por Doenças Cardiovasculares 2000 a 2018 [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia. c2021 [cited 2021 dec. 08]. Available from: <http://www.cardiometro.com.br/grafico.asp>.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Taxa de Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil em 2021. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 2021 [cited 2021 dec. 2021]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nruf.def>.
5. Lacerda DS, Türck P, Lima-Seolin BG, Colombo R, Ortiz VD, Bonetto JHP, et al. Pterostilbene Reduces Oxidative Stress, Prevents Hypertrophy and Preserves Systolic Function of Right Ventricle in Cor Pulmonale Model. *Br J Pharmacol*. 2017;174(19):3302-14. doi: 10.1111/bph.13948.
6. Dubois-Deruy E, Peugeot V, Turck A, Pinet F. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):864. doi: 10.3390/antiox9090864.
7. Oliveira BC, Santos PP, Figueiredo AM, Rafacho BPM, Ishikawa L, Zanati SG, et al. Influence of Consumption of Orange Juice (Citrus Sinensis) on Cardiac Remodeling of Rats Submitted to Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1127-36. doi: 10.36660/abc.20190397.
8. Martinez PF, Carvalho MR, Mendonça MLM, Okoshi MP, Oliveira-Junior SA. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Orange Juice. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1137-38. doi: 10.36660/abc.20210418.
9. Fernandes CJ, Calderaro D, Assad APL, Salibe-Filho W, Kato-Morinaga LT, Hoette S, et al. Update on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):750-64. doi: 10.36660/abc.20200702.
10. Ramachandra CJA, Cong S, Chan X, Yap EP, Yu F, Hausenloy DJ. Oxidative Stress in Cardiac Hypertrophy: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. *Free Radic Biol Med*. 2021;166:297-312. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.040.
11. Park J, Chen Y, Zheng M, Ryu J, Cho GJ, Surh YJ, et al. Pterostilbene 4'- β -Glucoside Attenuates LPS-Induced Acute Lung Injury via Induction of Heme Oxygenase-1. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:2747018. doi: 10.1155/2018/2747018.
12. Yang H, Hua C, Yang X, Fan X, Song H, Peng L, et al. Pterostilbene Prevents LPS-Induced Early Pulmonary Fibrosis by Suppressing Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis in Vivo. *Food Funct*. 2020;11(5):4471-84. doi: 10.1039/c9fo02521a.
13. Tasca S, Campos C, Lacerda D, Ortiz VD, Turck P, Bianchi SE, et al. Pterostilbene Reduz o Estresse Oxidativo no Pulmão e no Ventrículo Direito Induzido por Infarto do Miocárdio Experimental. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):435-445.



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

Fluidodinâmica Computacional na Avaliação do Risco Futuro de Aneurismas de Aorta Ascendente

Computational Fluid Dynamics to Assess the Future Risk of Ascending Aortic Aneurysms

Gabriela de C. Almeida,¹ Bruno Alvares de Azevedo Gomes,^{1,2,5} Fabiula Schwartz de Azevedo,^{2,5} Karim Kalaun,¹ Ivan Ibanez,¹ Pedro S. Teixeira,³ Ilan Gottlieb,⁴ Marcelo M. Melo,⁵ Glaucia Maria Moraes de Oliveira,² Angela O. Nieckele¹

Departamento de Engenharia Mecânica, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Departamento de Cardiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

FIT Center – Clínica de Performance Humana,³ Niterói, RJ – Brasil

Casa de Saúde São José,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: Uma metodologia para identificação de pacientes portadores de aneurisma de aorta ascendente (AAAs) sob alto risco de remodelamento aórtico não está completamente definida.

Objetivo: Esta pesquisa objetiva caracterizar numericamente o fluxo sanguíneo aórtico, relacionando a distribuição do estresse mecânico resultante com o crescimento de AAAs.

Métodos: Estudo analítico, observacional, unicêntrico, em que um protocolo de fluidodinâmica computacional (CFD - Computational Fluid Dynamics) foi aplicado a imagens de angiotomografia computadorizada (ATC) de aorta de pacientes portadores de AAAs. Duas ATC de aorta com pelo menos um ano de intervalo foram obtidas. Dados clínicos dos pacientes foram registrados e, a partir das imagens de ATC, foram gerados modelos tridimensionais. Foram realizados estudos do campo de velocidade e estruturas coerentes (vórtices) com o objetivo de relacioná-los ao crescimento ou não do aneurisma e, posteriormente, compará-los com os dados clínicos dos pacientes. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade da amostra e o teste não-paramétrico Wilcoxon signed-rank foi aplicado para comparações de dados pareados entre os ângulos aórticos. A significância estatística foi fixada em 5%.

Resultados: Para o grupo que apresentou crescimento do aneurisma, a incidência do jato na parede aórtica gerou áreas de recirculação posterior ao jato, induzindo à formação de vórtices complexos, ocasionando um incremento na pressão média no endotélio aórtico. O grupo sem crescimento do aneurisma apresentou diminuição na pressão média.

Conclusão: Este estudo piloto mostrou que a CFD baseada em ATC pode, em um futuro próximo, ser uma ferramenta auxiliar na identificação dos padrões de fluxo associados ao processo de remodelamento de AAAs.

Palavras-chave: Hemodinâmica; Aneurisma Aórtico; Aneurisma da Aorta Torácica; Modelagem Computacional Específica para o Paciente.

Abstract

Background: A methodology to identify patients with ascending aortic aneurysm (AsAA) under high risk for aortic growth is not completely defined

Objective: This research seeks to numerically characterize the aortic blood flow by relating the resulting mechanical stress distribution with AsAA growth.

Methods: Analytical, observational, single-center study in which a computational fluid dynamics (CFD) protocol was applied to aortic computed tomography angiogram (CTA) images of patients with AsAA. Two CTA exams taken at a minimum interval of one year were obtained. From the CTA-gathered images, three-dimensional models were built, and clinical data were registered. Study of velocity field and coherent structures (vortices) was performed aiming to relate them to the presence or absence of aneurysm growth, as well as comparing them to the patients' clinical data. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of the distribution, and the non-parametric Wilcoxon signed-rank test, for non-normal distribution, was used to compare the paired data of the aortic angles. Statistical significance was set at 5%.

Correspondência: Glaucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 20/08/2020, revisado em 21/01/2021, aceito em 24/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200926>

Results: The incident jet in the aortic wall generated recirculation areas in the posterior region of the jet, inducing complex vortices formation in the group with aneurysm growth, leading to an average pressure increase in the ascending aortic wall between exams. In the group without aneurysm growth, the average pressure decreased.

Conclusion: This pilot study showed that CFD based on CTA may in the near future be a tool to help identify flow patterns associated with AsAA remodeling process.

Keywords: Hemodynamics; Aortic Aneurysm; Aortic Aneurysm; Thoracic; Patient-Specific Modeling.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

Aneurisma de aorta ascendente (AAAs) é geralmente assintomático e sua evolução é imperceptível.^{1,2} Entretanto, suas complicações, como ruptura e dissecação, frequentemente são eventos catastróficos.³ Alguns aneurismas não crescem, enquanto outros têm um aumento significativo de suas dimensões em um curto período de tempo. As variáveis relacionadas ao crescimento do AAAs ainda não são perfeitamente compreendidas.^{2,4}

A formação do AAAs é um processo degenerativo multifatorial, resultante de fatores hemodinâmicos e processos biológicos.⁵ Segundo Hope et al.,⁴ mudanças no comportamento do fluxo ao longo da aorta ascendente são relacionadas ao processo de remodelamento e, portanto, podem influenciar no crescimento aneurismático.

Cada vez mais, a fluidodinâmica computacional (CFD) tem se tornado uma ferramenta complementar para promover o melhor entendimento da patogênese e progressão de doenças cardiovasculares, além de se mostrar adequada para avaliações minimamente invasivas.^{6,7} Como destacado por Morris et al.,⁷ modelos de CFD aplicados em escala populacional têm o potencial de reduzir riscos, custos e tempo associados aos estudos clínicos.

Através de estudos de CFD do fluxo aórtico, é possível identificar regiões da parede aórtica com altos valores de tensão de cisalhamento e de pressão,⁸ sugerindo uma associação dessas grandezas com a dilatação aneurismática.⁹ Essas observações foram discutidas por Gülan et al.,¹⁰ que encontraram fluxos rotacionais formados na fase sistólica, mostrando similaridade qualitativa com a formação de anel de vórtice, isto é, um jato central cercado por dois grandes vórtices. Sob o ponto de vista da mecânica dos fluidos, o fluxo através de uma expansão abrupta, como ocorre entre o anel aórtico e a porção dilatada da aorta ascendente, leva à separação da camada limite e à formação de uma zona de separação. Portanto, é possível que haja uma correlação entre separação do fluxo, turbulência, variação de pressão e crescimento do aneurisma.¹⁰

A presença de estruturas coerentes dentro da aorta também pode explicar a formação de regiões com altas tensões cisalhantes e altas pressões, o que pode contribuir com o processo de remodelamento aórtico.¹¹ A Figura 1 mostra a região da aorta ascendente de interesse com as principais variáveis de fluxo, sendo a ilustração central do presente estudo. O objetivo deste estudo piloto é investigar o comportamento do escoamento através da aorta ascendente, visando identificar alguns padrões de fluxo que poderiam estar associados com o crescimento dos AAAs.

Métodos

Diretrizes do estudo

O presente estudo é analítico, observacional, unicêntrico, no qual um protocolo de CFD foi aplicado a imagens de angiotomografia computadorizada (ATC) de aorta. A pesquisa foi registrada na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde e aprovada pelo comitê de ética em pesquisa local (CAAE 86716318.3.0000.5272, número: 2.750.919). Foi obtido consentimento informado de todos os participantes, de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Pacientes

Para realização do estudo, nove pacientes com AAAs foram investigados, tendo sido selecionados a partir de avaliações de 100 pacientes consecutivos do ambulatório de aortopatias de um centro terciário de saúde. Pacientes com diagnóstico de AAAs foram incluídos e aqueles com doenças do colágeno, cirurgia cardíaca prévia ou de aorta foram excluídos. Para todos os pacientes, duas imagens de ATC, com um intervalo mínimo de um ano entre os exames, encontravam-se disponíveis. As imagens foram obtidas por indicações clínicas de acompanhamento, não especificamente para o presente estudo. Os pacientes estavam sob tratamento clínico, de acordo com as diretrizes recentes sobre AAAs.¹²

Geometria: segmentação e criação do modelo tridimensional

A geometria de cada aorta foi construída com base em uma varredura de ATC obtida por um scanner de 64 canais SOMATOM Sensation® 64 (Siemens®, Alemanha). Os cortes selecionados de ATC foram medidos desde o anel aórtico até a aorta descendente. Informações como tamanho de pixel e distância dos planos de aquisição das imagens foram adquiridos a fim de ajustar o modelo aórtico tridimensional (3D) ao seu tamanho real. A segmentação da imagem foi realizada através do programa FIJI de processamento de imagem de código aberto baseado em ImageJ, focado em análise de imagens biológicas.¹³

Dois modelos aórticos 3D de cada paciente foram sobrepostos visando obter referência espacial e possibilitar a comparação entre os exames, através da superposição do início do tronco braquiocefálico e das artérias coronárias direitas (Figura 2a). A aorta correspondente ao primeiro ano de exame está colorida de cinza e a do ano posterior, de azul. Uma vez que as estruturas se encontravam sobrepostas, a valva aórtica e a parte descendente da aorta foram cortadas (Figura 2a), garantindo a mesma referência espacial para

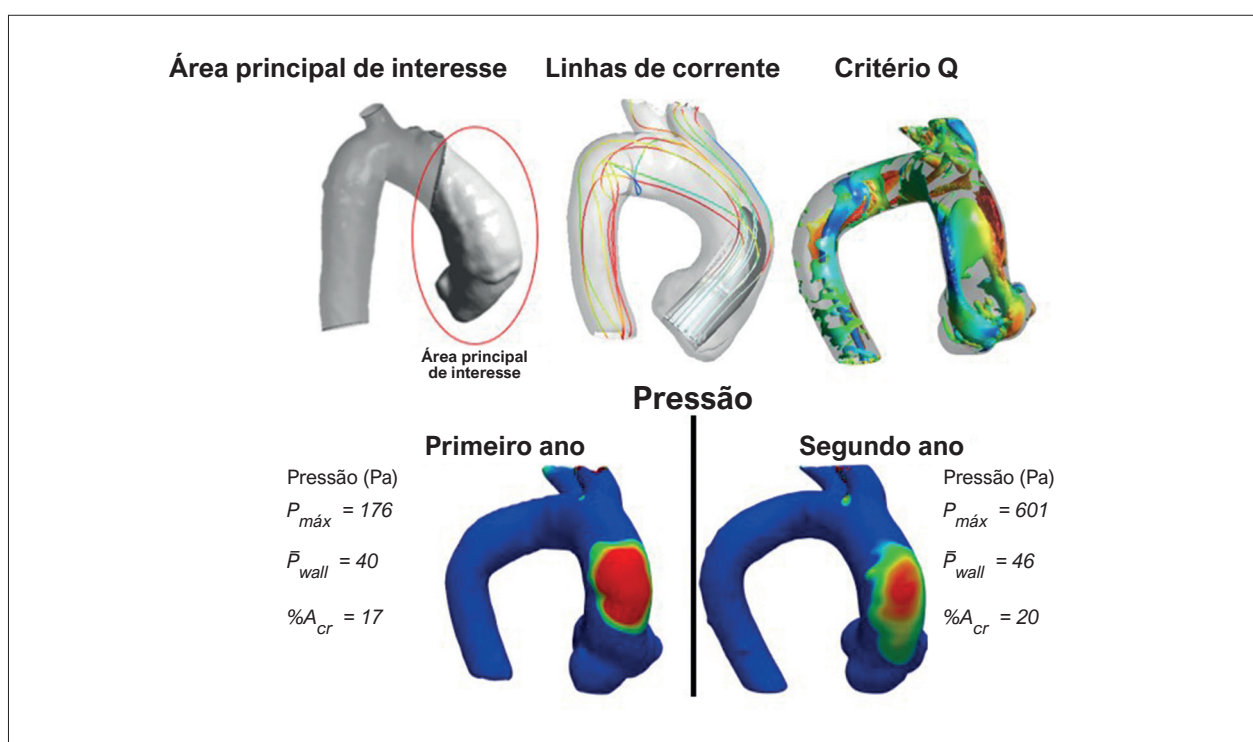


Figura 1 – Área principal de interesse da aorta ascendente, com principais variáveis de fluxo.

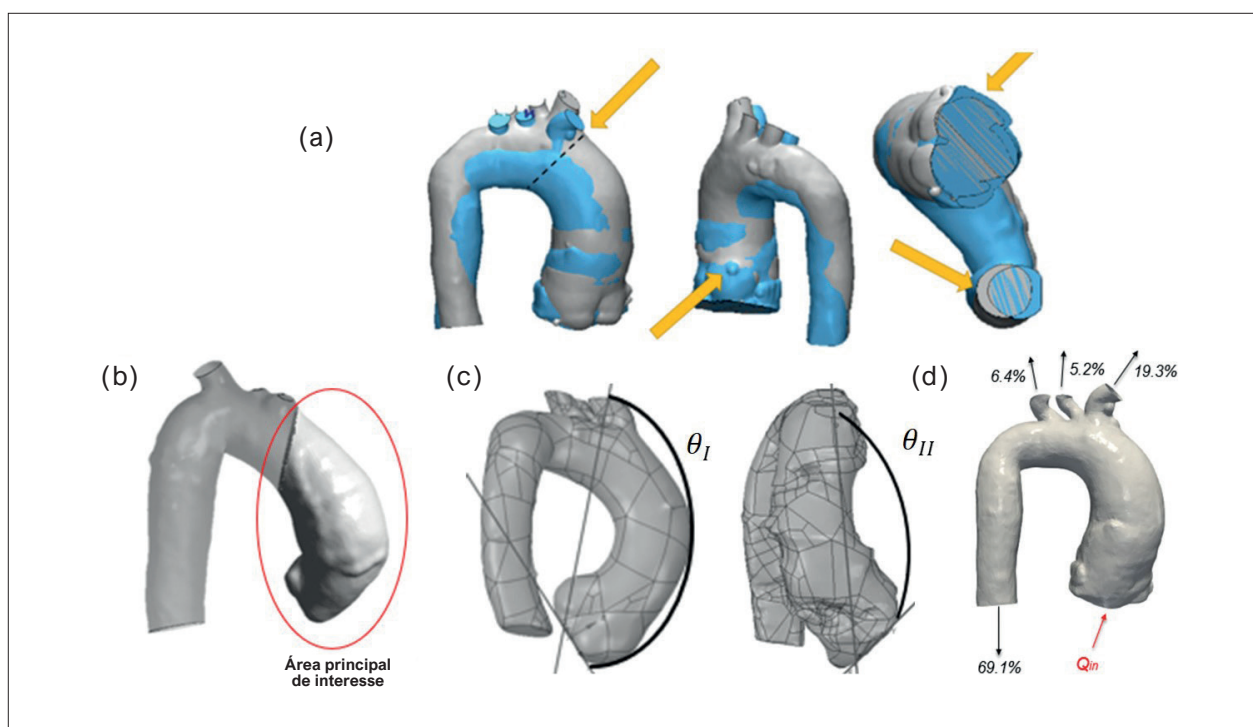


Figura 2 – (a) Critérios de comparação entre aortas do mesmo paciente em diferentes anos. A seta amarela indica superposição dos troncos braquiocelíacos, com a linha pontilhada indicando seu início, e sobreposição das artérias coronárias direitas das aortas, sendo cortadas as valvas aórticas e as porções descendentes das aortas; (b) Área principal de interesse das aortas; (c) θ_I e θ_{II} ; (d) Condições de entrada e saída.

as seções de entrada e saída do fluxo sanguíneo. A Figura 2b mostra a principal área de interesse do estudo, a aorta ascendente. O plano de entrada do fluxo na aorta foi posicionado no centroide do anel aórtico, de modo que o eixo x cruzasse o centroide do tronco coronariano esquerdo, apontando para a parede anterior da aorta, e o eixo y apontasse para a artéria coronária direita.

Uma vez que o campo de escoamento depende diretamente da anatomia aórtica, dois ângulos (θ_I e θ_{II}) foram definidos entre o plano de entrada e a saída do tronco braquiocefálico, com o objetivo de relacioná-los com o padrão de fluxo que pode induzir o crescimento de um aneurisma (Figura 2c). θ_I corresponde ao ângulo formado entre a linha que conecta o centroide do tronco braquiocefálico com o centroide do tronco coronariano esquerdo e o eixo x centralizado no plano de entrada. θ_{II} corresponde ao ângulo entre a linha que conecta o centroide do tronco braquiocefálico com um ponto localizado na posição extrema do eixo x do plano de entrada e a linha que conecta esse ponto com um ponto na extremidade do eixo y do plano de entrada. A Figura 2d ilustra a entrada da valva aórtica e as quatro seções de saída.

Modelagem do escoamento

A análise da correspondência do campo de escoamento com a patologia do paciente foi realizada focando na porção ascendente da aorta, durante a sístole ventricular, quando as paredes da aorta se encontram distendidas. Durante o pico sistólico, ocorre o máximo diâmetro da aorta, que ao apresentar baixa complacência, permite considerar a parede aórtica como rígida.¹⁴ Adicionalmente, a presente análise foi realizada para a situação mais crítica durante a sístole, correspondendo à máxima vazão fisiológica, $Q_m = 25$ l/min,¹⁵ considerando regime turbulento estatisticamente permanente.¹⁶ Para modelar a turbulência, o modelo de média de Reynolds de duas equações $\kappa-\omega$ SST¹⁷ foi selecionado, baseado na recomendação de Celis et al.,¹⁸ que realizaram uma comparação numérica com os dados experimentais de Gomes et al.¹⁹ em uma anatomia aórtica similar. Os efeitos da gravidade também foram negligenciados, visto que as variações de pressão no interior da aorta são dominantes sobre efeitos gravitacionais.

Uma vez que são encontradas altas taxas de cisalhamento²⁰ em pacientes com aneurisma de aorta ascendente, o sangue foi modelado como um fluido Newtoniano (aproximação válida para taxas de deformação acima de 50 s⁻¹).²¹ Em condições normais, o sangue pode ser considerado um fluido incompressível,²² tendo a densidade sido fixada em $\rho = 1054$ kg/m³.²³ A viscosidade dinâmica foi definida como $\mu = 7,2$ cP para permitir uma comparação direta com os dados experimentais *in vitro*.^{18,19,23} Adicionalmente, foram realizados alguns testes e os resultados obtidos com viscosidades iguais a 3,5 cP e 7,2 cP forneceram resultados equivalentes, com diferenças de pressão inferiores a 0,01 mmHg na região de interesse da aorta ascendente. Esses testes corroboram os achados de Becsek et al.,²⁴ que avaliaram viscosidades iguais a 4 cP, 6 cP e 8 cP e mostraram efeito desprezível no campo de escoamento médio e efeito muito pequeno com relação a transição turbulenta.

Para todos os casos, as mesmas distribuições de vazões nas saídas (porcentagens baseadas no fluxo de entrada) foram impostas com base em valores médios do corpo humano, em acordo com Alastruey et al.,¹⁵ conforme mostrado na Figura 2d: aorta descendente, 69,1%; tronco braquiocefálico, 19,3%; artéria carótida esquerda, 5,2%; e artéria subclávia esquerda, 6,4%.

Simulação numérica

A presente análise foi realizada utilizando-se o programa ANSYS Fluent v18.1, que resolve as equações de conservação discretizadas com base no método de volumes finitos.²⁵ As simulações foram pós-processadas com a ferramenta ANSYS CFD-Post tool²⁶ e com o programa de código aberto Paraview.²⁷

As equações discretizadas foram obtidas com o esquema "power-law",²⁵ o acoplamento pressão-velocidade foi tratado pelo algoritmo SIMPLE²⁵ e o erro residual máximo de convergência foi definido em 10^{-6} para todas as equações.

Para todos os casos estudados, empregaram-se 400.000 nós, os quais foram definidos após a realização de um teste de independência da solução na malha. Garantiram-se variações inferiores a 0,3% na queda de pressão na área principal de interesse (aorta ascendente), ao dobrar a malha.

Análise estatística

A forma anatômica da aorta de cada paciente pode ser inferida pelos ângulos de referência θ_I e θ_{II} (Figura 2c), que foram medidos de forma independente por dois observadores. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão. Variáveis contínuas sem distribuição normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. A reprodutibilidade inter-observador foi calculada pelo coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para as medidas de θ_I e θ_{II} . O seguinte critério de confiabilidade²⁸ foi aplicado: pobre (CCI $\leq 0,50$); moderada ($0,50 < \text{CCI} \leq 0,75$); bom ($0,75 < \text{CCI} \leq 0,90$); excelente (CCI $> 0,90$).

O teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov foi usado para examinar se as variáveis apresentavam distribuição normal. Devido à distribuição não normal, o teste não paramétrico Wilcoxon *signed-rank*, foi aplicado para comparações de dados pareados (amostras dependentes) entre as medições de θ_I e θ_{II} . A significância estatística foi estabelecida em 5%. Todas as análises estatísticas foram conduzidas utilizando-se o software da IBM® SPSS Statistics® versão 26.²⁹

Resultados

Formato aórtico e ângulos

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o volume da região de interesse.³⁰ Considerou-se que o aneurisma cresceu, quando se observou um aumento de 10% ou mais no volume da região de interesse, ao comparar as duas ATC de cada paciente. A Tabela 1 apresenta o percentual da diferença de volume e o intervalo de tempo entre as tomografias de cada paciente. Não houve diferenças estatísticas entre as medidas dos dois observadores independentes. O CCI resultante foi de 0,99, considerado excelente.

Tabela 1 – Classificação do paciente de acordo com o crescimento do aneurisma

	Paciente	Varição do volume (%)	Intervalo entre exames (anos)	Sexo	Idade (anos)	Ano	θ_I (°)	θ_{II} (°)
Aneurisma com crescimento	1	18,0	2	M	77	1	138,80	63,56
						2	144,85	56,61
	2	10,0	1	F	60	1	116,64	51,34
						2	94,74	42,69
	3	15,6	2	M	70	1	116,51	42,61
						2	126,91	46,07
	4	10,5	3	M	63	1	124,14	51,71
						2	128,03	51,59
Aneurisma sem crescimento	5	12,5	2	M	58	1	135,79	51,30
						2	134,74	67,86
	6	0,50	1	F	63	1	94,90	78,84
						2	88,33	91,39
	7	-4,50	2	F	52	1	77,19	70,86
						2	94,20	71,99
	8	-0,13	2	M	74	1	119,22	64,07
						2	121,53	56,89
	9	-0,20	3	M	69	1	136,41	66,14
						2	137,09	58,99

M: masculino; F: feminino.

Conforme mostrado na Tabela 1, a variação de volume dos pacientes 6, 8 e 9 é desprezível. Baseado na diferença entre a medida do volume aórtico, pacientes com variação de volume igual ou superior a 10% (pacientes 1 a 5) foram considerados como tendo aumento do aneurisma e, abaixo desse valor limiar (pacientes 6 a 9), o aneurisma foi considerado como não apresentando crescimento. A mediana da variação de volume e o intervalo interquartil em pacientes com crescimento do aneurisma foi de 12,5 [10,25 – 16,8]%, naqueles sem crescimento do aneurisma foi de (-0,16) [(-2,35) – (0,18)]% e na população total foi de 10 [(-0,16) – (14,05)]%.

As medidas correspondentes ao primeiro e ao segundo ano estão listadas na Tabela 1, para todos os pacientes, onde se pode observar que aqueles identificados com crescimento de aneurisma apresentaram grande θ_I ($\theta_I \geq 94^\circ$) e pequeno θ_{II} ($51^\circ \leq \theta_{II} \leq 68^\circ$). Entretanto, ao examinar os ângulos correspondentes aos pacientes sem crescimento do aneurisma, não se observou uma tendência nítida. Existem pacientes com grandes e pequenos θ_I e θ_{II} . Os pacientes 6 e 7 apresentaram claramente uma faixa diferente de ângulos, contudo, o mesmo não é verdade para os pacientes 8 e 9. A medição de θ_I em pacientes com crescimento de aneurisma foi de 127,47 [116,64 – 135,79]°, naqueles sem crescimento do aneurisma foi de 119,22 [91,26 – 128,97]° e na população total foi de 121,53 [94,9 – 135,79]°. As medições de θ_{II} em pacientes com crescimento de aneurisma foi de 51,46 [46,07 – 56,61]°, naqueles sem crescimento de aneurisma foi de 68,5 [61,53 – 75,41]° e da população total foi 57,94 [51,34 – 67,86]°.

Padrões do fluxo sanguíneo

Para visualizar o campo de escoamento no interior da aorta, empregando-se vistas frontal e lateral da aorta, traçou-se uma iso-superfície cinza correspondente a velocidade axial (w) igual a 50% da velocidade axial de entrada (w_{in}) (Figuras 3 e 4 correspondem a pacientes com e sem crescimento de aneurisma, respectivamente). Essa variável permite a identificação do formato do jato de entrada. Linhas de corrente também estão incluídas nas figuras para auxiliar na identificação de recirculações. Para avaliar o nível de turbulência, essas linhas foram coloridas de acordo com a energia cinética turbulenta, κ . Analisando a Figura 3, para todos os cinco pacientes com crescimento de aneurisma, o jato de entrada é direcionado para a parede aórtica anterior. Além disso, podem ser observadas grandes regiões rotacionais, exceto para o paciente 4, que, como será mostrado mais adiante, apresentou aumento substancial do nível de pressão no endotélio vascular. Esses resultados corroboram as observações feitas por Gülan et al.¹⁰ que sugeriram que a presença de regiões rotacionais possa estar associada ao crescimento do aneurisma. Nos pacientes 6 e 7, cujo aneurisma não cresceu (Figura 4), as linhas de corrente resultantes se estendem pela aorta, visto que o jato não incide diretamente na parede, pois θ_I (Tabela 1) é menor. Embora jatos de entrada mais longos também possam ser observados para os pacientes 8 e 9 quando comparados com os pacientes 1 a 5, o jato de entrada também colide sobre a parede anterior, devido ao seu grande θ_I , mas nenhuma região de recirculação é observada, ou seja, as linhas de corrente seguem um caminho

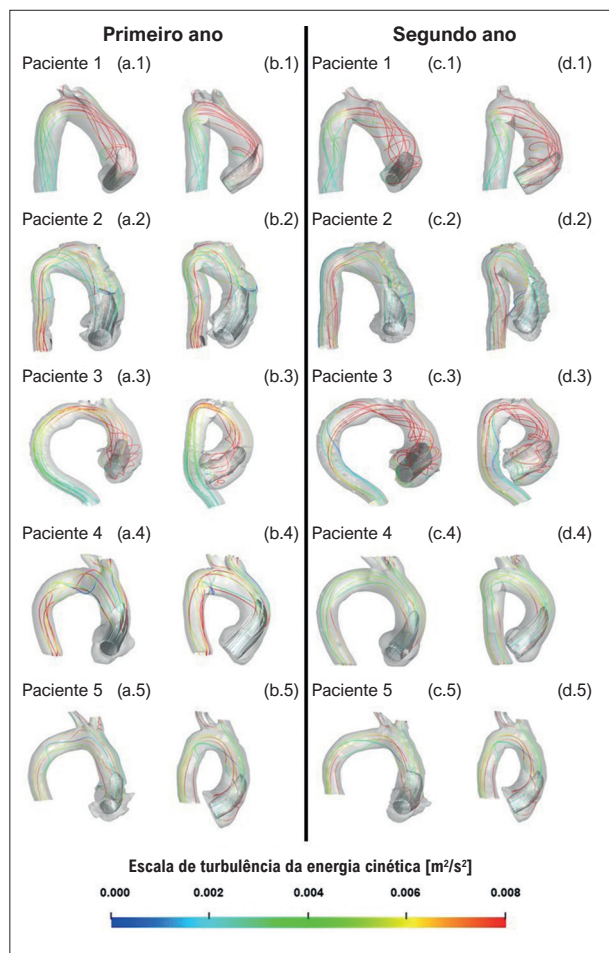


Figura 3 – Iso-superfície de velocidade axial ($w/w_{in} = 0,5$) e linhas de corrente coloridas de acordo com a escala da energia cinética turbulenta. Pacientes com crescimento do aneurisma: vista frontal (a) e vista lateral (b) do primeiro ano; vista frontal (c) e vista lateral (d) do segundo ano.

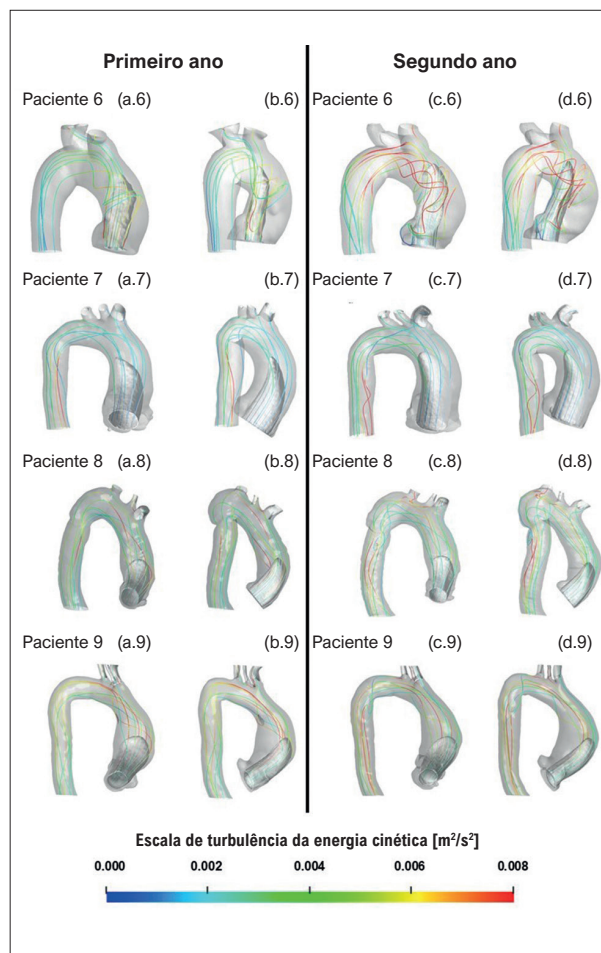


Figura 4 – Iso-superfície de velocidade axial ($w/w_{in} = 0,5$) e linhas de corrente coloridas de acordo com a escala da energia cinética turbulenta. Pacientes sem crescimento do aneurisma: vista frontal (a) e vista lateral (b) do primeiro ano; vista frontal (c) e vista lateral (d) do segundo ano.

suave ao longo da anatomia aórtica. Vale salientar que o campo de escoamento do paciente 6, cujo aneurisma não cresceu, mostra regiões de recirculação, mas essas são localizadas numa região acima da aorta ascendente. Em relação ao nível de turbulência, não foram observadas diferenças significativas para ambos os grupos. Para todos os casos, foi imposto 5% de intensidade turbulenta na entrada da valva aórtica e, para ambos os grupos, obteve-se uma intensidade média de turbulência entre 1% e 2%.

Segundo Weigang et al.,³¹ alguns casos com crescimento aneurismático apresentam a formação de grandes regiões rotacionais, com um anel de vórtice circundando um jato central com dois grandes vórtices. Assim, para identificar estruturas coerentes no escoamento, foi empregado o critério Q ,³² definido como

$$Q = (\Omega_{ij}\Omega_{ij} - S_{ij}S_{ij}); S_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right); \Omega_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} - \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (1)$$

onde um Q positivo significa que a magnitude do tensor vorticidade Ω é dominante em relação a taxa de deformação S . Além disso, Q é relacionado a regiões de baixa pressão, que também podem estar associadas à presença de estruturas coerentes. Adicionalmente, foi calculada a helicidade normalizada³³

$$H = \xi_i u_i / [\sqrt{\xi_k \xi_k} \sqrt{u_\ell u_\ell}]; \xi_i = \epsilon_{ijk} \partial u_j / \partial x_i \quad (2)$$

onde ξ_i é a vorticidade e ϵ_{ijk} , o operador Levi-Civita. A helicidade avalia a tendência do escoamento em formar vórtices coerentes, representando a quantidade de ligação das linhas de vórtices do fluxo.³⁴ De acordo com Garcia et al.,³⁵ o fluxo helicoidal pode promover dilatação aórtica, portanto, a helicidade normalizada pode auxiliar na caracterização de doenças valvares e cardiopatias. Ademais, quando as direções da vorticidade e do vetor velocidade são coincidentes, a helicidade normalizada é $H = 1$, quando são opostas, $H = -1$ e para vetores ortogonais $H = 0$. Assim, a helicidade é uma indicação quantitativa do fluxo helicoidal em torno da

direção do fluxo principal na região aórtica.³⁵ Os valores de helicidade de 1 ou -1 representam o núcleo do vórtice, que é caracterizado por forte enrolamento do vórtice. Gallo et al.³⁶ indicam que um valor de helicidade normalizado absoluto superior a 0,6 representa a possibilidade de um remodelamento vascular, mas Garcia et al.³⁵ indicam um limiar ligeiramente maior, 0,8.

Uma iso-superfície Q para cada paciente, normalizada pela velocidade de entrada e diâmetro efetivo, é traçada nas Figuras 5 e 6, correspondendo aos dois grupos, respectivamente. Cada iso-superfície Q foi colorida com a helicidade normalizada H , com a escala apresentada na parte inferior das figuras.

Analisando a Figura 5 para o paciente 1, que apresenta a maior dilatação aórtica, pode-se observar uma grande estrutura de vórtice com formato semelhante a um vórtice *hairpin* (i.e., em forma de grampo de cabelo) atingindo a parede distal, em ambos os anos. A curvatura angular do paciente 1 pode ter causado a formação do vórtice descolado. O paciente 2 (menor dilatação do grupo) apresentou um

vórtice toroidal próximo à raiz da aorta, com um vórtice longitudinal ao longo da parede distal. O mesmo fenômeno foi observado para os pacientes 3 e 5. Examinando a iso-superfície Q para o paciente 4, pode-se observar uma estrutura semelhante a um vórtice *hairpin*, como visto para o paciente 1. Nesses pacientes, nota-se que o fluxo permaneceu próximo à parede aórtica durante o período sistólico.

Para todos os pacientes cujo aneurisma não cresceu (Figura 6), estruturas semelhantes podem ser vistas em ambos os anos, ou seja, estruturas coerentes em formato toroidal estão presentes ao redor do jato de entrada, descolado da parede aórtica. Observe que o paciente 9 (grande θ_1) apresenta uma estrutura toroidal próxima à raiz da aorta e uma estrutura grande e compacta aproximando-se da parede distal, que aumentou em tamanho no segundo ano.

Examinando a helicidade normalizada nas Figuras 5 e 6, é possível observar, para todos os casos, regiões com valores absolutos acima de 0,6 (ou mesmo 0,8) e isso é consequência do fato de todas as aortas avaliadas apresentarem regiões

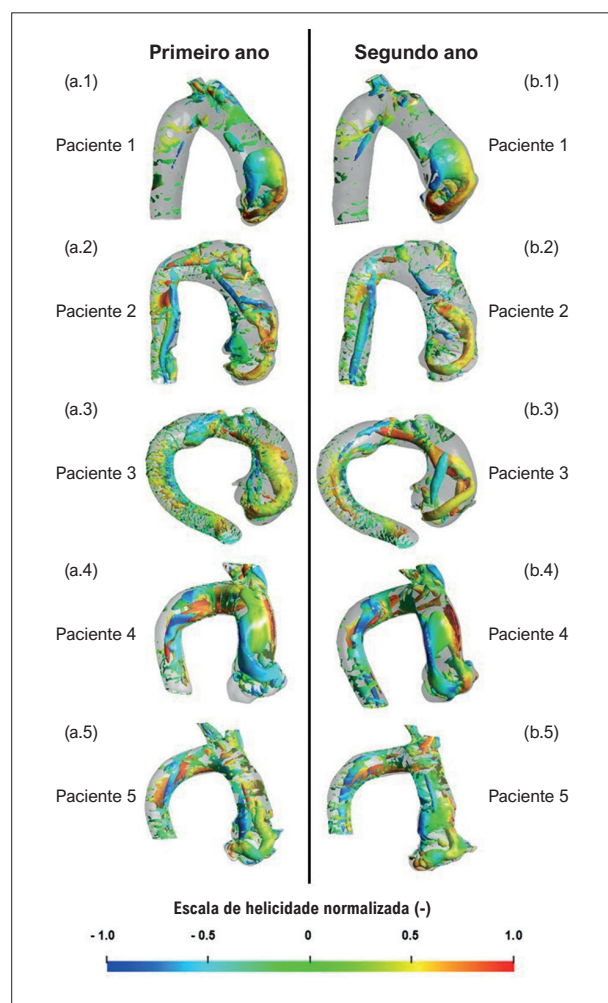


Figura 5 – Iso-superfície Q , colorida de acordo com a escala de helicidade normalizada. Pacientes com crescimento de aneurisma: (a) primeiro ano; (b) segundo ano.

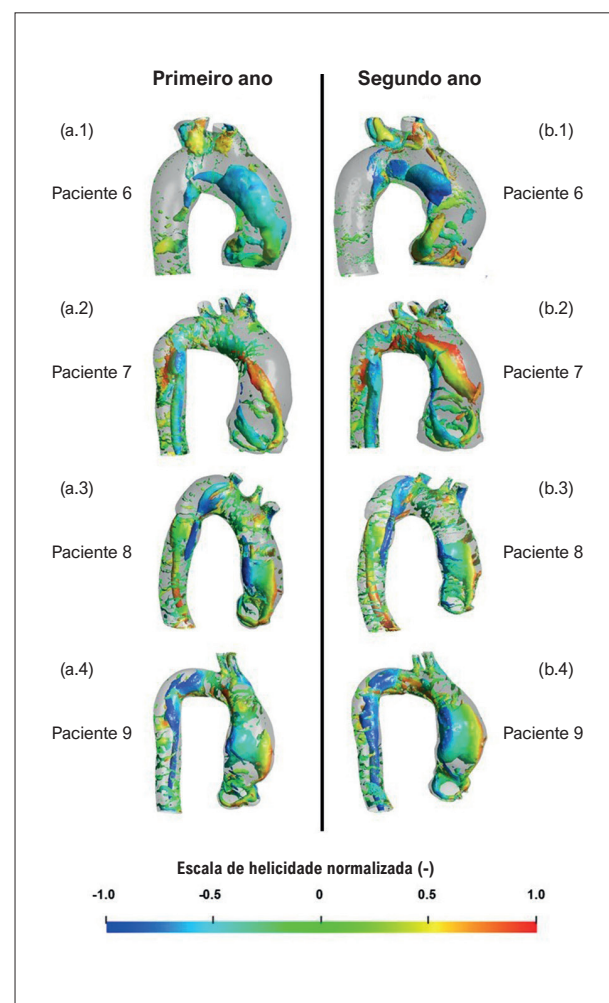


Figura 6 – Iso-superfície Q , colorida de acordo com a escala de helicidade normalizada. Pacientes sem crescimento de aneurisma: (a) primeiro ano; (b) segundo ano.

de remodelamento vascular. Porém, um exame mais atento desses resultados mostra estruturas complexas para o grupo com crescimento do aneurisma, com vórtices contra-rotativos indicados pelo sinal oposto da helicidade. Para os pacientes que não apresentaram crescimento do aneurisma, a helicidade tem predominantemente um sinal, indicando apenas um sentido de rotação.

Comparando as estruturas coerentes e helicoidais de ambos os grupos, não há uma diferença clara entre eles, embora seja possível observar estruturas mais complexas no escoamento do grupo em que o aneurisma cresceu. Para esse grupo, as estruturas verticais são alongadas, terminando por formar um laço, com forte vórtice contra-rotativo, enquanto para o segundo grupo, o vórtice toroidal permanece próximo à raiz aórtica, girando predominantemente em uma direção. O vórtice mais intenso pode levar a diferentes níveis de estresse mecânico no endotélio aórtico.

As Figuras 7 e 8 ilustram, para ambos os anos, a distribuição de pressão na parede aórtica para os pacientes do grupo de aneurismas que cresceram e do grupo de aneurismas que não cresceram, respectivamente. Nessas figuras, apenas pressões acima de 100 Pa em relação à pressão de entrada são apresentadas, para ilustrar a região crítica na parede aórtica, ou seja, a região com altas pressões. Nessas figuras, também estão incluídas a pressão máxima e média da parede aórtica (i.e., P_{max} e $\bar{P}_{wall}$), bem como a porcentagem da área da parede aórtica ascendente com alta pressão ($\%A_{cp}$). Analisando essas figuras, pode-se associar ao jato de entrada, mostrado nas Figuras 3 e 4, com sua posição de impacto na aorta, correspondendo à região do pico de pressão na parede aórtica anterior. Pode-se observar também, sua amplificação no segundo ano em 4 dos 5 pacientes no grupo de aneurisma com crescimento. Curiosamente, o paciente 4 apresenta o maior aumento na pressão máxima entre o primeiro e o segundo ano, atingindo valores acima de 600 Pa, porém com redução no tamanho da área de alta pressão, indicando concentração de alta pressão na região de impacto do jato.

Notavelmente, há uma tendência para áreas maiores de pressões aumentadas no grupo de aneurisma com crescimento, com pressões máximas elevadas acima de 200 Pa, em comparação com o grupo de aneurisma sem crescimento, que demonstrou pressões máximas mais baixas (abaixo de 200 Pa) (com exceção do paciente 9 no grupo do aneurisma sem crescimento, que apresentou redução significativa da pressão média, o que pode explicar porque o aneurisma não cresceu). Além disso, houve um aumento na pressão média da parede para o grupo de aneurisma em crescimento e uma redução para o outro grupo, exceto para o paciente 7, cuja pressão máxima é bastante baixa, o que também poderia explicar porque seu aneurisma não cresceu.

Perfil clínico

O perfil clínico da população estudada é mostrado na Tabela 2. Dados clínicos de dois pacientes não se encontravam disponíveis, sendo excluídos da tabela. Nesses dois casos, paciente do sexo feminino de 60 anos de idade e outro do sexo masculino de 70 anos, o aneurisma cresceu. Todos os sete pacientes eram hipertensos. A maioria tinha dislipidemia,

tabagismo atual ou passado, fração de ejeção ventricular esquerda preservada e níveis controlados de pressão arterial.

Discussão

A simulação computacional hemodinâmica tem se mostrado uma promissora área da pesquisa científica translacional¹⁵ com possível aumento de aplicações clínicas em um futuro próximo. No presente estudo, pacientes foram classificados como portadores de AAAs com crescimento e sem crescimento de acordo com o volume da região de interesse. Raghavan et al.³⁰ demonstraram uma melhor correlação da possível ruptura do aneurisma com o volume da aorta ascendente e alto estresse na parede, do que apenas com o diâmetro da aorta ascendente.

Como mostra a Tabela 1, todos os pacientes identificados como tendo crescimento do aneurisma apresentaram grandes θ_I e pequenos θ_{II} (Figura 2c). Por outro lado, entre aqueles sem crescimento de aneurisma (Tabela 1), nenhuma tendência foi notada. Pode-se sugerir uma correlação do crescimento do aneurisma com o ângulo entre a entrada da geometria aórtica e o tronco braquiocéfálico, uma vez observado que pacientes com angulações maiores que 94° apresentaram crescimento do aneurisma ao longo dos anos. Devido à forma da aorta, o jato de entrada colide fortemente com a parede anterior, elevando os níveis de pressão e tensão cisalhante, induzindo à formação de estruturas semelhantes a *hairpin* e com forte recirculação. Esses fenômenos foram observados no grupo que apresentou crescimento do aneurisma da aorta, o que poderia, por conseguinte, contribuir com o processo de remodelamento aórtico.

θ_I e θ_{II} (Figura 2c), listados na Tabela 1, correspondentes a cada grupo, foram mensurados independentemente por dois observadores, consoante com o descrito na seção “Métodos”. Baseado em um método de mensuração manual de ângulos, o CCI entre os dois observadores independentes foi 0,99, o que foi considerado excelente,²⁸ demonstrando alta reprodutibilidade do método. Nenhuma diferença estatística foi encontrada em ambos os ângulos na relação dos grupos com e sem crescimento do aneurisma, e uma amostra de nove indivíduos não permitiu maiores inferências estatísticas. No entanto, a alta taxa de concordância entre os observadores pode permitir, com um maior número de pacientes analisados, encontrar associações estatísticas significativas em um futuro próximo. Como um estudo sem precedentes, a presente pesquisa pode ser considerada uma prova de conceito em termos de pesquisa numérica e um estudo de tecnologia translacional disruptiva.

Comparando o campo de escoamento dentro da aorta dos nove pacientes, com um intervalo de tempo de pelo menos um ano, diferentes estruturas coerentes foram observadas. Estruturas toroidais com baixas velocidades descoladas da parede da aorta distal foram identificadas entre os pacientes que não apresentaram crescimento do aneurisma. Entre aqueles com crescimento do aneurisma, dois tipos foram notados: estruturas como *hairpin* e estruturas toroidais com altas velocidades.

Uma vez que a distribuição da helicidade indica duas direções de rotação nos pacientes cujos aneurismas

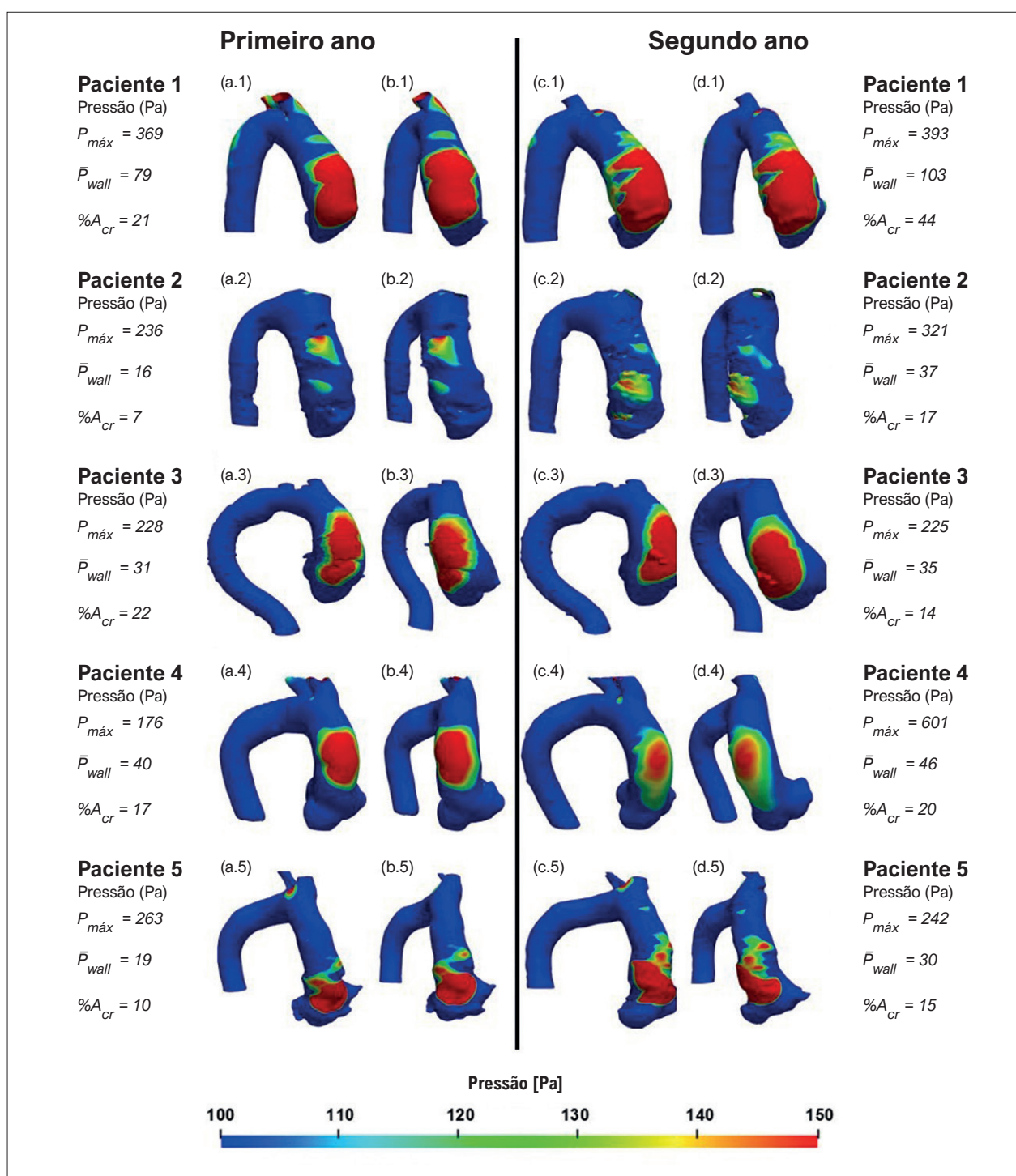


Figura 7 – Pressão na parede. Pacientes com crescimento de aneurisma: vista frontal (a) e vista lateral (b) do primeiro ano; vista frontal (c) e vista lateral (d) do segundo ano. Pressão máxima ($P_{máx}$) e pressão média ($\bar{P}_{wall}$) na região ascendente da aorta, percentual de área da aorta ascendente com pressão acima de 100 Pa ($\%A_{cr}$).

cresceram, é possível inferir que nesses casos o escoamento é provavelmente mais perturbado. Outra possibilidade é que o fluxo dentro de um aneurisma aórtico contenha regiões de forte recirculação, que são responsáveis pela formação

de estruturas coerentes presentes ao longo da aorta. Michel et al.³⁷ discutiram que alterações nos padrões de fluxo sanguíneo podem induzir o desenvolvimento aneurismático na curvatura externa da aorta ascendente, devido à alta

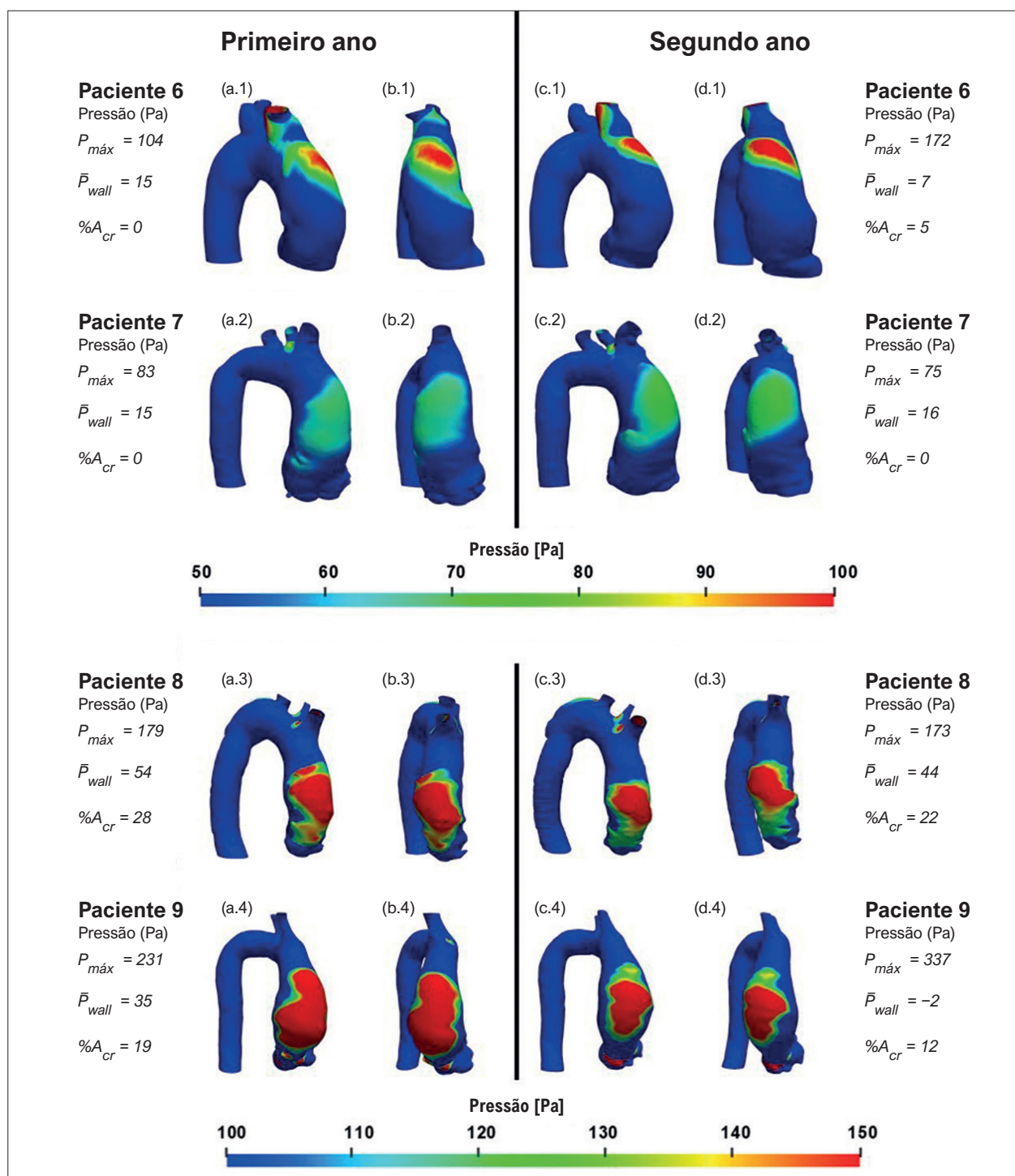


Figura 8 – Pressão na parede. Pacientes com crescimento de aneurisma: vista frontal (a) e vista lateral (b) do primeiro ano; vista frontal (c) e vista lateral (d) do segundo ano. Pressão máxima ($P_{m\acute{a}x}$) e pressão média ($\bar{P}_{wall}$) na região ascendente da aorta, ($\%A_{cr}$) percentual de área da aorta ascendente com pressão acima de 100 Pa.

tensão cisalhante na parede transversal e impedância mecânica no lado convexo.

Biasetti et al.³⁸ correlacionaram a presença de vórtices com alta tensão cisalhante em pacientes com aneurismas de aorta

abdominal. No presente estudo, estruturas coerentes verticais também podem ser vistas próximo à parede distal da aorta, evoluindo, em alguns casos, para estruturas semelhantes a *hairpin*. Essas diferenças na estrutura do fluxo de pacientes

Tabela 2 – Perfil clínico da população

	População* (n=7)	Aneurisma cresceu (n=3)	Aneurisma não cresceu (n=4)
Idade (anos $\pm$ DP)	65,1 $\pm$ 8,1	66 $\pm$ 8	64,5 $\pm$ 8,2
Sexo, masculino (n, %)	5 (71,4)	3 (42,9)	2 (28,6)
Hipertensão (n, %)	7 (100)	3 (42,9)	4 (57,1)
Diabetes (n, %)	3 (42,9)	1 (14,3)	2 (28,6)
Dislipidemia (n, %)	5 (71,4)	2 (28,6)	3 (42,9)
Doença renal crônica (n, %)	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (14,3)
Fibrilação atrial (n, %)	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (14,3)
Doença neurológica (n, %)	1 (14,3)	0 (0)	1 (14,3)
Tabagismo atual ou passado (n, %)	4 (57,1)	2 (28,6)	2 (28,6)
Doença aterosclerótica obstrutiva coronariana (n, %)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0)
Doença cerebrovascular (n, %)	1 (14,3)	0 (0)	1 (14,3)
Classe funcional I e II NYHA (n, %)	6 (85,7)	3 (42,9)	3 (42,9)
Angina (n, %)	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (14,3)
Síncope ou lipotímia (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Índice de massa corporal (kg/m ² $\pm$ DP)	29,5 $\pm$ 2	28,3 $\pm$ 2,1	30,3 $\pm$ 1,8
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Teicholz % $\pm$ DP)	62,1 $\pm$ 8,7	56,6 $\pm$ 9,8	66,2 $\pm$ 4,7
Pressão arterial sistólica $\leq$ 130 mmHg (n, %)	5 (71,4)	2 (28,6)	3 (42,9)
Pressão arterial diastólica $\leq$ 85 mmHg (n, %)	6 (85,7)	3 (42,9)	3 (42,9)
Frequência cardíaca $<$ 70 bpm (n, %)	5 (71,4)	2 (28,6)	3 (42,9)

Perfil clínico de 7 pacientes da população* (dados clínicos de 2 pacientes não estavam disponíveis); DP: desvio padrão; NYHA: classe funcional I e II de New York Heart Association significa sem limitações ou com sintomas leves e poucas limitações nas atividades cotidianas; bpm: batimentos por minuto.

nos dois diferentes grupos (com e sem crescimento do aneurisma) podem indicar a possibilidade de um processo de remodelamento do aneurisma da aorta.

Uma hipótese para explicar esses achados é a transferência de estresse à adventícia por perda de deposição de elastina e colágeno, promovendo contínua adaptação por causa da distribuição da tensão e, conseqüentemente, mudanças na forma do AAAs.³⁹

Existem algumas limitações a esta pesquisa. Primeiramente, neste estudo, a varredura por ATC foi realizada por diferentes equipes médicas. Como resultado, a qualidade dos exames não

foi a mesma, o que pode ter afetado a acurácia da comparação das imagens e a definição da forma da aorta. Em segundo lugar, a pequena população deste estudo limita qualquer correlação entre padrões clínicos e crescimento do AAAs. Em terceiro lugar, dados clínicos de dois pacientes não estavam disponíveis, assim, eles não foram incluídos na Tabela 2. Além disso, a presente análise foi realizada considerando-se a situação mais crítica durante a sístole, correspondendo à vazão máxima em um ciclo cardíaco, permitindo considerar a aorta como estrutura rígida e estática no momento do pico sistólico.

Claramente, há muitos fatores que precisam ser considerados e que interferem no prognóstico dos pacientes

em relação ao crescimento do aneurisma da aorta, como sua idade, comorbidades e uso de medicamentos. O ângulo entre a entrada da aorta e o tronco braquiocéfálico pode ser uma importante variável a ser considerada, assim como a estrutura do escoamento e a distribuição da pressão na parede anterior da aorta, que pode ser numericamente determinada.

A partir da distribuição de pressão na parede da aorta, é possível observar que a pressão média aumentou mais de 13% para todos os pacientes que tiveram crescimento do aneurisma, enquanto, para aqueles sem crescimento patológico, a pressão média decresceu mais de 18% para todos os pacientes, com exceção de um. Esse resultado indica que essa variável pode influenciar no crescimento do AAAs.

Estudos futuros com maior número de pacientes e maior tempo de acompanhamento são necessários para definir a relação entre padrão de fluxo sanguíneo e processo de remodelamento aórtico. A simulação numérica é uma ferramenta não invasiva que pode ser utilizada juntamente com a varredura de ATC para estimar a tendência de crescimento do AAAs. A identificação de diferentes perfis de risco entre pacientes com AAAs pode abrir caminho para avaliação médica diferenciada para esses pacientes. Todo o exposto pode levar a um avanço na medicina personalizada e ajudar a decifrar a fisiopatologia dessa grave doença.

Considerando que algumas características do escoamento podem estar associadas ao crescimento do aneurisma, o estudo de padrões de fluxo na aorta ascendente pode ajudar a prever o processo de remodelamento de AAAs.

Conclusões

Este estudo piloto mostrou que a CFD aplicada em ATC pode, em um futuro próximo, ser uma ferramenta para ajudar a identificar padrões de comportamento do escoamento associados com o processo de remodelamento de AAAs. Vórtices foram formados na região posterior do jato incidente na parede aórtica, gerando estruturas complexas no grupo com crescimento do AAAs. Como consequência, houve um aumento da pressão média na parede anterior da

aorta no grupo que apresentou crescimento do aneurisma, enquanto, para os casos sem crescimento do aneurisma, essa variável decresceu.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado pelo Laboratório de Engenharia Cardiovascular da PUC-Rio. Os autores gostariam de agradecer a Gustavo M. Geraldo e Gabriel C. Camargo por suas contribuições a esta pesquisa. Os membros da PUC-Rio também reconhecem o contínuo apoio das agências governamentais brasileiras CAPES e CNPq.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida GC, Gomes BAA, Azevedo FS, Ibanez I, Teixeira PS, Oliveira GMM, Nieckele AO; Obtenção de dados: Almeida GC, Kalaoun K, Ibanez I, Gottlieb I, Melo MM, Nieckele AO; Análise e interpretação dos dados: Almeida GC, Gomes BAA, Azevedo FS, Kalaoun K, Ibanez I, Teixeira PS, Oliveira GMM, Nieckele AO; Análise estatística: Gomes BAA, Azevedo FS, Oliveira GMM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Gabriela de Castro Almeida pelo Programa de Pós-graduação em Engenharia Mecânica da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Referências

1. Standring S. Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. Amsterdã: Elsevier; 2015.
2. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural History of Thoracic Aortic Aneurysms. *J Vasc Surg.* 2012;56(2):565-71. doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.053.
3. Elefteriades JA. Natural History of Thoracic Aortic Aneurysms: Indications for Surgery, and Surgical Versus Nonsurgical Risks. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):1877-80. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04147-4.
4. Hope TA, Markl M, Wigström L, Alley MT, Miller DC, Herfkens RJ. Comparison of Flow Patterns in Ascending Aortic Aneurysms and Volunteers Using Four-Dimensional Magnetic Resonance Velocity Mapping. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26(6):1471-9. doi: 10.1002/jmri.21082.
5. Bäck M, Gasser TC, Michel JB, Caligiuri G. Biomechanical Factors in the Biology of Aortic Wall and Aortic Valve Diseases. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):232-41. doi: 10.1093/cvr/cvt040.
6. Sun Z, Chaichana T. A Systematic Review of Computational Fluid Dynamics in Type B Aortic Dissection. *Int J Cardiol.* 2016;210:28-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.099.
7. Morris PD, Narracott A, von Tengg-Kobligh H, Soto DAS, Hsiao S, Lungu A, et al. Computational Fluid Dynamics Modelling in Cardiovascular Medicine. *Heart.* 2016;102(1):18-28. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308044.
8. Peng L, Qiu Y, Yang Z, Yuan D, Dai C, Li D, et al. Patient-Specific Computational Hemodynamic Analysis for Interrupted Aortic Arch in an Adult: Implications for Aortic Dissection Initiation. *Sci Rep.* 2019;9(1):8600. doi: 10.1038/s41598-019-45097-z.
9. Bürk J, Blanke P, Stankovic Z, Barker A, Russe M, Geiger J, et al. Evaluation of 3D Blood Flow Patterns and Wall Shear Stress in the Normal and Dilated Thoracic Aorta Using Flow-Sensitive 4D CMR. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):84. doi: 10.1186/1532-429X-14-84.
10. Gülan U, Calen C, Duru F, Holzner M. Blood Flow Patterns and Pressure Loss in the Ascending Aorta: A Comparative Study on Physiological and

- Aneurysmal Conditions. *J Biomech.* 2018;76:152-9. doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.05.033.
11. Adrian RJ. Hairpin Vortex Organization in Wall Turbulence. *Phys. Fluids.* 2007;19(4):041301. doi: 10.1063/1.2717527
 12. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases: Document Covering Acute and Chronic Aortic Diseases of the Thoracic and Abdominal Aorta of the Adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
 13. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: An Open-Source Platform for Biological-Image Analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):676-82. doi: 10.1038/nmeth.2019.
 14. Faggiano E, Antiga L, Puppini G, Quarteroni A, Luciani GB, Vergara C. Helical Flows and Asymmetry of Blood Jet in Dilated Ascending Aorta with Normally Functioning Bicuspid Valve. *Biomech Model Mechanobiol.* 2013;12(4):801-13. doi: 10.1007/s10237-012-0444-1.
 15. Alastruey J, Xiao N, Fok H, Schaeffter T, Figueroa CA. On the Impact of Modelling Assumptions in Multi-Scale, Subject-Specific Models of Aortic Haemodynamics. *J R Soc Interface.* 2016;13(119):20160073. doi: 10.1098/rsif.2016.0073.
 16. Pope SB. *Turbulent Flows.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
 17. Menter FR. Two-Equation Eddy-Viscosity Turbulence Models for Engineering Applications. *AIAA Journal.* 1994;32(8):1598-605. doi: 10.2514/3.12149.
 18. Celis D, Gomes BAA, Ibanez I, Azevedo PN, Teixeira PS, Nieckele AO. Prediction of Stress Map in Ascending Aorta - Optimization of the Coaxial Position in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):680-7. doi: 10.36660/abc.20190385.
 19. Gomes BAA, Camargo GC, Santos JRLD, Azevedo LFA, Nieckele AO, Siqueira-Filho AG, et al. Influence of the Tilt Angle of Percutaneous Aortic Prosthesis on Velocity and Shear Stress Fields. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):231-40. doi: 10.5935/abc.20170115.
 20. Deutsch S, Tarbell JM, Manning KB, Rosenberg G, Fontaine AA. Experimental Fluid Mechanics of Pulsatile Artificial Blood Pumps. *Annu Rev Fluid Mech.* 2006;38(1):65-86. doi: 10.1146/annurev.fluid.38.050304.092022
 21. Stuart J, Kenny MW. Blood Rheology. *J Clin Pathol.* 1980;33(5):417-29. doi: 10.1136/jcp.33.5.417.
 22. Garbey M, Pacull F. A Versatile Incompressible Navier-Stokes Solver for Blood Flow Application. *Int. J. Numer. Methods Fluids.* 2007;54(5):473-96. <https://doi.org/10.1002/fld.1405>.
 23. Fernandes LS, Bessa GM, Gomes BAA, Azevedo LFA. Stereoscopic PIV Study of the Influence of Aortic Valve Tilt Angle on the Flow Pattern in the Ascending Aorta Region. In: 13th International Symposium on Particle Image Velocimetry, 2019. Munich: ISPIV; 2019.
 24. Becsek B, Pietrasanta L, Obrist D. Turbulent Systolic Flow Downstream of a Bioprosthetic Aortic Valve: Velocity Spectra, Wall Shear Stresses, and Turbulent Dissipation Rates. *Front Physiol.* 2020;11:577188. doi: 10.3389/fphys.2020.577188.
 25. Patankar, S. *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow.* Boca Raton: CRC Press; 1980.
 26. ANSYS Inc. *ANSYS CFD-Post Version 18.* Canonsburg: ANSYS Inc.; 2018.
 27. Ahrens J, Geveci B, Law C. *Paraview: An End-User Tool for Large Data Visualization.* Amsterdã: Elsevier; 2005.
 28. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155-63. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
 29. IBM Corp. Released. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0.* Armonk: IBM Corp; 2011.
 30. Raghavan ML, Vorp DA, Federle MP, Makaroun MS, Webster MW. Wall Stress Distribution on Three-Dimensionally Reconstructed Models of Human Abdominal Aortic Aneurysm. *J Vasc Surg.* 2000;31(4):760-9. doi: 10.1067/mva.2000.103971.
 31. Weigang E, Kari FA, Beyersdorf F, Luehr M, Etz CD, Frydrychowicz A, et al. Flow-Sensitive Four-Dimensional Magnetic Resonance Imaging: Flow Patterns in Ascending Aortic Aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):11-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.03.047.
 32. Hunt JC, Wray AA, Moin P. Eddies, Streams, and Convergence Zones in Turbulent Flows. In: *Proceedings of the 1988 Summer Program.* Washington D.C: NASA; 1988.
 33. Levy Y, Degani D, Seginer A. Graphical Visualization of Vortical Flows by Means of Helicity. *AIAA Journal.* 1990;28(8):1347-52. doi: 10.2514/3.25224.
 34. Moffatt HK. Helicity and Singular Structures in Fluid Dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(10):3663-70. doi: 10.1073/pnas.1400277111.
 35. Garcia J, Barker AJ, Collins JD, Carr JC, Markl M. Volumetric Quantification of Absolute Local Normalized Helicity in Patients with Bicuspid Aortic Valve and Aortic Dilatation. *Magn Reson Med.* 2017;78(2):689-701. doi: 10.1002/mrm.26387.
 36. Gallo D, Steinman DA, Bijari PB, Morbiducci U. Helical Flow in Carotid Bifurcation as Surrogate Marker of Exposure to Disturbed Shear. *J Biomech.* 2012;45(14):2398-404. doi: 10.1016/j.jbiomech.2012.07.007.
 37. Michel JB, Jondeau G, Milewicz DM. From Genetics to Response to Injury: Vascular Smooth Muscle Cells in Aneurysms and Dissections of the Ascending Aorta. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):578-89. doi: 10.1093/cvr/cvy006.
 38. Biasetti J, Hussain F, Gasser TC. Blood Flow and Coherent Vortices in the Normal and Aneurysmal Aortas: A Fluid Dynamical Approach to Intraluminal Thrombus Formation. *J R Soc Interface.* 2011;8(63):1449-61. doi: 10.1098/rsif.2011.0041.
 39. Mousavi SJ, Farzaneh S, Avril S. Patient-Specific Predictions of Aneurysm Growth and Remodeling in the Ascending Thoracic Aorta Using the Homogenized Constrained Mixture Model. *Biomech Model Mechanobiol.* 2019;18(6):1895-913. doi: 10.1007/s10237-019-01184-8.



Fluidodinâmica Computacional (CFD) para Prever Alterações Patológicas na Aorta: Está Pronta para Uso Clínico?

Computational Fluid Dynamics (CFD) For Predicting Pathological Changes In The Aorta: Is It Ready For Clinical Use?

Dominik Obrist¹  e Hendrik von Tengg-Kobligh²

ARTORG Center for Biomedical Engineering Research, University of Bern,¹ Bern – Suíça

Institute for Diagnostic, Interventional and Pediatric Radiology (DIPR), University of Bern,² Bern – Suíça

Minieditorial referente ao artigo: Fluidodinâmica Computacional na Avaliação do Risco Futuro de Aneurismas de Aorta Ascendente

A modelagem computacional de problemas de fluxo complexos se beneficia de uma base já estabelecida de software de Fluidodinâmica Computacional (CFD, do inglês *Computational Fluid Dynamics*) desenvolvido nas últimas décadas. O uso inicial de CFD estava limitado à pesquisa acadêmica. Atualmente, é uma ferramenta totalmente estabelecida em muitas aplicações industriais (por exemplo, automotiva, aeroespacial), embora a CFD continue sendo uma das tarefas computacionais mais exigentes e o estudo de problemas de fluxo complexos seja frequentemente limitado pelo poder computacional disponível. O aumento exponencial contínuo na capacidade computacional e a melhora da acessibilidade à infraestrutura de computação de alto desempenho foi um facilitador para o uso cada vez maior de CFD. À luz desse sucesso, é surpreendente que a CFD dificilmente seja encontrada na prática clínica. Apesar do notável progresso na modelagem do fluxo sanguíneo complexo e na identificação de marcadores quantitativos para padrões de fluxo patológico,¹ a maior parte das aplicações biomédicas da CFD permanece ao nível de pesquisa acadêmica e casos de paciente único. O estudo de Almeida et al.,² é um dos poucos estudos sobre CFD que utiliza dados radiológicos longitudinais de coortes de pacientes. A proposta de previsão de alterações patológicas na aorta com base na CFD ilustra o potencial dessa tecnologia para se tornar uma modalidade diagnóstica estabelecida. Alguns dos desafios abordados com sucesso neste estudo são exemplos que ilustram os motivos pelos quais a CFD ainda não encontrou seu lugar na rotina clínica. Pode-se identificar quatro campos de problemas: a) A dificuldade de gerar modelos eficientes de CFD específicos para o paciente; b) A necessidade de redução da complexidade dos dados para tornar os resultados da CFD acessíveis ao médico; c) A infraestrutura inexistente de TI que integra de maneira eficiente as ferramentas de CFD aos fluxos de trabalho

de dados clínicos existentes; d) A falta de especialistas no ambiente clínico, ou seja, um engenheiro clínico que dê suporte aos médicos que cuidam dos pacientes. A seguir, discutiremos esses problemas e indicaremos possíveis medidas para mitigá-los.

Modelagem específica para o paciente

Modelos específicos para pacientes³ foram implementando com sucesso por muitos pesquisadores. No entanto, a tradução de dados radiológicos de alta resolução em modelos vasculares geométricos para CFD continua sendo uma tarefa demorada, muitas vezes trabalhosa e requer especialistas treinados. Há uma falta de ferramentas automatizadas de segmentação e mesclagem para tarefas biomédicas. Desenvolvimentos recentes baseados em redes neurais profundas podem fornecer soluções aceitáveis para uso clínico.⁴

A definição das condições de contorno (por exemplo, perfis de velocidade no *inflow/outflow*) requer muito cuidado, pois as condições de contorno têm um forte efeito na qualidade dos resultados. Portanto, é útil incluir medidas de fluxo em locais bem definidos (por exemplo, RM de fluxo sanguíneo 2D+time ou 3D+time) em protocolos radiológicos.⁵ Além da escolha adequada da modalidade e localização no corpo, isso requer resolução temporal e espacial adequada dos exames.

Além disso, precisamos de uma melhor compreensão da biomecânica do tecido doente para interpretar corretamente uma aorta remodelada ou dissecada ou a placa na parede de um vaso. Além da pesquisa biomecânica clássica contínua, isso requer estudos com grandes coortes, incluindo voluntários saudáveis, para entender a relevância clínica dos modelos biomecânicos.

Marcadores diagnósticos

A análise dos resultados de CFD é um desafio, mesmo para especialistas em dinâmica de fluidos. Isso se deve em parte à dificuldade em visualizar campos de fluxo tridimensionais dependentes do tempo que apresentam uma riqueza de fenômenos de fluxo que podem ser relevantes para a interpretação clínica dos resultados (por exemplo, vórtices, instabilidades de fluxo, turbulência, separação de fluxo, re-fixação, impacto).

Essa complexidade de dados pode ser reduzida através de modelagem orientada por dados⁶⁻⁸ e por algoritmos de detecção de anomalias (amplamente utilizados na análise de ECG),⁹ que utilizam redes neurais profundas para localizar e destacar valores discrepantes nos dados de fluxo

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Doenças Cardiovasculares/diagnóstico; Simulação por Computador; Processamento de Imagem Assistida por Computador; Desenho de Próteses; Implantação de Prótese; Engenharia Biomédica.

Correspondência: Dominik Obrist •

Universität Bern - Freiburgstrasse 3, Bern, 3010 – Suíça

E-mail: dominik.obrist@unibe.ch

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220040>

específicos do paciente para orientar o clínico em relação a potenciais anomalias.

Almeida et al.,² abordou os problemas visualizando estruturas coerentes lagrangeanas¹⁰ no campo de fluxo e computando valores escalares únicos que caracterizam aspectos específicos do campo de fluxo (por exemplo, índice de helicidade). Outros propuseram métricas para caracterizar a interação biomecânica entre o fluxo sanguíneo e as paredes arteriais^{11,12} ou o efeito do fluxo de cisalhamento no trauma sanguíneo e na trombogenicidade.^{13,14} É de suma importância estabelecer o valor clínico de tais métricas e estabelecê-las como marcadores diagnósticos ou escores clínicos. Somente com tal abordagem possibilitaremos uma interpretação eficiente e padronizada dos dados de CFD na rotina clínica.

Infraestrutura de TI integrada

A integração total da CFD no fluxo de trabalho clínico requer interfaces de transferência de dados fáceis de usar entre bancos de dados de pacientes clínicos, sistemas de imagem e plataformas computacionais para realizar a CFD. Em casos complexos, com maior demanda por poder computacional, os dados de imagem podem necessitar ser transferidos para

infraestruturas computacionais centralizadas, que podem estar fora do perímetro de TI do hospital. Isso levanta questões sobre privacidade e segurança de dados, que devem ser abordadas estabelecendo tecnologia de criptografia apropriada e conexões dedicadas. Os serviços externos também devem considerar os aspectos regulatórios da transferência de dados de pacientes pela internet. Vale a pena procurar soluções utilizadas em aplicativos computacionais estabelecidos anteriormente (por exemplo, FFR_{CT}).¹⁵

Engenheiro Clínico

O sucesso no enfrentamento desses problemas requer o estabelecimento do papel de um engenheiro clínico que faz parte da equipe de radiologia clínica e está totalmente integrado ao fluxo de trabalho. Só assim, a CFD tem potencial para encontrar seu lugar como um recurso diagnóstico sustentável na rotina clínica.

Com essas medidas propostas, a CFD acabará se tornando apenas mais uma modalidade dentro de um ecossistema radiológico multimodal integrado, fornecendo dados adicionais para o especialista clínico obter melhor diagnóstico e previsão, incluindo a estratificação de risco adaptada individualmente.

Referências

1. Morris P D, Narracott A H, von Tengg-Koblighk D A, Silva Soto S, Hsiao A, Lungu Pet al. Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine. *Heart*.2016;102(1):18-28. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308044.
2. Almeida G. Computational Fluid Dynamics to Assess the Future Risk of Ascending Aortic Aneurysms. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(2):448-460.
3. Gray RA, Pathmanathan P. Patient-Specific Cardiovascular Computational Modeling: Diversity of Personalization and Challenges. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11:80-8. doi: 10.1007/s12265-018-9792-2. Epub 2018 Mar 6.
4. Chaitanya K, Karani N Baumgartner CF, Becker A, Donati O, Konukoglu E. Semi-supervised and task-driven data augmentation. *Med Imag Anal*.2021; 68:101934. doi: 10.1016/j.media.2020.101934.
5. Bonfanti M, Franzetti G, Maritati G, Homer-Vanniasinkam S, Balabani S, Díaz-Zuccarini V. Patient-specific haemodynamic simulations of complex aortic dissections informed by commonly available clinical datasets. *Med Eng Phys*. 2019;71:45-55 DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.06.012
6. Arzani A, Dawson STM. Data-driven cardiovascular flow modelling: examples and opportunities. *JR Soc Interface*.2021;18:20200802. doi: 10.1098/rsif.2020.0802. Epub 2021 Feb 10.
7. Habibi M, D'Souza, S, Dawson M, Arzani A. Integrating multi-fidelity blood flow data with reduced-order data assimilation. *Comput Biol Med*.2021;135:104566 doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104566
8. Liang L, Mao W, Sun W. A feasibility study of deep learning for predicting hemodynamics of human thoracic aorta. *J Biomech*.2020;99:109544.
9. Li H, Boulanger P. A survey of heart anomaly detection using ambulatory Electrocardiogram (ECG). *Sensors(Basel)*.2020;20(5):1461. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104566
10. Darwish A, Norouzi S, Di Labbio G, Kadem L. Extracting Lagrangian coherent structures in cardiovascular flows using Lagrangian descriptors. *Phys Fluids* .2021;33:111707.
11. Arzani, A, Shadden SC. Wall shear stress fixed points in cardiovascular fluid mechanics. *J Biomech*.2018;73:145-52. doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.03.034.
12. Morbiducci U, Mazzi V, Domanin M, De Nisco G, Vergara C, Steinman DA, et al., Wall shear stress topological skeleton independently predicts long-term restenosis after carotid bifurcation endarterectomy. *Ann Biomed Eng*.2020;48(12):2936-49. doi: 10.1007/s10439-020-02607-9.
13. Taylor J O, Meyer RS, Deutsch S, Manning KB. Development of a computational model for macroscopic predictions of device-induced thrombosis. *Biomech Model Mechanobiol*.2016;15(6):1713-31. doi: 10.1007/s10237-016-0793-2. Epub 2016 May 12.
14. Yazdani A, Zhang P, Sheriff J, Slepian MJ, Deng Y, Bluestein D. Multiscale modeling of blood flow-mediated platelet thrombosis. *Handb Mater Model Appl Curr Emerg Mater*.2020;2667-98.
15. Min J K, Taylor CA, Stephan A, Kwon KB, Jonathon L, Bernard DB. Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*.2015;8(10):1209-22. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.08.006.



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

Cenário Disfuncional dos Principais Componentes Responsáveis pelo Equilíbrio do Trânsito de Cálcio Miocárdico na Insuficiência Cardíaca Induzida por Estenose Aórtica

The Dysfunctional Scenario of the Major Components Responsible for Myocardial Calcium Balance in Heart Failure Induced by Aortic Stenosis

Vitor Loureiro da Silva,^{1,2} Sérgio Luiz Borges de Souza,¹ Gustavo Augusto Ferreira Mota,¹ Dijon H. S. Campos,¹ Alexandre Barroso Melo,³ Danielle Fernandes Vileigas,¹ Paula Grippa Sant'Ana,¹ Priscila Murucci Coelho,³ Silméia Garcia Zanati Bazan,¹ André Soares Leopoldo,³ Antônio Carlos Cicogna¹

Universidade de São Paulo - Departamento de Medicina Interna,¹ Botucatu, SP – Brasil

Universidade Estadual Paulista - Clínica Médica,² São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal do Espírito Santo - Departamento de Desportos,³ Vitória, ES – Brasil

Resumo

Fundamento: O remodelamento cardíaco patológico se caracteriza por disfunção diastólica e sistólica, levando à insuficiência cardíaca. Neste contexto, o cenário disfuncional do trânsito de cálcio miocárdico (Ca^{2+}) tem sido pouco estudado. Um modelo experimental de estenose aórtica tem sido extensamente utilizado para aprimorar os conhecimentos sobre os principais mecanismos do remodelamento patológico cardíaco.

Objetivo: Entender o processo disfuncional dos principais componentes responsáveis pelo equilíbrio do cálcio miocárdico e sua influência sobre a função cardíaca na insuficiência cardíaca induzida pela estenose aórtica.

Métodos: Ratos Wistar de 21 dias de idade foram distribuídos em dois grupos: controle (placebo; $n=28$) e estenose aórtica (EaO; $n=18$). A função cardíaca foi analisada com o ecocardiograma, músculo papilar isolado e cardiomiócitos isolados. No ensaio do músculo papilar, SERCA2a e a atividade do canal de Ca^{2+} do tipo L foram avaliados. O ensaio de cardiomiócitos isolados avaliou o trânsito de cálcio. A expressão proteica da proteínas do trânsito de cálcio foi analisada com o western blot. Os resultados foram estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

Resultados: Os músculos papilares e cardiomiócitos dos corações no grupo EaO demonstraram falhas mecânicas. Os ratos com EaO apresentaram menor tempo de pico do Ca^{2+} , menor sensibilidade das miofibrilas do Ca^{2+} , prejuízos nos processos de entrada e recaptura de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, bem como disfunção no canal de cálcio do tipo L (CCTL). Além disso, os animais com EaO apresentaram maior expressão de SERCA2a, CCTL e trocador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

Conclusão: Insuficiência cardíaca sistólica e diastólica devido à estenose aórtica supra-avalvular acarretou comprometimento da entrada de Ca^{2+} celular e inibição da recaptura de cálcio pelo retículo sarcoplasmático devido à disfunção no CCTL e SERCA2a, assim como mudanças no trânsito de cálcio e na expressão das principais proteínas responsáveis pela homeostase de Ca^{2+} celular.

Palavras-chave: Estenose da Valva Aórtica; Insuficiência Cardíaca; Músculos Papilares; Miócitos Cardíacos; Proteínas de Ligação ao Cálcio.

Abstract

Background: Maladaptive cardiac remodelling is characterized by diastolic and systolic dysfunction, culminating in heart failure. In this context, the dysfunctional scenario of cardiac calcium (Ca^{2+}) handling has been poorly studied. An experimental model of aortic stenosis has been extensively used to improve knowledge about the key mechanisms of cardiac pathologic remodelling.

Objective: To understand the dysfunctional process of the major components responsible for Ca^{2+} balance and its influence on cardiac function in heart failure induced by aortic stenosis.

Methods: Male 21-day-old Wistar rats were distributed into two groups: control (sham; $n=28$) and aortic stenosis (AoS; $n=18$). Cardiac function was analysed by echocardiogram, isolated papillary muscle, and isolated cardiomyocytes. In the papillary muscle assay, SERCA2a and L-type Ca^{2+} channel activity was evaluated. The isolated cardiomyocyte assay evaluated Ca^{2+} handling. Ca^{2+} handling protein expression was analysed by western blot. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Correspondência: Vitor Loureiro da Silva •

Universidade de São Paulo - Departamento de Medicina Interna - Jardim Dona Marta (Rubião Junior), CEP 18618-970, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: vitorloureiro_ed.fisica@hotmail.com

Artigo recebido em 08/06/2020, revisado em 26/01/2021, aceito em 24/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200618>

Results: Papillary muscles and cardiomyocytes from AoS hearts displayed mechanical malfunction. AoS rats presented a slower time to the Ca^{2+} peak, reduced Ca^{2+} myofilament sensitivity, impaired sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} influx and reuptake ability, and SERCA2a and L-type calcium channel (LTCC) dysfunction. Moreover, AoS animals presented increased expression of SERCA2a, LTCCs, and the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger.

Conclusion: Systolic and diastolic heart failure due to supravalvular aortic stenosis was paralleled by impairment of cellular Ca^{2+} influx and inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} reuptake due to LTCC and SERCA2a dysfunction, as well as changes in Ca^{2+} handling and expression of the major proteins responsible for cellular Ca^{2+} homeostasis.

Keywords: aortic stenosis; heart failure; papillary muscle; isolated cardiomyocytes; calcium handling proteins.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) se caracteriza pela incapacidade do coração de realizar a perfusão de tecidos com o oxigênio e os nutrientes requeridos pela demanda metabólica do corpo;¹ importantes desfechos intolerância ao esforço e retenção hídrica.² O processo da IC é produto do remodelamento mal adaptado, que pode ocorrer devido a vários tipos de dano no coração, incluindo isquemia miocárdica e sobrecarga de volume e pressão.³ Entre outros, o prejuízo do trânsito de cálcio é um mecanismo crucial da deterioração progressiva da função contrátil na IC.⁴

Pesquisadores reportaram mudanças na expressão e na função de proteínas reguladoras do trânsito de cálcio em várias doenças cardiovasculares.⁵⁻²³ No remodelamento patológico induzido pela estenose aórtica, estudos identificaram, por meio de diferentes métodos de indução cirúrgica e períodos da doença, várias mudanças nos elementos reguladores do Ca^{2+} .^{11,12,14-22} Estudos iniciais sugeriram que mudanças na saída e na entrada do retículo sarcoplasmático de Ca^{2+} estão relacionadas à disfunção cardíaca causada pela estenose aórtica.^{11,12} Nossos estudos anteriores avaliaram ratos com disfunção diastólica após seis e doze semanas da estenose aórtica.^{16,17} Após seis semanas, observou-se uma deficiência na atividade do cálcio ATPase (SERCA2a) do retículo endo/sarcoplasmático sem alteração na expressão da proteína;¹⁶ após doze semanas, observou-se um aumento na fosforilação do resíduo Ser(16) da PLB e menor expressão da proteína SERCA2a.¹⁷ Além disso, em animais com IC após obstrução da aorta,^{19,21,24} os autores detectaram corrente de Ca^{2+} (I_{Ca}) reduzida, ineficiência do acoplamento dos canais de cálcio do tipo L (CCTL) com os receptores Rianodina,²⁰ e mudanças nas proteínas de trânsito de cálcio.¹⁹⁻²²

Como as investigações demonstram dados diferentes relacionados ao nível estrutural e funcional do remodelamento cardíaco e as adaptações correspondentes à dinâmica do Ca^{2+} do miocárdio, este estudo teve como objetivo caracterizar o processo disfuncional dos principais responsáveis pelo equilíbrio do Ca^{2+} e sua influência na função cardíaca da IC induzida por estenose aórtica. Para este fim, diferentemente de estudos anteriores, realizamos uma avaliação cardíaca global de animais 28 semanas após a estenose aórtica. Este estudo analisou a função cardíaca nos níveis celular, tecidual e de câmara, e também examinou o trânsito de cálcio e proteínas responsáveis pelo equilíbrio do Ca^{2+} citosólico, apresentando resultados divergentes e surpreendentes em comparação ao que hoje está disponível na literatura.

Métodos

Desenho do estudo

Um grupo de ratos machos Wistar, de 21 dias de idade, foi submetido à cirurgia de indução simulada (placebo, $n=22$) ou de estenose aórtica (EaO, $n=12$). Vinte e oito semanas após o protocolo experimental, a função cardíaca foi avaliada por ecocardiograma e músculo papilar isolado. A atividade da SERCA2a e do CCTL foi analisada durante a potenciação pós-pausa e elevação do cálcio, respectivamente, e pela administração cumulativa do Ca^{2+} extracelular na presença de bloqueadores específicos de SERCA2a ou CCTL no ensaio do músculo papilar isolado. A expressão das proteínas reguladoras de trânsito de cálcio foi medida pelo western blot (placebo, $n=7$; EaO, $n=7$). Cinco animais com EaO foram excluídos do experimento do músculo papilar isolado por terem uma área transversal do músculo papilar maior do que 1,5 mm².

Outro grupo de ratos machos Wistar foi submetido à cirurgia de indução simulada (placebo, $n=6$) ou de estenose aórtica (EaO, $n=6$). Nesses animais, o eletrocardiograma foi realizado e os cardiomiócitos foram isolados. Uma análise dos cardiomiócitos isolados foi realizada para avaliar a função mecânica dos cardiomiócitos e o manejo do cálcio.

Como observado, a avaliação do ecocardiograma foi realizada em todos os animais (placebo, $n=28$; EaO, $n=18$).

Animais

Ratos Wistar obtidos do Centro Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu (Botucatu, São Paulo, Brasil) foram inseridos em gaiolas coletivas a 23 °C, temperatura ambiente, em um ciclo claro-escuro de 12 horas, umidade relativa de 60% e água *ad libitum*. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, e pelo “Guia para o cuidado e uso de animais de laboratório” (protocolo 1138/2015).

Cirurgia de estenose aórtica

A EaO foi induzida cirurgicamente, como já descrito.¹⁴⁻¹⁷ Os ratos foram anestesiados com uma mistura de cetamina (50 mg/kg, IM) e xilazina (1 mg/kg, IM), e o coração foi exposto por meio de uma toracotomia mediana. Um clip de prata (0,62 mm de diâmetro interno) foi colocado na aorta ascendente, a aproximadamente 3 mm de sua raiz, constituindo o grupo EaO ($n=17$). Os ratos controle foram submetidos à mesma cirurgia, porém, sem a bandagem da aorta (placebo, $n=19$).

Função cardíaca

Ecocardiograma

Dados da estrutura cardíaca e análise de função estão expressos com variáveis do ecocardiograma 28 semanas após a estenose aórtica. Uma ecocardiografia disponível no mercado (General Electric Medical Systems, Vivid S6, Tirat Carmel, Israel), equipada com uma sonda multifrequência de 5-11,5 MHz, foi utilizada, como descrito anteriormente.^{17,25,26} Os ratos foram anestesiados por meio de uma injeção intraperitoneal, com uma mistura de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg). As seguintes variáveis foram utilizadas para avaliar a estrutura cardíaca: átrio esquerdo (AE) normalizado para o diâmetro da aorta (AE/Ao), diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE), espessura diastólica da parede posterior (EDPP), espessura diastólica do septo interventricular (EDSI) e espessura relativa da parede (ERP). Os seguintes parâmetros foram usados para avaliar a função ventricular: frequência cardíaca (FC), fração de encurtamento da parede média (FS); fração de ejeção (FE); velocidade sistólica da parede posterior (VSPP), velocidade de influxo mitral diastólico precoce (onda E); e pico de velocidade da onda A (contração atrial), velocidade anular mitral durante o enchimento ventricular precoce (E'), velocidade anular mitral durante a contração atrial (A), e razão entre o fluxo de pico do enchimento e a velocidade anular mitral durante o enchimento ventricular precoce (E/E').

Sinais da insuficiência cardíaca

O mesmo investigador analisou os sinais clínicos e patológicos da IC (taquipneia, ascite, efusão pleural, trombo em átrio esquerdo e hipertrofia ventricular direita), sem acesso aos grupos experimentais.

Ensaio isolado do músculo papilar

O desempenho contrátil do coração foi avaliado ao examinar os músculos papilares isolados do ventrículo esquerdo (VE), como descrito anteriormente.^{14,17,25} Os músculos papilares foram estimulados 12 vezes por minuto (0,2 Hz), utilizando eletrodos do tipo agulha de platina posicionados paralelamente ao eixo longitudinal dos músculos. Os eletrodos foram acoplados a um estimulador elétrico (LE12406 - Stimulator, PanLab - Harvard Apparatus, Cornella, Barcelona, Espanha) que emite estímulos de onda quadrada de 5 ms. A voltagem do estímulo utilizado foi de 12 a 15 volts, aproximadamente 10% acima do valor mínimo necessário para provocar a resposta mecânica máxima do músculo. No experimento, a solução de Krebs-Henseleit foi utilizada de acordo com a seguinte composição em mM: 118,5 NaCl; 4,69 KCl; 2,5 CaCl₂; 1,16 MgSO₄; 1,18 KH₂PO₄; 5,50 de glicose e 24,88 NaHCO₃. A solução foi aerada por 10 minutos com oxigênio a 95% (O₂) e dióxido de carbono a 5% (CO₂), e mantida a 28°C. Os seguintes parâmetros mecânicos foram medidos durante a contração isométrica: pico de tensão desenvolvida (TD; g/mm²), tensão em repouso (TR; g/mm²), taxa máxima da tensão desenvolvida (+tD/td;

g/mm²/s) e declínio (-tD/td; g/mm²/s), e tempo de pico de tensão (TPT; ms). Mecanismos reguladores da entrada de Ca²⁺ e a atividade do CCTL foram analisados pela manobra de elevação da concentração extracelular de Ca²⁺, e elevação das concentrações extracelulares de Ca²⁺ (0,5, 1,5, 2,5 e 3,5 mM) na presença e na ausência de diltiazem (10⁻⁵ M), um bloqueador específico dos CCTL. Uma manobra de potenciação pós-pausa (o estímulo foi pausado por 10, 30 e 60 s antes de reiniciar a estimulação) e uma elevação das concentrações extracelulares de Ca²⁺ (0,5, 1,5, 2,5, e 3,5 mM) na presença e na ausência do ácido ciclopiazônico (CPA, 30 mM), um bloqueador altamente específico de SERCA2a, foram realizadas para avaliar o potencial da função de SERCA2a. Os ensaios do bloqueio dos CCTL e SERCA2a foram avaliados com base na porcentagem de inibição, calculada como $\Delta(\%) = (M2-M1)/M1 \times 100$, de forma que M1 é o valor da variável na concentração extracelular de cálcio, na ausência do bloqueador, e M2 é o valor da mesma variável em resposta aos bloqueadores. Testes de elevação extracelular do cálcio e potenciação pós-pausa foram analisados pelo percentual de resposta comparado à linha de base, calculada como $\Delta(\%) = (M0-Mx)/M0 \times 100$, de forma que M0 é o valor na condição de base, e Mx é o valor absoluto em resposta à manobra (concentração aumentada de cálcio ou paralisia do estímulo elétrico). Todas as variáveis foram normalizadas por área transversal do músculo papilar. Os músculos papilares com área transversal >1,5 mm² foram excluídos da análise porque podem demonstrar hipóxia central e desempenho funcional prejudicado.^{16,17}

Ensaio de cardiomiócitos isolados

Preparação dos cardiomiócitos

Sob anestesia, ratos de cada grupo foram eutanasiados. Os corações foram rapidamente removidos por toracotomia e isolados enzimaticamente, como descrito anteriormente.²⁷ Brevemente, os corações foram canulados. A perfusão retrógrada da aorta foi realizada em um sistema Lagendorff (37°C), com solução tampão de digestão (TD) e isolamento modificada, uma solução livre de cálcio contendo 0,1 mM de etilenoglicol bis (β-álcool aminoetilico)-N, N, N', ácido N'-tetracético (EGTA), e N-[2-hidroxietil piperazina- N' - [ácido 2- etanosulfônico)] (HEPES), que foram equilibradas. A composição da solução do TD foi a seguinte (mM): 130 NaCl, 1,4 MgCl₂, 5,4 KCl, 25 HEPES, 22 de glicose, 0,33 NaH₂PO₄ e pH 7.39. Depois, os corações foram perfundidos por 15-20 minutos, com solução TD contendo 1 mg/ml de collagenase tipo II (Worthington Biochemical Corporation, Reino Unido) e Ca²⁺ (1 mM). Após a digestão, os corações foram removidos da cânula, cortados em pequenos pedaços e colocados em frascos cônicos com solução TD contendo collagenase suplementada com 0,1% de albumina de soro bovino e Ca²⁺ (1 mM). Em seguida, este processo foi realizado mais duas vezes sem a collagenase e com a adição de 1,6 e 3,12 μL de 1,0 mM da solução padrão CaCl₂. Cada etapa contendo células e soluções foi incubada por aproximadamente 10 minutos. Então, o sobrenadante foi removido e os miócitos foram suspensos novamente em solução de Tyrode contendo o seguinte (em mM): 140 NaCl, 10 HEPES, 0,33

NaH₂PO₄, 1 MgCl₂, 5 KCl, 1,8 CaCl₂, 10 de glicose. Somente cardiomiócitos tolerantes ao cálcio, quiescentes, em formato de haste, mostrando estriações transversais claras, foram examinados. Os cardiomiócitos isolados foram utilizados após 2 a 3 horas de isolamento.

Contratibilidade em cardiomiócitos

De forma breve, células isoladas foram colocadas em uma câmara experimental com uma base de lamelas montada na mesa de um microscópio invertido (Ion Optix, Milton, MA, EUA), com sistema de detecção de bordas e lentes objetivas 40x (Nikon Eclipse – TS100, EUA). As células foram imersas em solução de Tyrode e o campo foi estimulado a 1 Hz (20 V, 5 ms de duração dos pulsos quadrados). O encurtamento das células em resposta ao estímulo elétrico foi mensurado por meio de um sistema de detecção de bordas em vídeo, com taxa de frames de 240-Hz (Ionwizard, Ion Optix, Milton, MA, EUA), e os parâmetros de contração foram avaliados. O comprimento do sarcômero, o encurtamento fracional (expresso como uma porcentagem do comprimento da célula em repouso), velocidade máxima de encurtamento (VME), velocidade máxima de relaxamento (VMR), assim como tempo até o encurtamento de 50% (tempo para pico de 50%), e tempo até o relaxamento de 50% (tempo para relaxamento de 50%) foram medidos em seis células por animal em cada grupo experimental.

Medidas de Ca²⁺ intracelular

Em seguida, os cardiomiócitos foram estimulados a 1Hz (Myopacer 100, Ion Optix Inc.), e as imagens fluorescentes foram obtidas com comprimento de onda de excitação alternando de 340 a 380 nm, utilizando um sistema Hyper Switch (IonOptix, Milton, MA). A emissão de fluorescência com subtração de background foi obtida, e a razão de Fura 2 AM foi utilizada como índice de transiente intracelular de [Ca²⁺]_i, detectado em aproximadamente 510 nm. A amplitude do transiente de Ca²⁺ foi reportada como F/F₀. F é a média de intensidade de fluorescência máxima medida no pico dos transientes de [Ca²⁺]_i, e F₀ é a intensidade base de fluorescência medida na fase diastólica dos transientes de [Ca²⁺]_i. O tempo para o pico de [Ca²⁺]_i e o tempo para a queda de 50% do Ca²⁺ também foram analisados.

Expressão das proteínas do trânsito de cálcio

A análise western blot foi usada para avaliar a expressão da proteína dos componentes reguladores do manejo do Ca²⁺. Fragmentos do VE foram congelados em nitrogênio líquido e armazenados a -80°C. Amostras congeladas foram, então, homogeneizadas em tampão RIPA contendo inibidores de protease (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) e fosfatase (Roche Diagnostics, Indianápolis, IN, EUA), utilizando um homogeneizador bead beater (Bullet Blender®, Next Advance, Inc., NY, EUA). O produto homogeneizado foi centrifugado (5804R Eppendorf, Hamburgo, Alemanha) a 12.000 rpm por 20 minutos, a 4°C, e o sobrenadante foi transferido para tubos Eppendorf e armazenado a -80°C. A concentração de proteína foi determinada utilizando um kit de ensaio da proteína BCA (Pierce). A SDS-PAGE foi usada para dissolver

novamente um total de 25 µg de lisado de proteína de cada amostra. A eletroforese foi realizada com gel de empilhamento bifásico (240 mm Tris-HCl pH 6,8, 30% poliacrilamida, APS e TEMED) e redissolvida (240 mm Tris-HCl pH 8,8, 30% poliacrilamida, APS e TEMED) a uma concentração de 6 a 10%, dependendo do peso molecular da proteína analisada. O Kaleidoscope Prestained Standard (Bio-Rad, Hercules, CA, EUA) foi usado para identificar o tamanho das bandas. A eletroforese foi realizada a 120 V (Power Pac HC 3.0 A, Bio-Rad, Hercules, CA, EUA) por 3 horas, com tampão (0.25 M Tris, 192 mM glicina, e 1% SDS). As proteínas foram transferidas para uma membrana de nitrocelulose (Armsam Biosciences, Piscataway, NJ, EUA), usando um sistema de mini trans-blot (Bio-Rad, Hercules, CA, EUA) com tampão de transferência (25 mM Tris, 192 mM glicina, 20% metanol e 0,1% SDS). As membranas foram bloqueadas com 5% de leite em pó desnatado em tampão TBS-T (20 mM Tris-HCl pH 7,4, 137 mM NaCl e 0,1% Tween 20) por 120 minutos, em temperatura ambiente, sob constante agitação. A membrana foi lavada três vezes com TBS-T e incubada por 12 horas a 4 – 8°C sob constante agitação, com os seguintes anticorpos primários: *Serca2 ATPase* (1:2500; ABR, Affinity BioReagents, Golden, CO, EUA), *Fosfolambam* (1:5000; ABR), *Fosfo-Fosfolambam* (*Ser16*) (1:5000; Badrilla, Leeds, West Yorkshire, Reino Unido), *Fosfo-Fosfolambam* (*Thr17*) (1:5000; Badrilla), *Exchanger Na⁺/Ca²⁺* (1:2000; Upstate, Lake Placid, NY, EUA), *Canal de Cálcio, Voltagem Alfa 1C* (1:100; Chemicon International, Temecula, CA, EUA), *Receptor de Rianodina* (1:5000; ABR, Affinity Bioreagents, Golden, CO, EUA) e *GAPDH* (1:1000; Santa Cruz Biotechnology Inc., CA, EUA). Após a incubação com o anticorpo primário, as membranas foram lavadas três vezes em TBS-T e incubadas com anticorpos secundários conjugados com peroxidase (IgG anti-coelho ou anti-rato; 1: 5.000- 1: 10.000; Abcam) por 2 horas sob constante agitação. As membranas, então, foram lavadas três vezes com TBS-T para remover o excesso dos anticorpos secundários. Os blots foram incubados com ECL (Enhanced Chemi-Luminescence, Amersham Biosciences, Piscataway, Nova Jersey) para detecção da quimioluminescência pela ImageQuant™ LAS 4000 (GE Healthcare). A análise quantitativa dos blots foi realizada com o software Scion Image (Scion Corporation, Frederick, MD, EUA). Os imunoblots foram quantificados por densitometria utilizando o software ImageJ Analysis (NIH), e os resultados da banda alvo foram normalizados para a expressão do GAPDH do coração.¹⁴ Não foi possível analisar o GAPDH (37 kDa) como normalizador no mesmo gel que o receptor de rianodina (565 kDa) devido à diferença no peso molecular entre as duas proteínas. Por isso, o receptor de rianodina é expresso sem normalização.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software Sigma Stat 3.5 (SYSTAT Software Inc., San Jose, CA, EUA). A distribuição das variáveis foi avaliada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade. De acordo com os dados de normalidade, os resultados são reportados como média ± desvio padrão (DP) ou mediana (percentil 25; percentil 75). As comparações entre os grupos foram realizadas com o teste t de Student bicaudal para amostras independentes, ou o teste de Mann-Whitney ou a análise variância com dois fatores de

Artigo Original

medidas repetidas (ANOVA), quando apropriado. O nível de significância foi considerado quando 5%.

O tamanho da amostra (n) foi estimado utilizando a equação para comparação entre grupos: $n = 2SD^2(Z\alpha/2 + Z\beta)^2/d$, no qual n é o tamanho da amostra, DP = 0,02 de estudos anteriores, $Z\alpha/2 = 1,96$ (da tabela Z) com erro tipo 1 de 5%, $Z\beta = 0,842$ (da tabela Z) com poder de 80% e $e = 0,02$ (efeito do tamanho – diferença mínima entre os valores médios).²⁸ O tamanho da amostra necessário para detectar uma diferença significativa entre os grupos foi de 16 ratos por grupo; porém, decidimos usar 22 animais com simulação (placebo) e 18 induções de estenose aórtica (EaO) por grupo para o desenho do estudo.

Resultados

Avaliação do ecocardiograma e sinais de insuficiência cardíaca

Os dados do ecocardiograma revelaram que a estenose aórtica resultou predominantemente em hipertrofia cardíaca concêntrica ($\uparrow$ ERP, $\uparrow$ EDPP, $\uparrow$ EDSI, e $\uparrow$ DDVE), dilatação do

átrio esquerdo ($\uparrow$ AE/Ao) e disfunção diastólica ($\uparrow$ onda E, $\uparrow$ E/A, $\uparrow$ E/E', $\downarrow$ E', e $\downarrow$ A') e sistólica ($\uparrow$ DSVE, $\downarrow$ VEPP, $\downarrow$ FS e $\downarrow$ FE) 28 semanas após a cirurgia (Tabela 1). Os seguintes sinais clínicos e patológicos da IC foram detectados: ascite (30%), trombo em átrio esquerdo (48%), efusão pleural (68%), taquipneia (79%) e hipertrofia ventricular direita (100%) (Tabela 1).

Avaliação isolada do músculo papilar

Dados de base

A estenose aórtica prejudicou as funções de contração e relaxamento do miocárdio ao reduzir a tensão desenvolvida e a taxa máxima de tensão desenvolvida, e ao aumentar a tensão de repouso e o tempo do pico de tensão (Tabela 2).

Manobras do músculo papilar isolado

A Figura 1A-C apresenta a porcentagem de resposta do músculo papilar à potenciação pós-pausa (10, 30 e 60 s). Animais com estenose aórtica apresentaram pouca resposta à manobra de potenciação pós-pausa em comparação aos animais no placebo

Tabela 1 – Dados do ecocardiograma e sinais de insuficiência cardíaca

	Placebo	EaO	Valor de p
FC (bpm)	302 ± 40	298 ± 40	0,857
DDVE (mm)*	7,55 (7,15; 7,66)	8,43 (7,27; 9,20)	<0,001
DSVE (mm)*	3,20 (2,81; 3,32)	3,83 (3,32; 5,62)	<0,001
EDPP (mm)*	1,53 (1,53; 1,65)	2,81 (2,55; 3,07)	<0,001
EDSI (mm)*	1,65 (1,53; 1,70)	3,07 (2,84; 3,26)	<0,001
ERP	0,43 ± 0,03	0,69 ± 0,16	<0,001
AE/Ao	1,22 ± 0,09	1,91 ± 0,18	<0,001
Onda E (cm/s)	85 ± 7	132 ± 18	<0,001
E/A	1,49 ± 0,18	5,13 ± 1,40	<0,001
E' (cm/s)	6,20 ± 0,78	5,32 ± 0,89	<0,001
A' (cm/s)	4,28 ± 0,67	3,12 ± 1,18	<0,001
E/E'	13,9 ± 2,22	25,2 ± 4,66	<0,001
VSPP (cm/s)	68 ± 9	37 ± 9	<0,001
FS (%)	26,1 ± 3,42	23,3 ± 4,69	0,028
FE (%)*	93 (92; 94)	89 (79; 92)	<0,001
Ascite (%)	0	30	-
TAE (%)	0	48	-
EP (%)	0	68	-
Taquipneia (%)	0	79	-
HVD (%)	0	100	-

Dados são expressos em média ± DP ou mediana (percentil 25; percentil 75)*. Placebo: animais submetidos à cirurgia simulada (n= 28); EaO: animais submetidos à cirurgia de estenose aórtica (n= 18). FC: frequência cardíaca; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; EDPP: espessura diastólica da parede posterior; EDSI: espessura diastólica do septo interventricular; ERP: espessura relativa da parede no ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; AO: diâmetro da aorta; E/A: razão entre o pico de fluxo de enchimento (onda E) e pico de fluxo da contração atrial (onda A); FE: fração de ejeção; FS: fração de encurtamento da parede média; VSPP: velocidade sistólica da parede posterior; E': velocidade anular mitral durante o enchimento ventricular precoce; A': velocidade anular mitral durante a contração atrial; E/E': razão entre o pico de fluxo do enchimento e a velocidade anular mitral durante o enchimento ventricular precoce. TAE: trombo em átrio esquerdo; EP: efusão pleural; HVD: hipertrofia ventricular direita. Teste t de Student ou teste de Mann-Whitney. *p < 0,05.

Tabela 2 – Dados de base

	Placebo	EaO	Valor de p
ATV (mm ²)	1,15 ± 0,16	1,18 ± 0,20	0,589
TD (g/mm ²)	6,26 ± 1,58	5,18 ± 0,93	0,039
TR (g/mm ²)	0,60 ± 0,20	0,80 ± 0,24	0,010
+tD/td (g/mm ² /s)	66,6 ± 17,7	46,9 ± 10,3	0,001
-tD/td (g/mm ² /s)	22,1 ± 5,24	23,9 ± 5,40	0,346
TPT (ms) [#]	180 (180; 185)	200 (180; 217)	0,007

Os dados são expressos como média ± DP ou mediana (percentil 25; percentil 75)[#]. Placebo: animais submetidos à cirurgia simulada (n= 22); EaO: animais submetidos à cirurgia de estenose aórtica (n= 12). ATV: área transversal papilar; TD: pico de tensão desenvolvida; TR: tensão de repouso; +tD/td: taxa máxima de tensão desenvolvida; -tD/td: taxa máxima do declínio da tensão; TPT: tempo de pico de tensão. Teste t de Student ou teste de Mann-Whitney. p < 0,05.

para todos os períodos e variáveis avaliados. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum período. A Figura 1D-F apresenta a porcentagem de resposta do músculo papilar para aumentar a concentração de cálcio extracelular (1,5; 2,5 e 3,5 mM). A Figura 2A-C mostra as respostas do músculo papilar à inibição de SERCA2a e um aumento na concentração de cálcio. Após a inibição de SERCA2a pelo ácido ciclopiazônico, houve diferença significativa entre os grupos na concentração de cálcio a 0,5 mM para o pico de tensão desenvolvida (Figura 2A). A taxa máxima de tensão desenvolvida e de declínio não demonstraram diferença entre os grupos EaO e placebo. A Figura 2D-F apresenta a resposta do músculo papilar à inibição do canal de cálcio tipo L, mostrando um aumento na concentração de cálcio. Animais com estenose aórtica tiveram pior desempenho na resposta à elevação do cálcio após o bloqueio do CCTL em comparação aos animais do placebo para todos os períodos e variáveis avaliados.

Cardiomiócitos isolados

Função mecânica e análise do manejo do cálcio

A Figura 3A-F mostra a função mecânica dos cardiomiócitos. A estenose aórtica afetou a VME (Figura 3B) e os tempos para alcançar 50% de contração dos cardiomiócitos (Figura 3E) e o pico de relaxamento (Figura 3F). A Figura 3G-J resume trânsito de cálcio 28 semanas após a estenose aórtica. Os animais com EaO apresentaram alterações nos tempos para alcançar o pico do Ca²⁺ e a queda de 50% de Ca²⁺.

Expressão das proteínas do trânsito de cálcio

Os dados relacionados à expressão proteica dos elementos reguladores do trânsito de cálcio são demonstrados na Figura 4A-E. A estenose aórtica aumentou o CCTL, SERCA2a e a proteína de expressão do antiportador Na⁺/Ca²⁺, e reduziu a fosforilação no resíduo Thr(17) da fosfolambam fosforilada (PLB).

Discussão

No modelo experimental da estenose aórtica supravalvular, estudos investigando o remodelamento patológico e a insuficiência cardíaca, com foco em alterações específicas do trânsito de cálcio e seus elementos reguladores,

apresentaram dados escassos e uma reflexão superficial sobre os mecanismos. Assim, este trabalho realizou uma avaliação geral da função cardíaca, da dinâmica celular do Ca²⁺, dos elementos reguladores do Ca²⁺ para elucidar o processo disfuncional dos principais componentes responsáveis pelo equilíbrio do Ca²⁺ e sua influência na função cardíaca na IC induzida por estenose aórtica.

Neste estudo, a estenose aórtica promoveu mudanças estruturais e disfunção ventricular, tanto diastólica quanto sistólica, como avaliado no ecocardiograma; resultados similares a estudos anteriores.^{14,15,17,29-33} Animais com EaO desenvolveram hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e dilatação do átrio esquerdo, características marcantes neste modelo experimental de sobrecarga de pressão cardíaca.^{1,14,15,17,29-33} Com base na Lei de Laplace (Estresse = Pressão x Raio/2 x Espessura), o aumento na espessura relativa da parede ventricular esquerda teve como intenção normalizar o estresse parietal sistólico devido à obstrução mecânica da aorta.^{1,34,35} Porém, a diminuição da função sistólica sugere que mesmo após o processo de hipertrofia e o estresse parietal sistólico normalizado, a redução da capacidade contrátil foi responsável pela queda no desempenho sistólico. A função mecânica dos músculos papilares e dos cardiomiócitos reproduziu respostas similares ao exame ecocardiográfico. Animais com EaO apresentaram redução e menos habilidade de desenvolver força (↓TD e +tD/td), encurtar (↓VME e ↑TE_{50%}) e relaxar (↑TR e TR_{50%}). Este dano funcional ao músculo papilar isolado no estágio tardio da estenose aórtica está de acordo com nosso estudo anterior, que avaliou a doença cardíaca seis semanas após cirurgia.¹⁶ Além disso, de acordo com os resultados dos cardiomiócitos isolados, os dados da literatura mostram que há uma redução na velocidade de encurtamento dos cardiomiócitos.¹⁸ Em nossos animais, a queda cardíaca funcional resultou em IC, expressa pelos seguintes sinais clínicos e patológicos: padrão de respiração alterado, ascite, efusão pleural e trombo em átrio.

Neste modelo experimental, o processo patológico do remodelamento patológico pode induzir um déficit de oxigênio como ponto de partida. A rarefação capilar do miocárdio,²² produto da hipertrofia da parede ventricular, pode representar a origem da patologia. Vários mecanismos

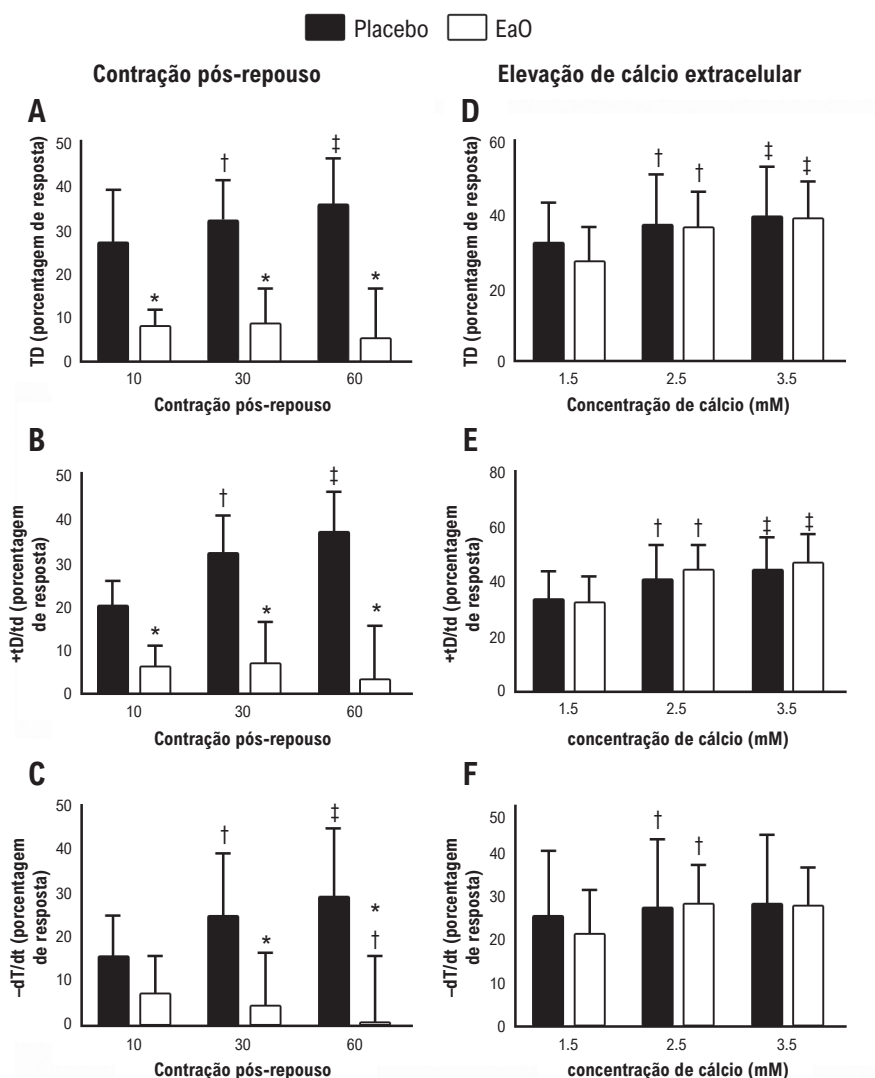


Figura 1 – Porcentagem de resposta à contração pós-reposo (1A, B e C) e elevação da concentração de cálcio extracelular (1D, E e F) desde a base (concentração de Ca^{2+} : 0,5 mM). TD: pico de tensão desenvolvida; +dI/dt: taxa máxima de tensão desenvolvida; -dI/dt: taxa máxima do declínio da tensão. Os dados são expressos como média ± DP da porcentagem da manobra de resposta. Placebo: animais submetidos à cirurgia simulada (n=22). EaO: animais submetidos à cirurgia de estenose aórtica (n=12). Análise de variância para medidas repetidas e teste post-hoc de Bonferroni. * $p < 0,05$ vs. Placebo; † $p < 0,05$ vs. 10 segundos; ‡ $p < 0,05$ vs. 10 segundos e 30 segundos (1A-C); † $p < 0,05$ vs. 1,5 Ca^{2+} ; ‡ $p < 0,05$ vs. 1,5 e 2,5 Ca^{2+} (1D-F).

podem ser estabelecidos e hiperativados para reajustar o padrão estrutural e funcional do coração, incluindo tônus simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, mediadores inflamatórios, estresse oxidativo e a regulação da expressão do gene do miocárdio via microRNAs.^{36–38} Porém, a ativação não harmônica desses microsistemas devido às demandas cardíacas e corporais gera diversas respostas fisiopatológicas, incluindo danos ao manejo do cálcio dos cardiomiócitos.^{1,34–42}

A incompatibilidade do Ca^{2+} citosólico em cardiomiócitos é um dos mecanismos chave para o mal funcionamento do coração em resposta a vários tipos de

lesão.^{1,4,39} Em modelos de IC, incluindo a estenose aórtica experimental, pesquisadores caracterizaram mudanças na expressão e função transmembrana, assim como proteínas intracelulares que regulam o trânsito de cálcio.^{18,20,21,43} Neste estudo, o aumento de SERCA2a e na expressão da proteína NCX podem trazer uma resposta adaptativa para reduzir ou evitar a sobrecarga do Ca^{2+} citosólico no fim da diástole. Esta resposta foi parcialmente eficiente, já que houve prejuízo de tempo para a queda do cálcio citosólico nos cardiomiócitos isolados; além disso, mesmo com o padrão compensatório molecular, o prejuízo funcional diastólico foi verificado em um tempo de relaxamento 50% menor ($\text{TR}_{50\%}$). Como neste estudo, a literatura mostra um

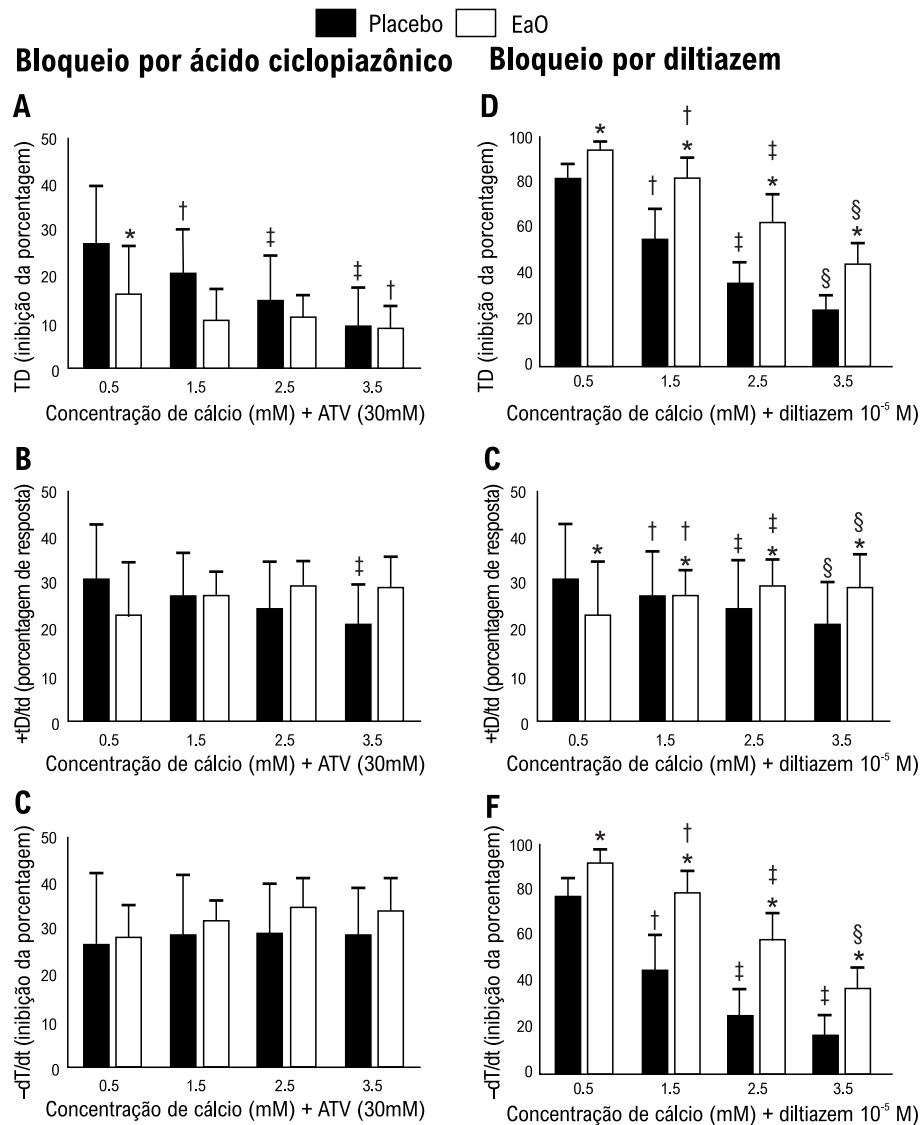


Figura 2 – Inibição da porcentagem de TD (pico de tensão desenvolvida), +dT/dt (taxa máxima de tensão desenvolvida) e -dT/dt: taxa máxima do declínio da tensão para ácido ciclopiazônico (bloqueador de SERCA2a; figura 2A, B e C) e diltiazem (bloqueador dos canais de cálcio do tipo L; figura 2D, E e F) mais a concentração incremental de cálcio. Dados são expressos como média $\pm$ DP da porcentagem de resposta da manobra. Placebo: animais submetidos à cirurgia simulada (n=22). EaO: animais submetidos à cirurgia de estenose aórtica (n=12). Análise de variância para medidas repetidas e teste post-hoc de Bonferroni. *p < 0,05 vs. Sham; †p < 0,05 vs. 0,5 Ca²⁺; ‡p < 0,05 vs. 0,5, e 1,5 Ca²⁺; §p < 0,05 vs. 0,5, 1,5 e 2,5 Ca²⁺.

aumento na expressão da proteína NCX na IC.^{18,44} Porém, nossos resultados diferem com relação ao SERCA2a,^{16,17} que, em geral, não mudam ou caem neste cenário da patologia.^{18,44,45} É importante observar que a recaptção do Ca²⁺ pode reduzir a concentração deste íon no retículo sarcoplasmático (RS) com o passar do tempo.

Consequentemente, há uma redução na quantidade disponível para liberação,^{4,44} via Rianodina, durante a sístole no mecanismo de liberação de Ca²⁺ induzida pelo Ca²⁺ dos CCTL. Neste estudo, observamos a expressão de proteína CCTL aumentada em animais com doença cardíaca. Porém, este processo adaptativo parece

ser ineficiente, já que os cardiomiócitos dos animais tornaram mais lento o tempo para atingir o pico de Ca²⁺, com consequente redução da velocidade máxima de encurtamento e aumento no tempo para atingir 50% do encurtamento. De acordo com a discussão anterior, Szymanska et al.¹² propuseram que na IC causada pela EaO há mudanças tanto na captação quanto na liberação do Ca²⁺ pelo RS, e que esses fatores podem contribuir para a deterioração da contração e relaxamento cardíaco.

As manobras no ensaio do músculo papilar isolado foram realizadas para verificar o dano fisiológico de dois dos principais elementos da dinâmica do Ca²⁺ neste processo patológico,

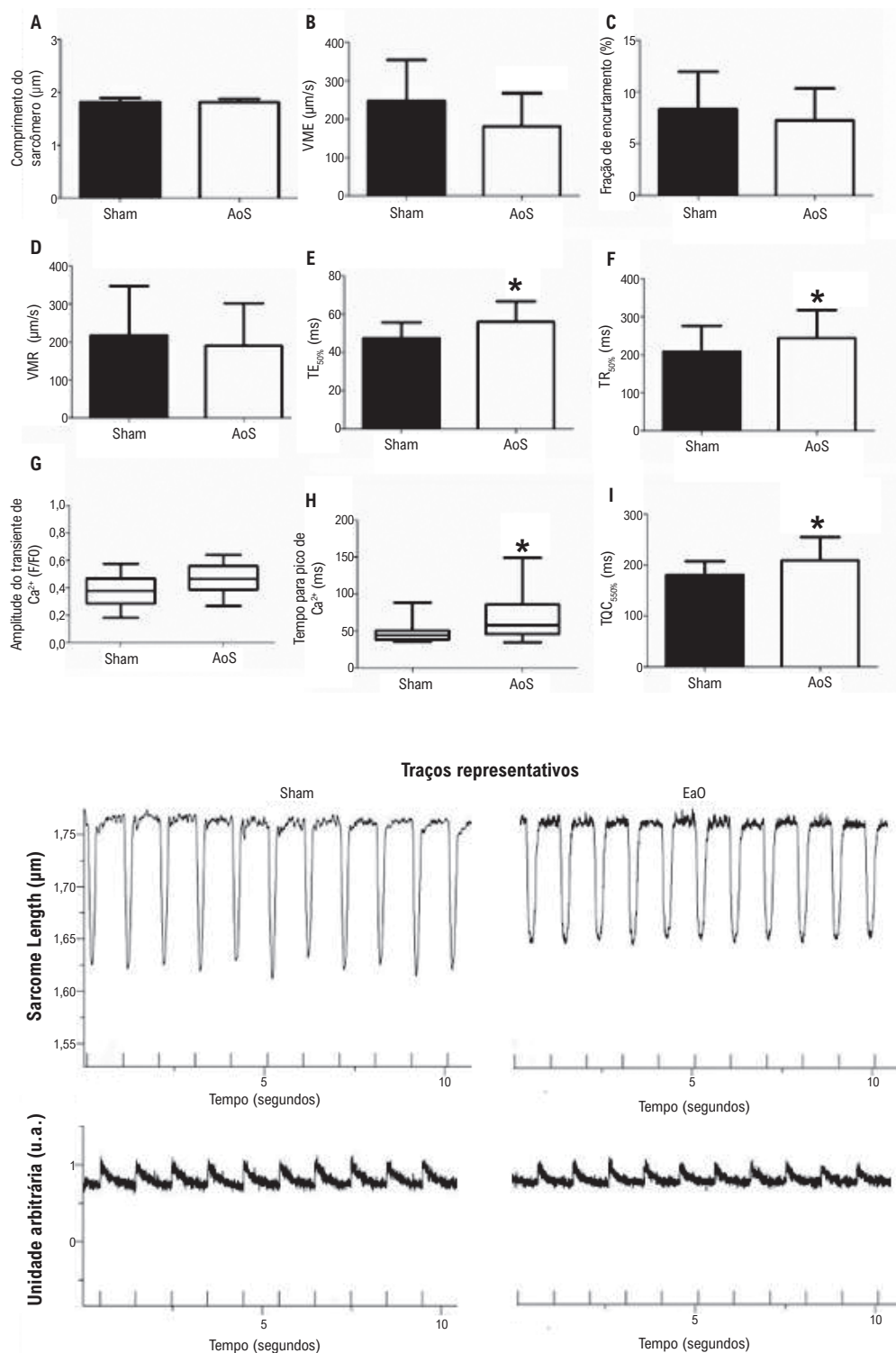


Figura 3 – A função mecânica dos cardiomiócitos e o manejo do cálcio do cardiomiócito. VME: velocidade máxima de encurtamento; VMR: velocidade máxima de relaxamento; $TE_{50\%}$: tempo para 50% de encurtamento; $TR_{50\%}$: tempo para 50% de relaxamento; $TQC_{50\%}$: Tempo para 50% de queda do Ca^{2+} . Dados são expressos como média $\pm$ DP, ou mediana (percentil 25; percentil 75). Placebo: animais submetidos à cirurgia simulada ($n=6$; número de células: 36); EaO: animais submetidos à cirurgia de estenose aórtica ($n=6$; número de células = 36). Teste t de Student. * $p < 0,05$.

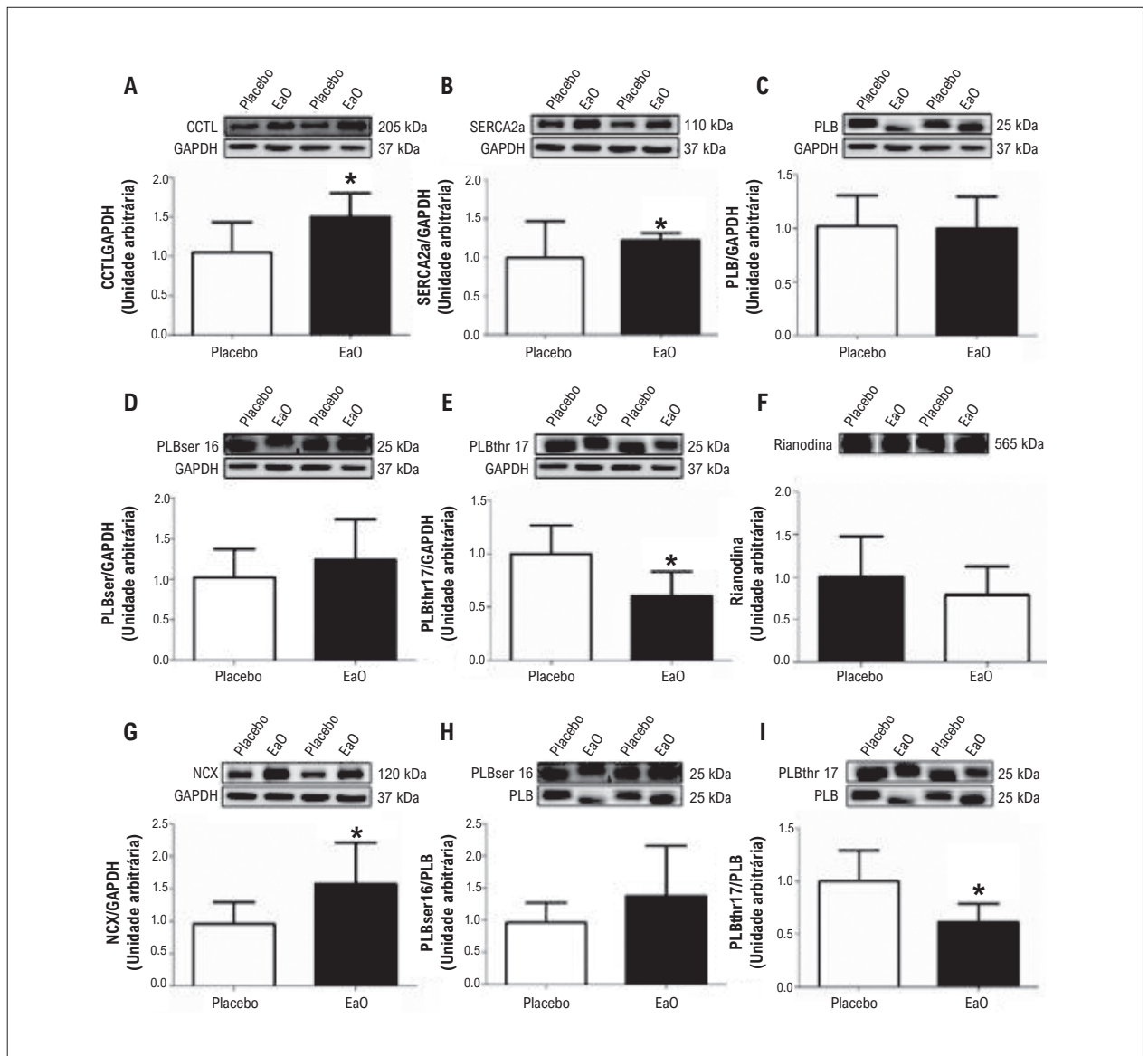


Figura 4 – Expressão da proteína de manejo de cálcio. Dados são expressos como média $\pm$ DP. Placebo: animais submetidos à cirurgia simulada ($n=7$); EaO: animais submetidos à cirurgia de estenose aórtica ($n=7$). CCTL: canais de cálcio do tipo L; SERCA2a: retículo sarco/endoplasmático de Ca^{2+} ; PLB: Fosfolamban; PLB_{ser16}: fosfolamban fosforilada em serina 16; PLB_{thr17}: fosfolamban fosforilada em treonina 17; NCX: antiportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Rianodina é expressa sem normalização. Teste *t* de Student. * $p < 0.05$.

SERCA2a e CCTL. O bloqueio do ácido ciclopiazônico e a potenciação pós-pausa foram utilizados para avaliar o potencial para recaptção do Ca^{2+} e a capacidade funcional de SERCA2a. Havia uma diferença na resposta entre as manobras para analisar a função de SERCA2a. A contração pós-reposo mostrou que o potencial para a recaptção do Ca^{2+} foi prejudicado pela estenose aórtica. Porém, após o bloqueio de SERCA2a devido ao ácido ciclopiazônico, os grupos placebo e EaO mostraram respostas similares às variáveis analisadas. Considerando que os animais com a cardiopatia demonstraram maior expressão da referida proteína, a porcentagem do bloqueio deve ter sido mais alta no grupo placebo, por ter menor quantidade de SERCA2a do que o grupo EaO. Porém, como o número de proteínas não

bloqueadas no grupo EaO foi maior do que no grupo placebo, é possível considerar que este grupo remanescente de SERCA2a pós-bloqueio em animais com EaO demonstrou dano funcional.

Nossos dados estão de acordo com estudos anteriores, que sugerem a estenose aórtica como sendo indutor da deterioração funcional de SERCA2a.^{11,12,16} Além disso, nossos achados mostram que a expressão aumentada de SERCA2a, o principal mantenedor da homeostase citosólica de Ca^{2+} , não foi suficiente para compensar pela redução na atividade intrínseca desta proteína; esta hipótese é reforçada pelo resultados deste estudo, que demonstraram tempo reduzido para atingir 50% da queda do cálcio em cardiomiócitos. Como SERCA2a é uma ATPase, sob condições de baixa adenosina trifosfato (ATP), a atividade

intrínseca desta proteína poderia ser prejudicada, causando disfunção na recaptação do Ca^{2+} pelo RS.⁴⁵ Em favor desta hipótese, um estudo prévio feito pelo nosso grupo (esses resultados não estão publicados) mostrou que animais com EaO, duas semanas após cirurgia, apresentaram aumento no fator induzido por hipoxia-1 (HIF-1 α), indicador mais importante do déficit de oxigênio tecidual, que pode indicar uma redução na produção de ATP.

Além das alterações mencionadas anteriormente, este estudo identificou uma redução na forforilação de fosfolambam em treonina 17, sugerindo que o prejuízo da recaptação de Ca^{2+} pode não só ser atribuído ao prejuízo funcional intrínseco de SERCA2a, mas também ao maior bloqueio desta proteína pela fosfolambam.

O bloqueio de diltiazem e a elevação de Ca^{2+} extracelular no músculo papilar mostrou que animais com doença cardíaca tinham a função CCTL prejudicada. Embora tenha havido um aumento na expressão de proteína desses canais, houve um aumento no tempo para alcançar o pico de Ca^{2+} em cardiomiócitos isolados, uma redução na VME e aumento no $\text{TE}_{50\%}$. Esses achados estão de acordo com os resultados da literatura, que mostram que o prejuízo cardíaco por EaO geram uma variante de *splicing fetal* ($\text{Ca}_v1.2_{e21+22}$) que reduz a expressão e a atividade desses canais, e que aumenta a ubiquitinação de CCTL via degradação proteossomal.²¹ Além disso, no remodelamento patológico pela EaO juntamente à redução de I_{Ca} , há ineficiência no acoplamento de CCTLs com receptores Rianodina, tanto devido à degradação de túbulos T quanto pela redução de junctofilina-2, a proteína responsável por ancorar o retículo sarcoplasmático à membrana celular.²⁰

Limitações do estudo

Neste estudo, os cardiomiócitos não foram isolados somente no ventrículo esquerdo. Então, os resultados dos cardiomiócitos tanto dos ventrículos esquerdo como direito foram avaliados e discutidos. É importante enfatizar que um entendimento adequado da fisiologia cardíaca em estudos celulares requer conhecimento sobre a contratilidade ventricular, já que os ventrículos direito e esquerdo têm propriedades funcionais distintas. Assim, também seria relevante realizar uma análise molecular em ambos os ventrículos; porém, a expressão das proteínas do trânsito de cálcio apenas foi realizada no VE.

Referências

1. Katz AM. Heart Failure. In: Katz AM, editor. Physiology of the Heart. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 510-47.
2. Opie LH. Myocardial Contraction and Relaxation. In: Opie LH, editor. The Heart. Physiology from Cell to Circulation. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 209-31.
3. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. Circulation. 2013;128(4):388-400. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
4. Nabeebaccus A, Sag CA, Webb I, Shah AM. Cellular Basis for Heart Failure. In: Mann DL, Felker GM, editors. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 3rd ed. Amsterdam: Saunders; 2016. p. 28-41.

Conclusões

Nosso estudo buscou esclarecer e facilitar o entendimento sobre os eventos fisiopatológicos do trânsito de cálcio e sobre as mudanças em seus agentes reguladores principais no processo patológico cardíaco causado pela estenose aórtica. De acordo com nossos resultados, neste modelo experimental de IC, há mudanças relevantes na dinâmica do cálcio devido a alterações na expressão de NCX e SERCA2a, na expressão da proteína do CCTL, e redução da fosforilação do resíduo Thr(17) de PLB. Além disso, o dano funcional da SERCA2a e do CCTL foram essenciais para a deterioração contrátil e do relaxamento. Assim, é importante desenvolver tratamentos que foquem não só em SERCA2a e CCTL, mas também no entendimento de todos os processos patológicos para reequilibrar o fluxo do cálcio intracelular e a função cardíaca.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva VL, Campos DHS, Leopoldo A, Cicogna AC; Obtenção de dados: Silva VL, Souza SLB, Mota GAF, Campos DHS, Melo AB, Vileigas DF, Coelho PM, Sant'Ana PG, Bazan SGZ, Leopoldo A, Cicogna AC; Análise e interpretação dos dados: Silva VL, Souza SLB, Mota GAF, Campos DHS, Sant'Ana PG, Bazan SGZ, Leopoldo A, Cicogna AC; Análise estatística: Silva VL, Melo AB, Vileigas DF, Coelho PM, Leopoldo A, Cicogna AC; Obtenção de financiamento: Silva VL, Campos DHS, Cicogna AC; Redação do manuscrito: Silva VL, Souza SLB, Mota GAF, Melo AB, Cicogna AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva VL, Souza SLB, Mota GAF, Cicogna AC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP (2015/20013-5).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Vitor Loureiro da Silva pela Universidade de São Paulo.

9. Mishra S, Sabbah HN, Rastogi S, Imai M, Gupta RC. Reduced Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Uptake and Increased Na⁺-Ca²⁺ Exchanger Expression in Left Ventricle Myocardium of Dogs with Progression of Heart Failure. *Heart Vessels*. 2005;20(1):23-32. doi: 10.1007/s00380-004-0792-6.
10. Mørk HK, Sjaastad I, Sejersted OM, Louch WE. Slowing of Cardiomyocyte Ca²⁺ Release and Contraction During Heart Failure Progression in Postinfarction Mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(4):1069-79. doi: 10.1152/ajpheart.01009.2008.
11. Schouten VJ, Vliegen HW, van der Laarse A, Huysmans HA. Altered Calcium Handling at Normal Contractility in Hypertrophied Rat Heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1990;22(9):987-98. doi: 10.1016/0022-2828(90)91038-9.
12. Szymanska G, Strömer H, Kim DH, Lorell BH, Morgan JP. Dynamic Changes in Sarcoplasmic Reticulum Function in Cardiac Hypertrophy and Failure. *Pflugers Arch*. 2000;439(3):339-48. doi: 10.1007/s004249900097.
13. Wang Z, Nolan B, Kutschke W, Hill JA. Na⁺-Ca²⁺ Exchanger Remodeling in Pressure Overload Cardiac Hypertrophy. *J Biol Chem*. 2001;276(21):17706-11. doi: 10.1074/jbc.M100544200.
14. Souza SLB, Mota GAF, Silva VL, Sant'Ana PG, Vileigas DF, Campos DHS, et al. Adjustments in β -Adrenergic Signaling Contribute to the Amelioration of Cardiac Dysfunction by Exercise Training in Supravalvular Aortic Stenosis. *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(4):665-81. doi: 10.33594/000000247.
15. Mota GAF, Souza SLB, Silva VL, Gatto M, Campos DHS, Sant'Ana PG, et al. Cardioprotection Generated by Aerobic Exercise Training is not Related to the Proliferation of Cardiomyocytes and Angiotensin-(1-7) Levels in the Hearts of Rats with Supravalvular Aortic Stenosis. *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(4):719-35. doi: 10.33594/000000251.
16. Silveira CFSMP, Campos DHS, Freire PP, Deus AF, Okoshi K, Padovani CR, et al. Importance of SERCA2a on Early Isolated Diastolic Dysfunction Induced by Supravalvular Aortic Stenosis in Rats. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(5):5742. doi: 10.1590/1414-431X20175742.
17. De Tomasi LC, Campos DHS, Sant'Ana PG, Okoshi K, Padovani CR, Murata GM, et al. Pathological Hypertrophy and Cardiac Dysfunction are Linked to Aberrant Endogenous Unsaturated Fatty Acid Metabolism. *PLoS One*. 2018;13(3):0193553. doi: 10.1371/journal.pone.0193553.
18. Hiemstra JA, Veteto AB, Lambert MD, Olver TD, Ferguson BS, McDonald KS, et al. Chronic Low-Intensity Exercise Attenuates Cardiomyocyte Contractile Dysfunction and Impaired Adrenergic Responsiveness in Aortic-Banded Mini-Swine. *J Appl Physiol*. 2018;124(4):1034-44. doi: 10.1152/japplphysiol.00840.2017.
19. Lu YM, Huang J, Shioda N, Fukunaga K, Shirasaki Y, Li XM, et al. CaMKII δ B Mediates Aberrant NCX1 Expression and the Imbalance of NCX1/SERCA in Transverse Aortic Constriction-Induced Failing Heart. *PLoS One*. 2011;6(9):24724. doi: 10.1371/journal.pone.0024724.
20. Xu M, Zhou P, Xu SM, Liu Y, Feng X, Bai SH, et al. Intermolecular Failure of L-type Ca²⁺ Channel and Ryanodine Receptor Signaling in Hypertrophy. *PLoS Biol*. 2007;5(2):21. doi: 10.1371/journal.pbio.0050021.
21. Hu Z, Wang JW, Yu D, Soon JL, de Kleijn DP, Foo R, et al. Aberrant Splicing Promotes Proteasomal Degradation of L-type CaV1.2 Calcium Channels by Competitive Binding for CaV β Subunits in Cardiac Hypertrophy. *Sci Rep*. 2016;6:35247. doi: 10.1038/srep35247.
22. van Deel ED, de Boer M, Kuster DW, Boontje NM, Holemans P, Sipido KR, et al. Exercise Training Does Not Improve Cardiac Function in Compensated or Decompensated Left Ventricular Hypertrophy Induced by Aortic Stenosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(6):1017-25. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.01.016.
23. Bentivegna LA, Ablin LW, Kihara Y, Morgan JP. Altered Calcium Handling in Left Ventricular Pressure-Overload Hypertrophy as Detected with Aequorin in the Isolated, Perfused Ferret Heart. *Circ Res*. 1991;69(6):1538-45. doi: 10.1161/01.res.69.6.1538.
24. van Deel ED, Octavia Y, de Waard MC, de Boer M, Duncker DJ. Exercise Training has Contrasting Effects in Myocardial Infarction and Pressure Overload Due to Divergent Endothelial Nitric Oxide Synthase Regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1968. doi: 10.3390/ijms19071968.
25. Vileigas DF, Harman VM, Freire PP, Marciano CLC, Sant'Ana PG, Souza SLB, et al. Landscape of Heart Proteome Changes in a Diet-Induced Obesity Model. *Sci Rep*. 2019;9(1):18050. doi: 10.1038/s41598-019-54522-2.
26. Bregagnollo EA, Zornoff LA, Okoshi K, Sugizaki M, Mestrinel MA, Padovani CR, ET AL. Myocardial Contractile Dysfunction Contributes to the Development of Heart Failure in Rats with Aortic Stenosis. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):109-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.06.006.
27. Louch WE, Sheehan KA, Wolska BM. Methods in Cardiomyocyte Isolation, Culture, and Gene Transfer. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(3):288-98. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.06.012.
28. Charan J, Biswas T. How to Calculate Sample Size for Different Study Designs in Medical Research? *Indian J Psychol Med*. 2013;35(2):121-6. doi: 10.4103/0253-7176.116232.
29. Pacagnelli FL, Okoshi K, Campos DHS, Souza RWA, Padovani CR, Carvalho RF, et al. Physical Training Attenuates Cardiac Remodeling in Rats with Supra-Aortic Stenosis. *J. Clin. Exp. Cardiol*. 2014;20(8):1-17.
30. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DH, Pagan LU, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial Effects of Physical Exercise on Functional Capacity and Skeletal Muscle Oxidative Stress in Rats with Aortic Stenosis-Induced Heart Failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8695716. doi: 10.1155/2016/8695716.
31. Souza RW, Fernandez GJ, Cunha JP, Piedade WP, Soares LC, Souza PA, et al. Regulation of Cardiac microRNAs Induced by Aerobic Exercise Training During Heart Failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(10):1629-41. doi: 10.1152/ajpheart.00941.2014.
32. Souza PA, Souza RW, Soares LC, Piedade WP, Campos DH, Carvalho RF, et al. Aerobic Training Attenuates Nicotinic Acetylcholine Receptor Changes in the Diaphragm Muscle During Heart Failure. *Histol Histopathol*. 2015;30(7):801-11. doi: 10.14670/HH-11-581.
33. Souza RW, Piedade WP, Soares LC, Souza PA, Aguiar AF, Vechetti-Júnior IJ, et al. Aerobic Exercise Training Prevents Heart Failure-Induced Skeletal Muscle Atrophy by Anti-Catabolic, but not Anabolic Actions. *PLoS One*. 2014;9(10):e110020. doi: 10.1371/journal.pone.0110020.
34. Plitt GD, Spring JT, Moulton MJ, Agrawal DK. Mechanisms, Diagnosis, and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Diastolic Dysfunction. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(8):579-89. doi: 10.1080/14779072.2018.1497485.
35. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of Physiological and Pathological Cardiac Hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(7):387-407. doi: 10.1038/s41569-018-0007-y.
36. Diwan A, Hill JA, Force TL. Molecular Basis for Heart Failure. In: Mann DL, Felker GM, editors. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3rd ed. Amsterdam: Saunders; 2016. p. 1-27.
37. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, et al. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3920195. doi: 10.1155/2017/3920195.
38. Maillet M, van Berlo JH, Molkentin JD. Molecular Basis of Physiological Heart Growth: Fundamental Concepts and New Players. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(1):38-48. doi: 10.1038/nrm3495.
39. Mann DL. Pathophysiology of Heart Failure. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Amsterdam: Saunders; 2012. p. 487-504.
40. van Heerebeek L, Paulus WJ. Alterations in Ventricular Function: Diastolic Heart Failure. In: Mann DL, Felker GM, editors. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3rd ed. Amsterdam: Saunders; 2016. p. 156-76.
41. Gu J, Zhao F, Wang Y, Gao J, Wang X, Xue J, et al. The Molecular Mechanism of Diastolic Heart Failure. *Integr Med Int*. 2015;2:143-8. doi: 10.1159/000441223.

42. Souders CA, Borg TK, Banerjee I, Baudino TA. Pressure Overload Induces Early Morphological Changes in the Heart. *Am J Pathol.* 2012;181(4):1226-35. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.015.
43. Maki T, Gruver EJ, Davidoff AJ, Izzo N, Toupin D, Colucci W, et al. Regulation of Calcium Channel Expression in Neonatal Myocytes by Catecholamines. *J Clin Invest.* 1996;97(3):656-63. doi: 10.1172/JCI118462.
44. Hasenfuss G, Mann DL. Pathophysiology of Heart Failure. In: Libby P, Zipes DP, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 11th ed. Amsterdam: Elsevier; 2019. p. 442-460.
45. Periasamy M, Bhupathy P, Babu CJ. Regulation of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ + ATPase Pump Expression and its Relevance to Cardiac Muscle Physiology and Pathology. *Cardiovasc Res.* 2008;77(2):265-73. doi: 10.1093/cvr/cvm056.



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

A Importância dos Estudos de Evolução Temporal Usando Modelos Experimentais de Doenças Cardíacas

The Importance of Time-Course Studies Using Experimental Models of Cardiac Diseases

Diego Santos Souza¹ e Danilo Roman-Campos¹

Laboratório de CardioBiologia, Departamento de Biofísica, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, ¹ São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Cenário Disfuncional dos Principais Componentes Responsáveis pelo Equilíbrio do Trânsito de Cálcio Miocárdico na Insuficiência Cardíaca Induzida por Estenose Aórtica

De acordo com o *American College of Cardiology*, a Síndrome de Insuficiência Cardíaca (IC) é definida como uma síndrome clínica complexa que resulta de qualquer comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular ou da ejeção de sangue.¹ O agente etiológico da síndrome clínica da IC pode ter diferentes origens, as quais impactam no prognóstico e impõem a necessidade de estratégias de tratamento específicas. Deve-se ressaltar a relevância de dados específicos para enfatizar essas diferenças na IC, incluindo sua evolução temporal.² Esta visão é similar à atual diretriz brasileira para IC.³ Apesar da melhora no tratamento e gestão da IC, com uma redução na taxa de mortalidade geral ao longo do tempo,⁴ o número de mortes e os custos econômicos ainda são altos. Em 2014, uma revisão profunda, incluindo 197 países, mostrou que o custo econômico global da IC em 2012 foi estimado em US \$ 108 bilhões por ano.⁵ É importante ressaltar que os gastos da IC foram muito diferentes em países de alta, média e baixa renda.⁵ Por exemplo, entre 2014-2020, os custos médicos totais medianos anuais para atendimento à insuficiência cardíaca foram estimados em US \$ 24.383 por paciente nos Estados Unidos da América,⁶ enquanto no Brasil em 2015, o custo médio por paciente com IC foi de 1569 US \$, considerando a taxa de câmbio de 2015.⁷ O alto custo por paciente provavelmente está relacionado à falta de terapias eficazes para melhorar a saúde humana durante a IC. Então, desvendar as bases moleculares da remodelação cardíaca encontrada na doença é um dos principais desafios da medicina cardiovascular.

Nos últimos anos, avanços significativos na compreensão dos mecanismos moleculares da hipertrofia compensada e descompensada e da insuficiência cardíaca em resposta aos sinais de estresse mostraram que muitos fatores extracelulares e vias de sinalização estão envolvidos na remodelação dos cardiomiócitos, as células contráteis funcionais encontradas no

tecido cardíaco. Como o curso da IC é etiológico-dependente, é fundamental entender como a síndrome de IC se desenvolve em diferentes modelos. Por exemplo, a dinâmica intracelular do Ca^{2+} é modificada nas diferentes etiologias de IC com fração de ejeção reduzida (HFrEF) ou preservada (HFpEF). Em modelos animais de HFpEF e HFrEF diabéticos ou hipertensos, os estudos mostraram que a magnitude e a cinética da liberação de Ca^{2+} permanecem inalteradas em ambos os modelos de HFpEF, mas prejudicadas em HFrEF. Embora a densidade da proteína Sarco/retículo endoplasmático Ca^{2+} adenosina trifosfatase-2a (SERCA) tenha sido reduzida nesses modelos HFrEF e HFpEF, no modelo HFpEF para hipertensão, isso é compensado pelo aumento da fosforilação PLB (Fosfolamban é uma proteína capaz de modular a SERCA2A), mas não em HFrEF e HFpEF diabéticos, resultando em retardo da recaptação de Ca^{2+} intracelular por SERCA.⁸

Um dos modelos animais mais usados para estudar a IC consiste na colocação de uma faixa constritiva de diâmetros variáveis ao redor da aorta ascendente.⁹ É importante ressaltar que a idade do animal, o diâmetro da banda e o posicionamento da constrição impactam no desfecho da doença. Isso provavelmente explica a variedade de fenótipos encontrados em estudos básicos disponíveis na literatura. Um dos primeiros estudos usando este modelo descreveu alterações morfológicas precoces no coração, o qual foi notável 2 meses após a bandagem aórtica com aumento de 80% do peso da massa do ventrículo esquerdo. A seguir, a literatura explorou vários aspectos da síndrome de IC usando esse modelo animal. Um dos modelos mais estudados neste cenário é o modelo do rato usando uma faixa de prata (0,6–0,7 mm de diâmetro interno) colocada 3 mm distante da raiz da aorta ascendente. Artigos anteriores encontraram mudanças estruturais no coração logo 3 semanas após o procedimento cirúrgico,¹⁰ e a gravidade da remodelação cardíaca aumentou ao longo do tempo. No entanto, os autores não exploraram as alterações estruturais do coração mais tardiamente no modelo experimental em seu estudo seminal. Como o estágio final da síndrome de IC pode variar desde os estágios iniciais, é importante compreender os mecanismos moleculares subjacentes envolvidos na fase crônica da IC induzida pela estenose aórtica.

A este respeito, o estudo recente de da Silva et al.,¹¹ avançou nesse campo. Usando o mesmo modelo de rato descrito anteriormente, eles relataram que 28 semanas após a estenose aórtica em ratos foi encontrada na avaliação ecocardiográfica, atenuação significativa da fração de encurtamento e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, juntamente com o aumento do diâmetro diastólico do

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Insuficiência Cardíaca; Mortalidade; Custos de Cuidados Médicos; Remodelação Ventricular; Miócitos Cardíacos; Ratos.

Correspondência: Danilo Roman-Campos •

Departamento de Biofísica, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP – Rua Botucatu, 862, BCE, 2 Andar. CEP 04023-062, Vila Clementino, São Paulo, SP – Brasil
Email: drcampos@unifesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210997>

ventrículo esquerdo, um achado comum em vários modelos animais de IC.¹² De fato, usando ensaio isolado do músculo papilar do ventrículo esquerdo, eles descobriram no ensaio de contração pós-reposo clássico que o músculo papilar tinha capacidade mecânica reduzida em comparação com o grupo de controle usando baixa concentração de cálcio extracelular. Uma vez que os níveis de cálcio foram aumentados, os valores foram semelhantes aos do grupo controle, sugerindo prejuízo na dinâmica do Ca^{2+} no grupo experimental, como é esperado durante a IC. Foi curioso que o nível de expressão do canal de cálcio do tipo L foi avaliado, ele foi encontrado aumentado no grupo experimental, o que não está de acordo com o ensaio do músculo papilar. No entanto, é importante destacar que proteínas auxiliares adicionais dão origem à função do canal de cálcio tipo L in vivo, e essas proteínas podem modular a função do canal.¹³ Assim, estudos funcionais usando a técnica de patch-clamp podem revelar esse resultado aparentemente contraditório. Além disso, os autores descobriram que o nível de expressão da principal bomba de extrusão citoplasmática de Ca^{2+} encontrada nos

cardiomiócitos, a SERCA2A, estava aumentada. No entanto, a proporção fosforilada de fosfolambam (PLB) na treonina-17 sobre o nível de PLB total foi atenuada. A PLB fosforilada em treonina-17 pode aumentar a atividade de SERCA2A. Assim, o resultado indica extrusão prejudicada do cálcio citoplasmático nos cardiomiócitos, como encontrado em outros modelos de IC.^{12,14,15} Na verdade, o resultado está bem alinhado com o aumento do tempo de decaimento do Ca^{2+} avaliado em cardiomiócitos isolados carregados com experimentos fura-2AM. Portanto, independentemente da etiologia da insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares são frequentemente observadas e refletidas em um distúrbio uniforme da homeostase do Ca^{2+} . O efeito bifásico observado da atividade SERCA sobre a propensão de ondas arritmogênicas de Ca^{2+} adiciona detalhes importantes para um melhor entendimento da homeostase do Ca^{2+} em diferentes modelos cardíacos.⁸

Assim, futuras investigações estudando o modelo animal na evolução temporal da doença podem contribuir significativamente para a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento da insuficiência cardíaca.

Referências

1. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(15):1966-2011. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.001
2. Bozkurt B, Hershberger RE, Butler J, Grady KL, Heidenreich PA, Isler ML, et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14(4):e000102. doi:10.1161/HCQ0000000000000102
3. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi:10.36660/abc.20210367
4. Santos SC, Villela PB, Oliveira GMM. Mortality Due to Heart Failure and Socioeconomic Development in Brazil between 1980 and 2018. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(5):944-51. doi:10.36660/abc.20200902
5. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):368-76. doi:10.1016/j.ijcard.2013-12.028
6. Urbich M, Globe G, Pantiri K, Heisen M, Bennison C, Wirtz HS, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014-2020). *PharmacoEconomics*. 2020;38(11):1219-36. doi:10.1007/s40273-020-00952
7. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36. doi:10.5935/abc.20180104
8. Frisk M, Le C, Shen X, Røe AT, Hou Y, Manfra O, et al. Etiology-Dependent Impairment of Diastolic Cardiomyocyte Calcium Homeostasis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):405-19. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.044
9. Bugaisky LB, Siegel E, Whalen RG. Myosin isozyme changes in the heart following constriction of the ascending aorta of a 25-day old rat. *FEBS Lett*. 1983;161(2):230-4. doi:10.1016/0014-5793(83)81014-X
10. Mendes O C, Campos DH, Damatto RL, Sugizaki MM, Padovani CR, Okoshi K, et al. [Cardiac remodeling: serial analysis and indexes for early detection of ventricular dysfunction]. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):463-475.
11. Silva VL da, Souza SLB de, Mota GAF, Campos DHS, Melo AB, Vileigas DF, et al. Cenário Disfuncional dos Principais Componentes Responsáveis pelo Equilíbrio do Trânsito de Cálcio Miocárdico na Insuficiência Cardíaca Induzida por Estenose Aórtica. *Arq Bras Cardiol*. 2021; DOI: 10.36660/abc.20200618
12. Roman-Campos D, Sales-Junior P, Duarte HL, Gomes ER, Lara A, Campos P, et al. Novel insights into the development of chagasic cardiomyopathy: role of PI3Kinase/NO axis. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):3011-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.020
13. Hullin R, Khan IF, Wirtz S, Mohacs P, Varadi G, Schwartz A, et al. Cardiac L-type calcium channel beta-subunits expressed in human heart have differential effects on single channel characteristics. *J Biol Chem*. 2003;278(24):1623-30. doi: 10.1074/jbc.M211164200
14. Roman-Campos D, Sales-Júnior P, Duarte HL, Gomes ER, Guatimosim S, Ropert C, Gazzinelli RT, Cruz JS. Cardiomyocyte dysfunction during the chronic phase of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(2):243-5. doi:10.1590/0074-0276108022013019
15. Cruz JS, Santos-Miranda A, Sales-Junior P, Monti-Rocha R, Campos PP, Machado FS, Roman-Campos D. Altered Cardiomyocyte Function and Trypanosoma cruzi Persistence in Chagas Disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(5):1028-33. doi: 10.429/ajtmh.15-0255



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

Associação entre a Gravidade da Doença Arterial Coronariana e Câncer de Pulmão: Um Estudo Piloto Transversal

Association between the Severity of Coronary Artery Disease and Lung Cancer: A Pilot Cross-Sectional Study

Mingzhuang Sun,*¹ Qian Yang,*¹ Meng Li,² Jing Jing,¹ Hao Zhou,¹ Yundai Chen,¹ Shunying Hu¹

Chinese PLA General Hospital - Department of Cardiology,¹ Beijing - China

Chinese PLA General Hospital - Department of Medical Records Management,² Beijing - China

* Os autores contribuíram igualmente para esse estudo

Resumo

Fundamento: A relação direta entre a doença arterial coronariana (DAC) e o câncer de pulmão não é bem conhecida.

Objetivo: Investigar a associação entre a gravidade anatômica da DAC e do câncer de pulmão.

Métodos: Trezentos pacientes, incluindo 75 recém-diagnosticados com câncer de pulmão e 225 pacientes correspondentes sem câncer, foram submetidos à angiografia coronária durante a internação, sem intervenção coronária percutânea (ICP) prévia nem enxerto de bypass da artéria coronária (CABG). O escore SYNTAX foi utilizado para avaliar a gravidade da DAC. Uma pontuação alta no escore foi definida como > 15 (o maior quartil do escore SYNTAX). O teste de tendência de Cochran-Armitage foi utilizado para verificar a distribuição dos escores dos pacientes. Uma análise de regressão logística foi utilizada para avaliar a associação entre a gravidade da DAC e o câncer de pulmão. Os valores de p foram estabelecidos quando o nível de significância era 5%.

Resultados: A tendência de distribuição dos escores SYNTAX dos pacientes por quartis foi diferente entre aqueles com câncer de pulmão e controles (do quartil mais baixo ao mais alto: 20,0%; 20,0%; 24,0%; 36,0% vs. 26,7%; 26,2%; 25,8%; 21,3%; p=0,022). A pontuação no escore SYNTAX foi mais alta em pacientes com câncer do que nos pacientes controle (36,0% vs. 21,3%, p=0,011). O maior quartil do escore demonstrou mais riscos de desenvolver câncer de pulmão em comparação ao quartil mais baixo (OR: 2.250, IC95%: 1.077 a 4.699 ; P-trend= 0,016). Após ajustes, os pacientes no maior quartil do escore SYNTAX tinham mais risco de desenvolver câncer de pulmão (OR: 2.1049, IC95%: 1.008 a 4.584; P-trend= 0,028). Pacientes com escores SYNTAX alto (> 15) tinham 1.985 mais chances de ter câncer de pulmão (IC95%: 1.105–3.563, P= 0,022).

Conclusão: A gravidade anatômica da DAC está associada ao risco de câncer de pulmão, o que indica que um rastreamento completo deste tipo de câncer possa ser mais significativo entre pacientes com DAC.

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana/complicações; Neoplasias Pulmonares/complicações; Angiografia Coronária Percutânea/métodos; Índice de Gravidade de Doença; Escore Syntax; Intervenção Coronária Percutânea/métodos.

Abstract

Background: The direct relationship between coronary artery disease (CAD) and lung cancer is not well known.

Objective: To investigate the association between the anatomical severity of CAD and lung cancer.

Methods: Three-hundred study patients, including 75 recently diagnosed lung cancer patients and 225 matched non-cancer patients, underwent coronary angiography during hospitalization without previous percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG). The SYNTAX score (SXscore) was used to assess the severity of CAD. A high SXscore (SXhigh) grade was defined as SXscore > 15 (the highest quartile of the SXscore). The Cochran-Armitage test for trend was used to assess the distribution of patients' SXscores. Logistic regression analysis was used to assess the association between the severity of CAD and lung cancer. P-values were set when significance level was 5%.

Results: The distribution trend of patients' SXscore by quartiles was different between lung cancer patients and control patients (from the lowest to the highest quartile: 20.0%, 20.0%, 24.0%, 36.0% vs. 26.7%, 26.2%, 25.8%, 21.3%, p=0.022). The SX high grade was higher in lung cancer patients than in control patients (36.0% vs. 21.3%, p=0.011). The highest quartile of the SXscore showed higher risk of lung cancer in comparison to the lowest quartile (OR: 2,250, 95%CI: 1,077 to 4,699 ; P-trend= 0.016). After adjustment, patients in the highest quartile of the SXscore had higher risk of lung cancer (OR: 2,149, 95%CI: 1,008 to 4,584; P-trend= 0.028). Patients with high SXscore (> 15) had 1,985 times more chances of having lung cancer (95%CI: 1,105–3,563, P= 0.022).

Conclusions: The anatomical severity of CAD is associated with the risk of lung cancer, which indicates that a thorough lung cancer screening may be significant among severe CAD patients.

Keywords: Coronary Artery Disease/complications; Lung Neoplasms/complications; Coronary Angiography/methods; Severity of Illness Index; Percutaneous Coronary Intervention/methods.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Correspondência: Shunying Hu •

Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital - 28 Fuxing Road Beijing 100853 - China

E-mail: hsylyl@163.com

Artigo recebido em 15/05/2020, revisado em 29/01/2021, aceito em 24/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200478>

Introdução

Doenças cardíacas e cânceres são problemas de saúde críticos para seres humanos em todo o mundo.^{1,2} A toxicidade cardiovascular induzida pela terapia anticâncer levou ao novo campo interdisciplinar da cardio-oncologia.²⁻⁵ No momento, oncologistas e cardiologistas estão mais focados em doenças cardíacas relacionadas à terapia anticâncer entre os sobreviventes de câncer.^{6,7} Alguns estudos demonstram que há uma relação direta de interação entre doenças cardíacas e câncer.⁸

A doença arterial coronariana (DAC) e o câncer compartilham fatores de risco em comum, além de mecanismos fisiopatológicos.⁹⁻¹¹ Há grandes evidências que mostram que pacientes com câncer tinham mais riscos de desenvolver doenças cardiovasculares. Um estudo sueco mostrou que os cânceres estão associados ao maior risco de DAC; porém, neste caso, os pacientes tinham recebido tratamentos anticâncer, então o estudo não pôde demonstrar se havia ou não uma relação direta entre a DAC e o câncer.² Este fato de a gravidade da CAD estar ou não associada ao câncer foi pouco reportado até o momento. É essencial esclarecer se há uma relação potencial direta entre a DAC e o câncer para um melhor entendimento e administração dessas duas doenças.

O câncer de pulmão é o tipo de câncer mais comum, e uma das principais causas de morte ligada ao câncer.¹² Vale investigar a associação entre a DAC e o câncer de pulmão. Uma meta-análise mostrou que o câncer de pulmão esteve associado ao risco significativamente maior de DAC durante o acompanhamento em comparação aos pacientes sem câncer de pulmão.¹³ No estudo, os pacientes com câncer de pulmão foram acompanhados por mais de um ano após serem diagnosticados, então havia mais chances de terem recebido tratamentos anticâncer, o que não poderia excluir o efeito desses tratamentos na CAD. A relação direta entre a DAC e o câncer de pulmão não é bem compreendida até hoje. A hipótese de que a gravidade da CAD está associada a este tipo de câncer não foi reportada até o momento.

Realizamos um estudo transversal para investigar a associação direta entre a gravidade anatômica da CAD e o câncer de pulmão. Todos os pacientes com este tipo de câncer foram recentemente diagnosticados e não receberam nenhum tratamento anticâncer. Os pacientes controle não tinham câncer de pulmão e foram incluídos no estudo utilizando escores de propensão relacionados a pacientes com câncer. Todos os pacientes do estudo foram submetidos à angiografia coronária (AGC) durante a hospitalização inicial. A gravidade anatômica da DAC foi avaliada utilizando o escore SYNTAX, com base nas AGC.¹⁴ O objetivo deste estudo foi determinar se a gravidade anatômica da DAC está relacionada ao risco de câncer de pulmão.

Pacientes e Métodos

Pacientes do estudo

No Hospital Geral Chinese PLA, todos os dados dos pacientes internados estão armazenados no registro médico,

incluindo os angiogramas coronários. Havia 173 pacientes com câncer de pulmão (CID-10, código 34) e 49.968 sem nenhum tipo de câncer que foram submetidos à AGC (CID-9-MC, códigos 88,5; 88,55; 88,56 e 88,57) no departamento de cardiologia, de 1º de janeiro de 2009 a 31 de julho de 2019.

Os diagnósticos de câncer de pulmão foram validados de acordo com o diagnóstico patológico. Dos 173 pacientes com câncer de pulmão, 75 tinham sido recém-diagnosticados sem receber nenhum tratamento anticâncer e foram inseridos no estudo, à exceção de 31 com histórico de tratamento anticâncer e 67 que já tinham sido submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) ou enxerto de bypass da artéria coronária (CABG). Dos 48.968 pacientes sem câncer, 225 foram incluídos como pacientes controle por meio de escores de propensão em relação aos indivíduos com câncer (razão de 1:3), de acordo com idade, gênero, histórico familiar de DAC, índice de massa corporal (IMC), hábito de fumar, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia. Nenhum dos pacientes incluídos tinha histórico de doença do tecido conjuntivo ou outras doenças inflamatórias, nem de ICP ou CABG antes da hospitalização inicial. Um fluxograma do processo de inclusão dos pacientes é demonstrado na Figura 1.

Calculamos o tamanho da amostra utilizando o programa PASS. De acordo com parâmetros incluindo $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,20$; OR = 2 e a razão do caso-controle = 1:3, o tamanho da amostra do grupo com câncer de pulmão foi de 74, e o do grupo dos indivíduos sem câncer foi de 222. Neste estudo, incluímos 300 pacientes (75 com câncer de pulmão e 225 sem câncer) que estavam de acordo com a exigência do tamanho da amostra.

Escore SYNTAX da CAD com base na AGC

A gravidade da CAD foi avaliada utilizando o algoritmo do escore SYNTAX (descrito na íntegra em outros estudos).^{14,15} Todas as variáveis angiográficas relacionadas ao cálculo do escore SYNTAX foram computadas por dois cardiologistas intervencionistas experientes e cegos. Quando o escore de cada paciente foi diferente entre os dois cardiologistas, eles discutiam os angiogramas e chegavam a um escore comum. Os escores SYNTAX finais foram calculados por paciente e salvos em uma base de dados dedicada. O escore de 15 foi o maior quartil do estudo. Um escore baixo foi definido como ≤ 15 , e um escore alto, como > 15 . Na análise de regressão logística, definimos o escore > 15 como positivo.

Análise estatística

As estatísticas descritivas estão apresentadas como taxas de frequência e porcentagem para variáveis categóricas, e média $\pm$ desvio padrão (DP) e medianas [intervalo interquartil (IIQ)] para variáveis contínuas, de acordo com a normalidade dos dados. Avaliamos a normalidade dos dados com os testes de normalidade de Skewness e Kurtosis. Utilizamos o teste t para amostras independentes para comparar as médias entre os grupos quando as variáveis foram distribuídas normalmente. O teste U de Mann-Whitney não-paramétrico foi usado para as variáveis contínuas com distribuição normal, incluindo triglicérides, lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de

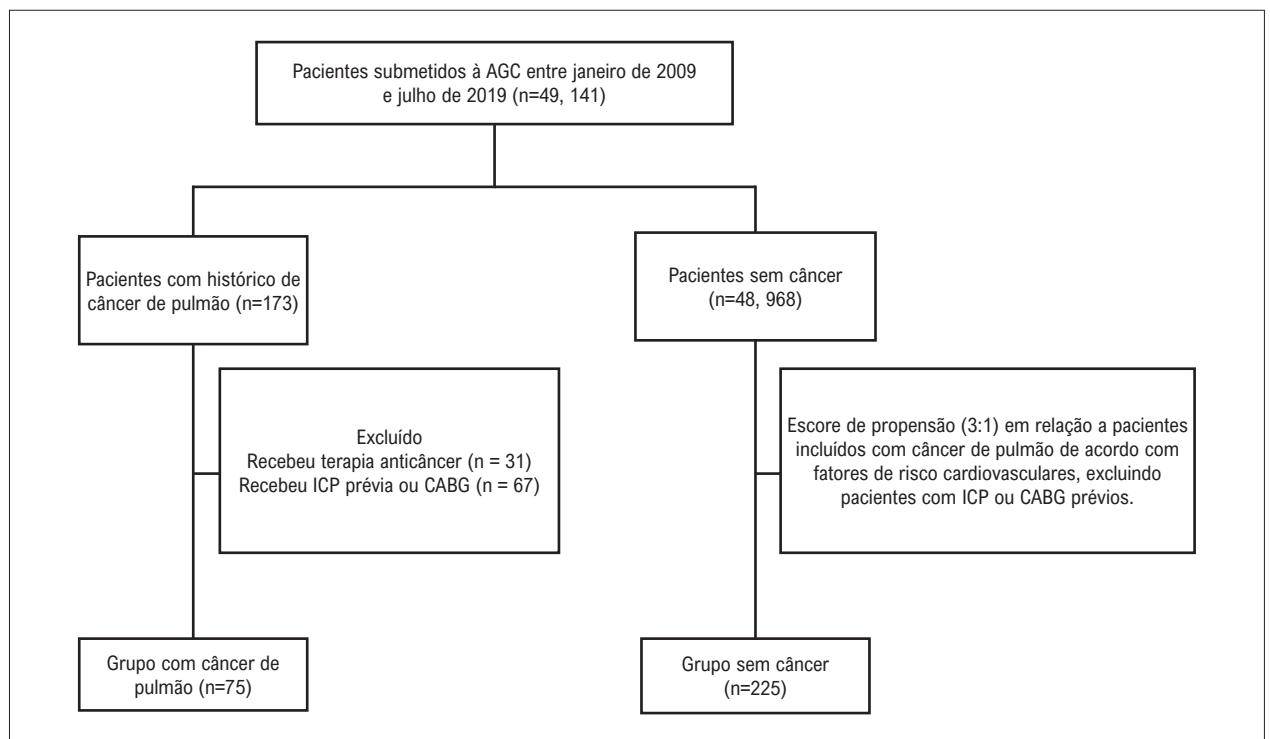


Figura 1 – Fluxograma dos pacientes do estudo.

alta densidade, glicemia de jejum, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, creatinina sérica e ácido úrico. Os testes qui-quadrado ou exato de Fisher foram usados para analisar as diferenças nas medidas categóricas.

O escore SYNTAX foi dividido em quartis com base na distribuição do escore em todos os indivíduos do estudo, sendo que o primeiro quartil foi usado como referência. Os valores do escore SYNTAX para os quartis 1, 2, 3 e 4 foram <4,0; 4,0–9,0; 9,0–15,0 e >15,0, respectivamente. O teste de tendência de Cochran-Armitage foi utilizado para analisar a distribuição dos escores dos pacientes. Avaliamos a relação entre a gravidade da DAC (escore SYNTAX estratificado em quartis) e o câncer de pulmão utilizando a análise de regressão logística, ajustando para fatores de risco comuns, incluindo idade, IMC, gênero e o hábito de fumar. A razão de chances (OR) e os intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados. Os valores de *p* eram bicaudais, e consideramos como significativos quando 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS, versão 23 (SPSS, Inc. Chicago, IL, EUA) e com o SAS (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte).

Resultados

Características dos pacientes

Os indivíduos do estudo faziam parte de uma população específica do hospital geral Chinês PLA. A idade média dos 300 pacientes do estudo era $63,5 \pm 9,7$ anos, e 70 (23,3%) eram do sexo feminino. Todos os 75 pacientes com câncer de pulmão tinham evidências patológicas da doença; 69 (92%)

foram diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas; e os outros 6 (8%), com câncer de pulmão de células pequenas. Quarenta e oito pacientes (75%) tinham câncer estágio I ou II; 12 deles (16%), estágio III; e 4 (5,3%), estágio IV; não foi possível confirmar o estágio da doença para outros 11 pacientes (14,7%). Quatro pacientes (5,3%) apresentavam metástase. Os pacientes com câncer de pulmão não tinham recebido tratamentos anticâncer antes da hospitalização inicial.

Não houve diferença significativa para idade, gênero, hábito de fumar (estratificado como os que nunca fumaram e os que sempre fumaram), IMC, histórico familiar de DAC, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia entre pacientes com câncer de pulmão e pacientes sem câncer. Porém, o histórico de fumar apresentou diferenças entre o grupo com câncer de pulmão e os pacientes controle quando o histórico de fumar foi estratificado como os que nunca fumaram, os que fumaram no passado e os que fumam atualmente, o que foi ajustado na análise de regressão logística. A fração de ejeção (FE) e os dados laboratoriais foram comparáveis entre os pacientes com câncer de pulmão e os controle (Tabela 1).

Os escores SYNTAX gerais variaram de 0 a 40, com mediana de 10 [IIQ (4,0–15,0)]. Em pacientes com câncer de pulmão, havia 20,0%; 20,0%; 24,0% e 36,0% dos pacientes nos quartis mais baixo, médio-inferior, médio-superior e mais alto, respectivamente. Nos pacientes controle, a porcentagem de pacientes foi de 26,7%; 26,2%; 25,8% e 21,3% do quartil mais baixo ao mais alto, respectivamente. O teste de tendência de Cochran-Armitage mostrou que a tendência de distribuição dos escores dos pacientes diferiu entre pacientes com câncer

Tabela 1 – Características dos pacientes

Característica	Grupo câncer de pulmão (n = 75)	Grupo sem câncer (n = 225)	Valor de p
Gênero, n (%)			
Masculino	59 (78,7%)	171 (76,0%)	0,636 ^a
Feminino	16 (21,3%)	54 (24,0%)	
Idade (Anos)			
<65	34(45,3%)	120 (53,3%)	0,230 ^a
≥65	41(54,7%)	105 (46,7%)	
IMC, n (%)			
≤24	25 (33,30%)	73 (32,4%)	0,887 ^a
>24	50 (66,70%)	152 (67,6%)	
Fumar, n (%)			
Nunca fumaram	27(36,0%)	97 (43,1%)	0,279 ^a
Sempre fumaram	48(64,0%)	128 (56,9%)	
Fumar, n (%)			
Nunca fumaram	27 (36,0%)	97 (43,1%)	0,014 ^a
Já fumaram	21 (28,0%)	30 (13,3%)	
Fumam atualmente	27 (36,0%)	98 (43,6%)	
Histórico familiar de DAC, n (%)			
Não	69 (92,00%)	196 (87,1%)	0,253 ^a
Sim	6 (8,00%)	29 (12,9%)	
Hipertensão, n (%)			
Não	29 (38,7%)	84 (37,3%)	0,836 ^a
Sim	46 (61,3%)	141 (62,7%)	
Diabetes, n (%)			
Não	40 (53,3%)	131 (58,2%)	0,459 ^a
Sim	35 (46,7%)	94 (41,8%)	
Hiperlipidemia, n (%)			
Não	25(33,3%)	95 (42,2%)	0,174 ^a
Sim	50(66,7%)	130 (57,8%)	
Fração de Ejeção (%), n (%)			
<50	5(7,0%)	21 (11,7%)	0,279 ^a
≥50	66(93,0%)	159 (88,3%)	
Dados laboratoriais			
Colesterol total	4,035±0,950	4,029±1,015	0,968 ^b
Triglicérides, mmol/L	1,420 (IIQ [1,055–1,780])	1,360 (IIQ [1,020–1,860])	0,854 ^c
LDL-C, mmol/L	2,545 (IIQ [1,838–3,195])	2,340 (IIQ [1,850–3,058])	0,497 ^c
HDL-C, mmol/L	1,070 (IIQ [0,833–1,265])	0,980 (IIQ [0,830–1,185])	0,096 ^c
Glicemia de jejum, mmol/L	5,820 (IIQ [4,980–7,720])	5,710 (IIQ [4,895–7,725])	0,598 ^c
ALT, U/L	20,50 (IIQ [11,70–27,20])	21,40 (IIQ [15,20–30,70])	0,049 ^c
AST, U/L	17,20 (IIQ [13,70–25,10])	18,35 (IIQ [14,70–24,55])	0,355 ^c
Albumina, g/L	40,589±4,056	40,640±6,459	0,949 ^b
Creatinina sérica, µmol/L	76,70 (IIQ [66,80–84,80])	75,50 (IIQ [64,90–89,25])	0,910 ^c
Ácido úrico, mmol/L	328,10 (IIQ [266,00–396,70])	324,95 (IIQ [268,28–358,13])	0,984 ^c
Hemoglobina, g/L	135,76±16,647	139,55±16,059	0,088 ^b
Escore SYNTAX por quartis			
Quartil 1 (≤ 4.0)	15 (20,0%)	60 (26,7%)	0,022 ^d
Quartil 2 (4.0-9.0)	15 (20,0%)	59 (26,2%)	
Quartil 3 (9.0-15.0)	18 (24,0%)	58 (25,8%)	
Quartil 4 (>15.0)	27 (36,0%)	48 (21,3%)	
Escore SYNTAX por maior quartil			
Baixo (≤15)	48 (64,0%)	177 (78,7%)	0,011 ^a
Alto (>15)	27 (36,0%)	48 (21,3%)	

IMC: Índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: lipoproteína de alta densidade; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; IIQ: intervalo interquartil; Quartil 1-4: quartil mais baixo para o mais alto; ^ateste de qui-quadrado; ^bteste t de amostras independentes; ^cteste U de Mann-Whitney não paramétrico; ^dteste de tendência de Cochran-Armitage.

de pulmão e os controle, e o grupo com câncer tinham uma porcentagem significativamente mais alta de pacientes com escores SYNTAX mais alto. De acordo com a definição de escore SYNTAX alto e baixo pelo quartil mais alto (= 15), assim como o escore como o valor de corte, 75 pacientes apresentaram escore alto (> 15) e 225 pacientes apresentaram escore baixo (≤ 15). A taxa de escores altos foi maior em pacientes com câncer de pulmão do que nos pacientes controle (Tabela 1).

Associação entre a gravidade da DAC e o câncer de pulmão

A associação entre o escore SYNTAX e o câncer de pulmão foi analisada por quartis do escore. Associações significativas foram demonstradas entre o aumento do escore SYNTAX e o risco de desenvolver câncer de pulmão (P-trend=0,016). Após ajustes diferentes por idade, IMC, gênero e o hábito de fumar (os que nunca fumaram, os que já fumaram e os que fumam atualmente), o escore esteve correlacionado ao risco de câncer de pulmão (P-trend=0,024; P-trend=0,024; P-trend=0,029; P-trend=0,028, respectivamente). A razão de chances para câncer de pulmão (vs. o primeiro quartil do escore SYNTAX) foi 1.017 (IC95%: 0,457 a 2.265) para o segundo quartil, e 1.241 (IC95%: 0,572 a 2.693) para o terceiro quartil. O maior quartil do escore demonstrou risco significativamente maior de câncer de pulmão em comparação ao quartil mais baixo (OR: 2.250; IC95%: 1.077 a 4.699). Após ajuste por

idade, IMC, gênero e hábito de fumar, os pacientes no maior quartil do escore tinham mais chances de desenvolver câncer de pulmão do que aqueles no quartil mais baixo do escore (OR: 2.149, IC95%: 1.008 a 4.584) (Tabela 2).

Depois, a análise de regressão logística mostrou mais riscos de escore alto para câncer de pulmão em comparação ao escore baixo. A análise univariada de regressão logística mostrou que o escore alto aumentou o risco de câncer de pulmão em 2.074 vezes (IC95%: 1.174-3.665). Ajustando por idade, a análise multivariada de regressão logística mostrou que pacientes com escore alto tinham 1.994 mais chances de desenvolver câncer de pulmão (IC95%: 1.119-3.551). Depois, ajustando por idade, IMC, gênero e hábito de fumar (os que nunca fumaram, os que já fumaram e os que fumam atualmente), pacientes com escore alto tinham 1.985 mais chances de desenvolver câncer de pulmão (IC95%: 1.105-3.563) em comparação aos pacientes com escore baixo (Tabela 3).

Discussão

Tanto a DAC quanto o câncer de pulmão são doenças que costumam afetar a saúde do ser humano. A doença isquêmica do coração padronizada por idade e o câncer de pulmão foram a segunda e a terceira principais causas de anos potenciais perdidos de vida na China, em 2017.¹⁶ A DAC raramente está

Tabela 2 – OR e IC95% para câncer de pulmão por quartis do escore SYNTAX

	Quartis do Escore SYNTAX				P-trend*
	Quartil 1 (Referência) (≤ 4,0)	Quartil 2 (4,0-9,0)	Quartil 3 (9,0-15,0)	Quartil 4 (>15,0)	
Mediana do Escore Syntax	2,0	7,0	12,0	22,5	
Nº de câncer de pulmão / controles (Total)	15/60	15/59	18/58	27/48	
Modelo 1: OR (IC95%)	1	1,017 (0,457-2,265)	1,241 (0,572-2,693)	2,250 (1,077-4,699)	0,016
Modelo 2: OR (IC95%)	1	1,007 (0,451-2,245)	1,233 (0,568-2,677)	2,151 (1,021-4,530)	0,024
Modelo 3: OR (IC95%)	1	1,011 (0,453-2,258)	1,230 (0,566-2,672)	2,165 (1,024-4,545)	0,024
Modelo 4: OR (IC95%)	1	1,010 (0,452-2,255)	1,215 (0,557-2,653)	2,133 (1,002-4,540)	0,029
Modelo 5: OR (IC95%)	1	1,019 (0,455-2,279)	1,227 (0,561-2,285)	2,149 (1,008-4,584)	0,028

Modelo 1: modelo bruto; Modelo 2: ajustado por idade; Modelo 3: ajustado por idade, IMC; Modelo 4: ajustado por idade, IMC, gênero; Modelo 5: ajustado por idade, IMC, gênero, hábito de fumar (nunca fumaram, já fumaram e fumam atualmente). Quartis 1-4: do mais baixo para o mais alto.

*Teste de tendência com base em variáveis contendo valor mediano para cada quartil.

Tabela 3 – OR e IC95% do escore SYNTAX alto para câncer de pulmão

Modelo	OR	IC95%	Valor de p
Modelo 1	2,074	1,174-3,665	0,012
Modelo 2	1,994	1,119-3,551	0,019
Modelo 3	2,007	1,123-3,588	0,019
Modelo 4	1,983	1,105-3,558	0,022
Modelo 5	1,985	1,105-3,563	0,022

Modelo 1: modelo bruto; Modelo 2: ajustado por idade; Modelo 3: ajustado por idade, IMC; Modelo 4: ajustado por idade, IMC, gênero; Modelo 5: ajustado por idade, IMC, gênero, hábito de fumar (nunca fumaram, já fumaram e fumam atualmente).

Artigo Original

associada ao câncer de pulmão recém-diagnosticado. Até onde sabemos, este estudo é o primeiro a investigar a associação direta entre a gravidade anatômica da DAC e o câncer de pulmão. Os resultados demonstraram que a gravidade da DAC está associada ao risco aumentado de câncer de pulmão. Após diferentes ajustes, a DAC grave ainda esteve significativamente associada ao risco de câncer de pulmão. Dada a importância da DAC e do câncer de pulmão na saúde, os resultados deste estudo são extremamente significativos.

A cardio-oncologia é um campo médico emergente que foca na cardiotoxicidade induzida pelo tratamento anticâncer.^{3,17,18} Porém, a relação direta entre o câncer e a doença cardíaca ainda é amplamente desconhecida. Neste estudo, avaliamos a gravidade da DAC utilizando o escore SYNTAX com base nos angiogramas coronários de pacientes com câncer de pulmão e controle. Os resultados demonstraram que havia associações significativas entre o aumento do escore e o risco de câncer de pulmão. A DAC e o câncer de pulmão são considerados grandes problemas de saúde pública, crescendo em importância em termos globais. Os resultados deste estudo demonstraram que pacientes com DAC e escore SYNTAX alto tinham mais riscos de desenvolver câncer de pulmão em comparação a pacientes com escore baixo, o que indica que é importante fazer a triagem de câncer de pulmão em pacientes com DAC grave. Deve-se mencionar que o fato de ambas as doenças estarem em uma relação de causa e efeito, ou de que elas coexistam em um ambiente comum, não pôde ser determinado neste estudo. É necessário esclarecer melhor a correção entre a DAC e o câncer de pulmão em análises futuras.

O mecanismo por trás da associação entre a DAC e o câncer não é bem conhecido, e isso pode se dever a vários aspectos: fatores de risco compartilhados, status inflamatório e vias fisiopatológicas compartilhadas.^{9,10,19} Este estudo mostra que a associação entre a DAC e o câncer de pulmão é independente dos fatores de risco cardiovasculares e do câncer, incluindo idade, IMC, gênero e o hábito de fumar. Muitos estudos demonstraram que a inflamação impacta a patogênese do câncer e da DAC.²⁰⁻²³ Dados clínicos e experimentais têm papel essencial na inflamação da aterosclerose, incluindo a DAC.²⁴ As inflamações relacionadas ao câncer podem estar presentes antes que ocorra uma mudança maligna, o que pode levar ao desenvolvimento de tumores.²⁰ Foi reportado que ratos com tumores têm uma resposta pró-inflamatória robusta aos tumores.^{25,26} O estudo Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) mostra que o tratamento anti-inflamatório com Canakinumabe pode reduzir significativamente a incidência de câncer de pulmão e sua mortalidade, além de diminuir as taxas de eventos cardiovasculares recorrentes entre pacientes com infarto do miocárdio prévio.^{24,27} Com base em estudos anteriores, é razoável inferir que a inflamação traz uma relação considerável entre a DAC e o câncer de pulmão. A proteína C-reativa é o marcador inflamatório mais aceito.^{21,28} No estudo retrospectivo, mais de um terço dos pacientes não tinham sido testados para a proteína C-reativa, então não pudemos analisar o papel da inflamação na associação entre a DAC e o câncer de pulmão neste estudo. Vamos determinar o impacto da inflamação na relação direta entre a DAC e o câncer em novas análises.

Além da inflamação, a doença aterosclerótica e os neoplasmas compartilham muitas vias fisiopatológicas, incluindo estresse oxidativo, apoptose, proliferação celular e neoangiogênese.¹⁹ As micropartículas de RNA foram um grande mecanismo fisiopatológico entre o câncer e a aterosclerose.¹⁹ O receptor 1 de Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada (LOX-1) é um receptor para lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (ox-LDL) primariamente expressas nas células endoteliais e nos órgãos ricos em vasos sanguíneos. O LOX-1 demonstrou ser efetivo durante o processo de aterogênese e tumorigênese, e poderia ser uma conexão importante entre essas duas doenças. Indivíduos com placas ateroscleróticas e altos níveis de expressão de ox-LDL e LOX-1 parecem ser mais suscetíveis a desenvolver câncer.²⁹ A associação entre DAC e câncer pode ser explicada pela sobreposição mecânica na fisiopatologia da aterogênese e tumorigênese; porém, mais estudos são necessários para esclarecer o mecanismo por trás da associação entre a DAC e o câncer de pulmão.

Limitações do estudo

As limitações incluem, primeiramente, o pequeno tamanho da amostra. Resultados de uma população específica e pequena de pacientes de um único centro da China podem ser divergentes. Porém, o viés da inclusão no estudo foi minimizado com base na escolha dos pacientes. Incluímos todos os pacientes elegíveis com câncer de pulmão que não tinham recebido tratamentos anticâncer, e incluímos aleatoriamente os pacientes controle, com base nos escores de propensão, dentre 49.141 pacientes.

Em segundo lugar, o mecanismo por trás da associação entre a DAC e o câncer de pulmão não ficou claro, embora a inflamação possa ter um papel importante para o risco aumentado de DAC grave e câncer de pulmão. Vamos avaliar mais a associação entre DAC e câncer e o mecanismo por trás disso com base no estudo piloto.

Conclusões

Este estudo promove uma nova perspectiva na relação entre a DAC e o câncer de pulmão. Demonstramos que a gravidade anatômica da DAC e o câncer de pulmão estão associados ao risco do câncer de pulmão. Os resultados nos alertam de que possa valer a pena fazer uma triagem mais detalhada de câncer de pulmão em pacientes com DAC grave. Vale ilustrar a conexão direta entre a DAC e o câncer de pulmão e esclarecer o mecanismo deste processo no futuro, em ensaios clínicos de larga escala e estudos básicos.

Agradecimentos

Este estudo é apoiado por recursos da National Natural Science Foundation of China (no. 81770237). Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicação ou preparação do manuscrito.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chen Y, Hu S; Obtenção de dados: Sun M, Yang Q, Li M, Jing J, Zhou H, Hu S; Análise

e interpretação dos dados: Sun M, Yang Q, Zhou H, Hu S; Análise estatística: Sun M, Hu S; Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Hu S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sun M, Chen Y, Hu S.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela National Natural Science Foundation of China. (No. 81770237).

Vinculação acadêmica

Os pacientes do estudo do artigo fizeram parte da dissertação de mestrado apresentada por Qian Yang. Mingzhuang Sun investigou mais profundamente os pacientes e obteve novos resultados que foram incluídos no artigo

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral Chinese PLA sob o número de protocolo S2019-223-02. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309-25.
2. Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer*. 2012;48(1):121-8.
3. Moslehi J, Fujiwara K, Guzik T. Cardio-oncology: a novel platform for basic and translational cardiovascular investigation driven by clinical need. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):819-823.
4. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, Alzayer H, Alshatti A, Valettas N, et al. Cardiac Complications Associated With Checkpoint Inhibition: A Systematic Review of the Literature in an Important Emerging Area. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1059-1068.
5. Yang Q, Chen Y, Gao H, Zhang J, Zhang J, Zhang M, et al. Chemotherapy-Related Anatomical Coronary-Artery Disease in Lung Cancer Patients Evaluated by Coronary-Angiography SYNTAX Score. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(6):1004-12.
6. Hu S, Gao H, Zhang J, Han X, Yang Q, Zhang J, et al. Association between Radiotherapy and Anatomic Severity of Coronary Artery Disease: A Propensity Score Matching Comparison Among Adult-Onset Thoracic Cancer Survivors. *Cardiology*. 2018;140(4):239-46.
7. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(5):467-78.
8. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse Cardio-Oncology: Cancer Development in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013754.
9. Giza DE, Iliescu G, Hassan S, Marmagkiolis K, Iliescu C. Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(6):39.
10. Weaver KE, Foraker RE, Alfano CM, Rowland JH, Arora NK, Bellizzi KM, et al. Cardiovascular risk factors among long-term survivors of breast, prostate, colorectal, and gynecologic cancers: a gap in survivorship care? *J Cancer Surviv*. 2013;7(2):253-61.
11. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, et al. Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We Are Stronger. *Circulation*. 2018;138(7):727-34.
12. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(2):115-32.
13. Yuan M, Li QG. Lung Cancer and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Cohort Studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(1):e25-e27.
14. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
15. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, de Vries T, Morel MA, van Es GA, et al. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):272-7.
16. Zhou M, Wang H, Zeng X, Yin P, Zhu J, Chen W, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;394(10204):1145-58.
17. Sueta D, Hokimoto S. Onco-cardiology: Present and future. *Int J Cardiol*. 2016;215:38-40.
18. Yegya-Raman N, Wang K, Kim S, Reyhan M, Deek MP, Sayan M, et al. Dosimetric Predictors of Symptomatic Cardiac Events After Conventional-Dose Chemoradiation Therapy for Inoperable NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1508-1518.
19. Raposeiras Roubín S, Cordero A. The Two-way Relationship Between Cancer and Atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(6):487-94.
20. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
21. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
22. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
23. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, Pothineni NV, Watts TE, Romeo F, et al. Inflammation and atherosclerosis--revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(2):170-8.
24. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JC, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.

Artigo Original

25. Cho WC, Kwan CK, Yau S, So PP, Poon PC, Au JS. The role of inflammation in the pathogenesis of lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15(9):1127-37.
26. Cospier PF, Leinwand LA. Cancer causes cardiac atrophy and autophagy in a sexually dimorphic manner. *Cancer Res*. 2011;71(5):1710-20.
27. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10105):1833-1842.
28. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1638-43.
29. Balzan S, Lubrano V. LOX-1 receptor: A potential link in atherosclerosis and cancer. *Life Sci*. 2018;198:79-86.



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

Neoplasias e a Avaliação do Risco de Doença Cardiovascular

Neoplasms and the Evaluation of Risk of Cardiovascular Disease

Cristina Salvadori Bittar^{1,2,3} 

Instituto do Coração - InCor,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Câncer - ICESP,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sírio Libanês,³ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre a Gravidade da Doença Arterial Coronariana e Câncer de Pulmão: Um Estudo Piloto Transversal

A doença cardiovascular (DCV) e as neoplasias são, na atualidade, as duas principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo.¹ Tanto a incidência de câncer quanto a de doença cardiovascular aumentam com a idade, sendo que 77% dos casos de câncer são diagnosticados em pacientes com mais de 55 anos e, concomitantemente, o risco cardiovascular também é maior em pacientes homens acima de 55 anos e mulheres acima de 65 anos. No Brasil, em 2016, as DCV apresentaram as maiores taxas de mortalidade e anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, em ambos os sexos.²

Devido ao grande impacto das duas doenças mais prevalentes que emergem em paralelo e interagem entre si, é importante considerarmos como manejar essas duas doenças individualmente e do ponto de vista populacional. Além disso, poucos estudos exploraram a população de indivíduos com uma “carga dupla” dessas doenças, conhecida como “double burden”.³

Essas patologias compartilham uma série de fatores de risco modificáveis e mecanismos fisiopatológicos que frequentemente coexistem nos mesmos pacientes.⁴

O câncer de pulmão é a causa número 1 de morte por câncer em homens e a causa número 2 em mulheres em todo o mundo. Evidências de vários estudos apoiam uma forte associação entre câncer de pulmão e DCV: os pacientes com câncer de pulmão têm um risco aumentado de aproximadamente 66% de DCV e um risco aumentado de 89% de doença arterial coronariana isoladamente em comparação com aqueles sem câncer de pulmão.⁵

No estudo realizado por Mingzhuang Sun et al.⁶ publicado neste volume do Arquivos Brasileiros de Cardiologia, foi realizada uma análise transversal de 75 pacientes recém-diagnosticados com neoplasia de pulmão, entre 2009 e 2019, em um hospital em Beijing, China

(Chinese PLA General Hospital). Esses pacientes foram submetidos a cineangiografias coronárias e comparados com 225 pacientes-controle sem neoplasia.

Os pacientes com tratamento cardiológico (angioplastia ou revascularização coronariana) ou com tratamento oncológico prévio foram excluídos.

A gravidade da doença coronariana foi avaliada utilizando o escore SYNTAX, sendo dividido em quartis, com base na distribuição do escore em todos os indivíduos do estudo.

A maioria dos pacientes com neoplasia foi diagnosticada com o tipo não pequenas células (92%) em estágio I e II (75%). Em pacientes com câncer de pulmão, o escore SYNTAX foi de 20,0%, 20,0%, 24,0% e 36,0% nos pacientes nos quartis mais baixo, médio-inferior, médio-superior e mais alto, respectivamente. Nos pacientes-controle, a porcentagem de pacientes foi de 26,7%, 26,2%, 25,8% e 21,3% do quartil mais baixo ao mais alto, respectivamente. Houve uma diferença na distribuição dos escores entre os pacientes com câncer de pulmão e os pacientes-controle, tendo o grupo com câncer uma porcentagem significativamente mais alta de pacientes com escores SYNTAX mais alto (36% versus 21,6%).

A mensagem principal que o estudo levanta é a de que existem evidências epidemiológicas mostradas neste e em outros estudos sobre a relação existente entre o diagnóstico oncológico, principalmente nos casos de câncer de pulmão, mama e cólon e o risco aumentado de DCV.⁷ Dessa forma, o diagnóstico dessas neoplasias deve desencadear a lembrança de uma avaliação de risco de DCV concomitante, uma vez que o tratamento e, conseqüentemente, o prognóstico de ambas as patologias evoluiu grandemente nos últimos anos, com aumento de sobrevivência.⁸ Sendo assim, trata-se de tema importante tanto para os cardiocoronaristas quanto para os cardiologistas em geral, dada a alta prevalência. Neste estudo, a avaliação coronariana foi realizada através de cineangiografias coronárias, mas levanta também uma reflexão e algumas hipóteses sobre o melhor método de avaliação de DCV nesta população, dadas as particularidades e a complexidade dos pacientes nesta situação.

Trata-se de um estudo realizado na população chinesa que nos lembra da necessidade de geração e busca de dados nacionais para conhecimento do nosso perfil populacional e planejamento de ações futuras de doenças tão prevalentes.

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana/complicações; Neoplasias Pulmonares/complicações; Angiografia Coronária Percutânea/métodos; Índice de Gravidade de Doença; Intervenção Coronária Percutânea/métodos.

Correspondência: Cristina Salvadori Bittar

Universidade de São Paulo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Cardiologia- Av. Dr. Arnaldo, 251. CEP 01246-000, São Paulo, SP - Brasil
Email: cristina.bittar@hc.fm.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220007>

Referências

1. Hajjar LA, Costa I, Lopes M, Hoff PMG, Diz M, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006
2. Malta DC, Pinheiro PC, Teixeira RA, Machado IE, Santos FMD, Ribeiro ALP. Cardiovascular Risk Estimates in Ten Years in the Brazilian Population, a Population-Based Study. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):423-31. doi: 10.36660/abc.20190861
3. Kretsoulas C, Anand SS, Subramanian SV. An emerging double burden of disease: the prevalence of individuals with cardiovascular disease and cancer. *J Intern Med.* 2014;275(5):494-505. doi: 10.1111/joim.12165
4. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
5. Yuan M, Li QG. Lung Cancer and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Cohort Studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(1):e25-e27. doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.033.
6. Sun M, Yang Q, Li M, Jing J, Zhou H, Chen Y, et al. Associação entre a gravidade da doença arterial coronariana e cancer do pulmão: um estudo piloto transversal. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(2):478-485.
7. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, et al. Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We Are Stronger. *Circulation.* 2018;138(7):727-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035516
8. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lysterly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer.* 2015;88(1):85-93. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.006.



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

Sincronia Ventricular na Estimulação Cardíaca Parahissiana: Alternativa por Ativação Cardíaca Fisiológica (Estimulação Indireta do Feixe de His)?

Ventricular Synchrony in Para-Hisian Cardiac Pacing as an Alternative for Physiological Cardiac Activation (Indirect Recruitment of the His Bundle?)

Andres Di Leoni Ferrari,¹ Guilherme Ferreira Gazzoni,¹ Luis Manuel Ley Domingues,^{1,2} Jessica Caroline Feltrin Willes,¹ Gustavo Chiari Cabral,¹ Flavio Vinicius Costa Ferreira,¹ Laura Orlandini Lodi,¹ Gustavo Reis³

Serviço de Cardiologia. Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidad Popular Autonoma del Estado de Puebla - Facultad de Medicina,² Puebla – México

Eletrofisiologia Londrina,³ Londrina, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: A estimulação cardíaca artificial (ECA) por captura direta ou indireta do feixe de His resulta em contração ventricular sincrônica (ECA fisiológica).

Objetivos: Comparar sincronia cardíaca, características técnicas e resultados de parâmetros eletrônicos entre duas técnicas de ECA indireta do feixe de His: a não seletiva e a parahissiana.

Métodos: Intervenção experimental (novembro de 2019 a abril de 2020) com implante de marca-passo definitivo (MPd) DDD em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda > 35%. Foram comparadas a sincronia cardíaca resultante mediante algoritmo de análise eletrocardiográfica da variância espacial do QRS e as características técnicas associadas a cada método entre ECA hisiana não seletiva (DDD-His) e parahissiana (DDD-Var).

Resultados: De 51 pacientes (28 homens), 34 (66,7%) foram alocados no grupo DDD-Var e 17 (33,3%), no grupo DDD-His, com idade média de 74 e 79 anos, respectivamente. No grupo DDD-Var, a análise da variância espacial do QRS (índice de sincronia ventricular) mostrou melhora após o implante de MPd ($p < 0,001$). Ao ECG pós-implante, 91,2% dos pacientes do grupo DDD-Var mostraram padrão fisiológico de ECA, comprovando ativação similar à do DDD-His (88,2%; $p = 0,999$). O eixo do QRS estimulado também foi similar (fisiológico) para ambos os grupos. A mediana do tempo de fluoroscopia do implante foi de 7 minutos no grupo DDD-Var e de 21 minutos no DDD-His ($p < 0,001$), favorecendo a técnica parahissiana. A duração média do QRS aumentou nos pacientes do DDD-Var (114,7ms pré-MPd e 128,2ms pós-implante, $p = 0,044$). A detecção da onda R foi de 11,2mV no grupo DDD-Var e de 6,0mV no DDD-His ($p = 0,001$).

Conclusão: A ECA parahissiana comprova recrutamento indireto do feixe de His, mostrando-se uma estratégia eficaz e comparável à ECA fisiológica ao resultar em contração ventricular sincrônica similar à obtida por captura hisiana não seletiva.

Palavras-chave: Marca-Passo Artificial; Estimulação Cardíaca Artificial; Terapia por Estimulação Elétrica.

Abstract

Background: Artificial cardiac pacing by direct or indirect His bundle capture results in synchronous ventricular contraction (physiological pacing).

Objectives: To compare cardiac synchronization, technical characteristics, and electronic parameters between two techniques of indirect His-bundle pacing: non-selective vs para-Hisian pacing.

Methods: The experimental intervention (between November 2019 and April 2020) consisted of implanting a DDD pacemaker in patients who had a left ventricular ejection fraction > 35%. The resulting cardiac synchronization was compared using an electrocardiographic algorithm that analyzed QRS variation and the technical characteristics of non-selective Hisian pacing (DDD-His) and para-Hisian pacing (DDD-Var).

Results: Of 51 total patients (men: 28), 66.7% (34) were allocated to the DDD-Var group and 33.3% (17) to the DDD-His group. The mean ages in each group were 74 and 79 years, respectively. In the DDD-Var group, QRS variation (ventricular synchrony) improved after implantation ($p < 0.001$). In post-implantation ECG, 91.2% of the DDD-Var group presented a physiological pacing pattern, which was similar to the DDD-His group (88.2%; $p = 0.999$). The paced QRS axis was also similar (physiological) for both groups. Intraoperative fluoroscopy time during implantation was lower for the para-Hisian technique (median 7 min in the DDD-Var group vs 21 min in the DDD-His group, $p < 0.001$). The

Correspondência: Andres Di Leoni Ferrari •

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Avenida Ipiranga 6690 3º Andar - Serviço de Cardiologia. CEP 90619-900, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: dileoniferrari@gmail.com

Artigo recebido em 17/11/2020, revisado em 03/02/2021, aceito em 24/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201233>

mean QRS duration increased in the DDD-Var group (114.7 ms pre-implantation vs 128.2 ms post-implantation, $p = 0.044$). The mean post-implantation R-wave amplitude was 11.2 mV in the DDD-Var group vs 6.0 mV in the DDD-His group, $p = 0.001$.

Conclusion: Para-Hisian pacing appears to indirectly recruit the His bundle, which would make this an effective and comparable strategy for physiological pacing, resulting in synchronous ventricular contraction similar to that of non-selective Hisian pacing.

Keywords: Artificial Pacemaker; Artificial Cardiac Pacing; Electric Stimulation Therapy.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A evolução da estimulação cardíaca artificial (ECA) demonstrou que a condução do impulso por meio da ativação muscular não fisiológica do ventrículo direito (VD), principalmente a estimulação apical (ECA “convencional”), está associada a efeitos cardíacos deletérios e repercussões negativas.¹⁻⁴ A ECA convencional soluciona o problema elétrico e hemodinâmico ao restaurar a frequência cardíaca, porém causa alterações eletromecânicas decorrentes da dissincronia cardíaca.⁵ A dissincronia se manifesta eletricamente (QRS alargado com padrão de bloqueio de ramo esquerdo) e mecanicamente (remodelamento cardíaco, regurgitação mitral e disfunção sistólica).^{4,5}

Vários estudos ratificaram a viabilidade e os resultados clínicos positivos da estimulação direta do feixe de His (*direct His-bundle pacing*, DHBP) quando comparada à ECA convencional.⁶⁻⁸ Atualmente, podemos considerar a indicação da DHBP para quase todos os distúrbios da condução cardíaca. A padronização dessa técnica, porém, é desafiadora. Alguns critérios ainda precisam ser refinados, tais como diferenças clínicas, se presentes, entre estimulação seletiva (*selective His-bundle pacing*, S-HBP) e não seletiva (*nonselective His-bundle pacing*, NS-HBP)⁹ do His; os maiores limiares de captura que resultam em desgaste acelerado da bateria do gerador; e os recursos adicionais (bainhas e eletrodos específicos) necessários para o posicionamento do eletrodo ventricular em contato com o feixe de His.^{10,11} Além disso, observa-se uma curva de aprendizado trabalhosa, com procedimentos mais longos, taxas de sucesso entre 60 e 90% e, em parte dos casos, dificuldades e complicações quanto à programação do dispositivo.^{10,12}

A estimulação parahissiana (*paraHisian pacing*, PHP), por sua vez, apresenta uma curva de aprendizado mais rápida e de menor custo em termos de materiais, mostrando-se capaz de preservar, de modo similar, a sincronia da despolarização ventricular.^{12,13} A técnica consiste no posicionamento do eletrodo na região mais proximal do septo interventricular (IV) do VD, adjacente ao sistema de condução. Mais reprodutível, essa técnica é uma alternativa promissora para o conceito de estimulação cardíaca fisiológica ao indiretamente e rapidamente recrutar o sistema His-Purkinje, assemelhando-se à NS-HBP.¹² O objetivo deste estudo é analisar comparativamente a sincronia cardíaca obtida através de duas técnicas que envolvem uma abordagem indireta do sistema de condução para ECA fisiológica: a NS-HBP e a PHP.

Metodologia

Trata-se de um estudo de intervenção experimental realizado na Unidade de Estimulação Cardíaca e Ambulatório de Marca-Passos do Hospital São Lucas, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), em Porto Alegre, Brasil. Foram

selecionados pacientes submetidos a implante de marca-passo definitivo (MPd) de dupla câmara DDD conforme as diretrizes vigentes,¹⁴ que possuíam fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada ($> 50\%$) ou intermediária (36 a 49%).¹⁵ Todos os procedimentos de implante foram realizados pelo mesmo operador principal (ADLF). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Excluíram-se pacientes com indicação de implante de cardiodesfibrilador, cardiodesfibrilador ou MPd multissítio ou MPd de câmara única e aqueles com dados incompletos para análise.

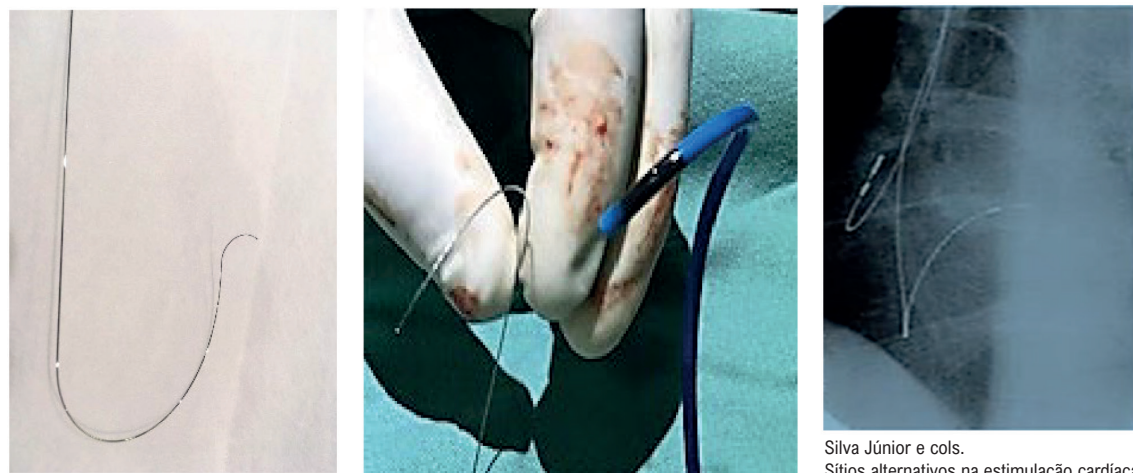
Os pacientes foram divididos em dois grupos: DDD-Var (implante de eletrodo VD parahissiano – PHP) e DDD-His (eletrodo VD em posição comprovada de captura do feixe de His não seletiva – NS-HBP), sendo o último guiado por mapeamento eletrofisiológico convencional.

A técnica de posicionamento do eletrodo do VD em posição proximal do septo IV para PHP seguiu metodologia previamente descrita.^{5,16-20} Brevemente, o eletrodo ventricular (cabos bipolares convencionais, de fixação ativa, de todos os fabricantes do mercado) foi montado em estilete guia manualmente moldado com curvatura ampla no terço distal, seguido de curvatura mais acentuada na porção final, com direcionamento posterior (Figura 1).^{5,12}

Guiado por anatomia radiológica, em projeção pósterio-anterior, o eletrodo foi avançado para a artéria pulmonar e, com o fio guia totalmente inserido, foi tracionado para a via de saída do VD. Nessa projeção, o septo IV é dividido em três zonas:¹⁹ a superior (1/3 cranial do VD, entre o abaulamento da artéria pulmonar e o teto da valva tricúspide), a intermediária e a inferior (1/3 inferior do septo do VD). Em seguida, o posicionamento septal foi confirmado por incidência radioscópica em posição oblíqua anterior esquerda (entre 30 e 45 graus). Nessa incidência, o eletrodo está apontando perpendicularmente à coluna, em uma direção oposta à parede livre do VD^{12,19,20} (Figura 1).

Para confirmar a PHP (grupo DDD-Var), buscou-se o complexo QRS estimulado mais estreito (até 130 ms e sempre < 150 ms) através do mapeamento do septo IV pelo eletrodo ventricular²¹ previamente à liberação do *screw-in*. Simultaneamente, em tempo real (intraoperatório), sob estimulação VVI decrementando desde amplitude = 5 V e largura de pulso = 1 ms, o sistema de análise da variância espacial do QRS – dispositivo SynchroMax® (Exo S.A. Argentina) – mostrava o índice imediato de sincronia (limeS). O sítio de PHP com o melhor índice era escolhido para a fixação definitiva do cabo do VD.

O limeS resulta do processamento gráfico e matemático do sinal promediado da variância cruzada das derivações DII (septo IV direito) e V6 (parede lateral do VE). Para essa análise, o dispositivo SynchroMax® utiliza a medida do fluxo de corrente elétrica (volume e sentido) e a análise



Silva Júnior e cols.
Sítios alternativos na estimulação cardíaca

Figura 1 – Esquerda: estilete guia manualmente moldado para direcionamento e implante de eletrodo do ventrículo direito (VD) no 1/3 proximal do septo interventricular para a estimulação parahissiana. Centro: Operador (ADLF) mostrando comparação do formato obtido pela moldagem da guia com a curvatura de uma das bainhas pré-moldada disponível no Brasil (C315His Medtronic™). Direita: fluoroscopia obliqua esquerda mostrando a posição final do eletrodo do VD. Nota-se angulação da ponta, perpendicular à coluna. Adaptado de Ortega et al. e Júnior et al.^{12,19}

de concordância das deflexões intrinsecoides dos QRS (Figura 2A).^{12,22,23} Valores de limeS $< 0,40$ são considerados normais (sincrônico); valores de limeS $> 0,41$ e $< 0,69$ são considerados dissincronia moderada; e valores de limeS $> 0,7$ são considerados dissincronia severa (Figura 2B).^{11,19,21}

A abordagem e a captura do feixe de His (grupo DDD-His) foram feitas através de duas vias. Uma através da introdução femoral de cateter quadripolar para mapeamento eletrofisiológico e registro do potencial elétrico de His. A outra ocorreu através da introdução pela veia cefálica ou subclávia de bainhas defectíveis (C315-His, Medtronic, EUA) para o posicionamento do eletrodo de fixação ativa *lumenless* SelectSecure 3830 (Medtronic, EUA) em topografia de His, indicada pelo cateter de eletrofisiologia. Em seguida, confirmou-se a captura do feixe de His seletiva (S-HBP) ou não seletiva (NS-HBP).²⁴ Simultaneamente e de forma não invasiva, durante o intraoperatório, mediante estimulação VVI e decrementando a partir de energia de 5 V de amplitude x 1 ms de largura de pulso, realizou-se análise de variância espacial do QRS mediante dispositivo SynchroMax® (Exo S.A. Argentina) determinando em tempo real o limeS, sob as mesmas características metodológicas descritas acima na estimulação PHP. Os melhores valores da NS-HBP foram selecionados para estudo.

Além do limeS (SynchroMax®), foram registrados, para ambos os grupos, o tempo de fluoroscopia (Rx) dedicado ao procedimento e eletrocardiograma (ECG) de superfície intraprocedimento e previamente à alta. A ativação endocárdica local do VD confirmou-se através dos seguintes parâmetros eletrônicos: medição da amplitude da onda R, teste de limiar de captura unipolar e bipolar por estimulação decremental em modo VVI e impedância unipolar e bipolar. Os melhores valores foram selecionados para análise.

A análise dos ECG era “cegada” ao tipo de metodologia e às características (pré e pós) do implante e do paciente. Para a

determinação do eixo elétrico dos QRS do ECG pós-implante, considerou-se fisiológica a presença de ativação ventricular da direita para esquerda (QRS positivo nas derivações D1 e AVL) e de cima para baixo (QRS positivo em DII, DIII e AVF), assim como transição (onda R $\geq$ S) até V3-V4 nas derivações precordiais.²⁵ A presença de todos os três critérios categoriza um eixo fisiológico, a presença de dois critérios categoriza um eixo possivelmente fisiológico e a observação de somente um ou nenhum critério categoriza o eixo cardíaco como não fisiológico.

No grupo DDD-Var, para confirmar PHP sincrônica semelhante à NS-HBP e descartar estimulação muscular ventricular, utilizamos o modelo eletrocardiográfico proposto por Burri et al (Figura 3) verificando-se a combinação de ausência de *plateau* em D1, ausência de entalhe na derivação V1 e duração da ativação elétrica até o pico da onda R (RWPT) em V6 < 100 ms.^{26–28} A presença dos três parâmetros indica ECA fisiológica semelhante à NS-HBP e descarta ativação ventricular puramente miocárdica. A presença de dois desses critérios indica ECA provavelmente fisiológica, enquanto a presença de apenas um critério indica ECA provavelmente não fisiológica. Quando todos os elementos estavam ausentes, considerou-se apenas captura do miocárdio (ECA miocárdica).

Para todos os pacientes, apenas na análise qualitativa, acompanhou-se a evolução clínica aguda (até a alta hospitalar) com interesse em complicações de causa cardiovascular, especialmente as relacionadas ao implante de MPd.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado com correção de Yates, conforme distribuição das frequências nas diferentes categorias, e foram descritas por frequências e percentuais. A análise comparativa entre as variáveis categóricas, antes e depois do procedimento, foram associadas pelo teste de McNemar. As variáveis

Artigo Original

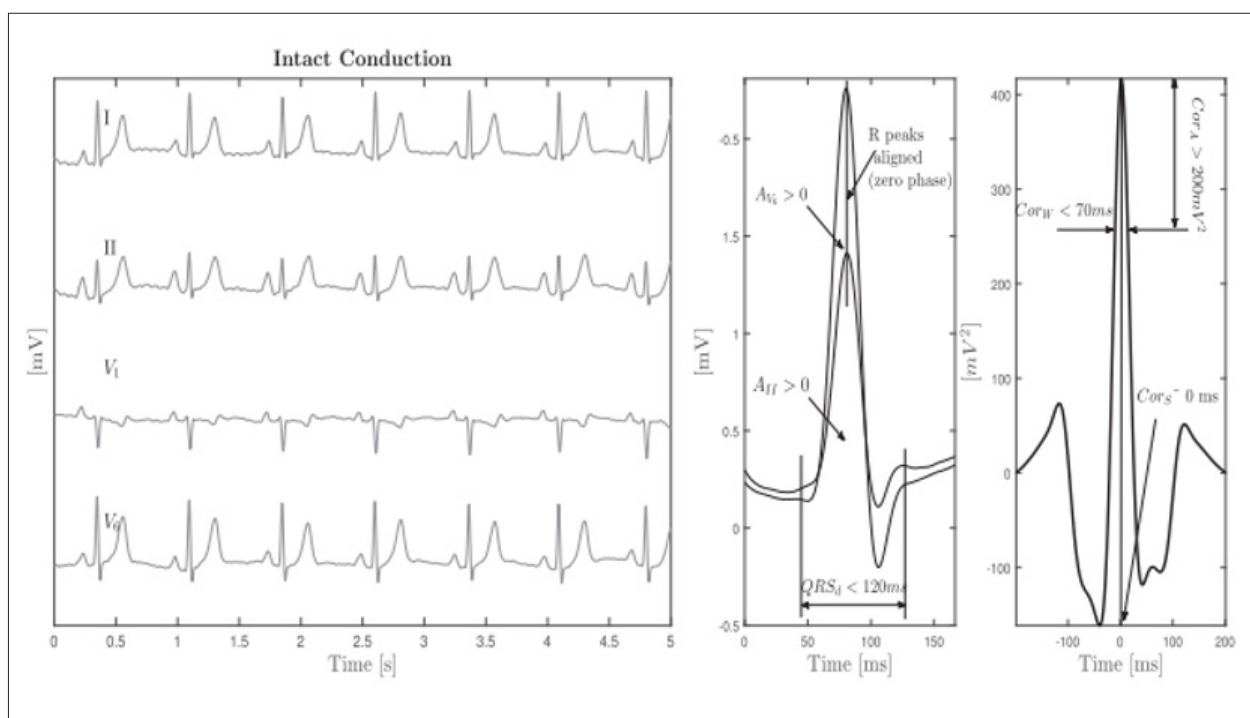


Figura 2 A – Correlação da variância espacial do QRS e valores normais para um paciente com condução intraventricular intacta (derivações II e V_6). Esquerda: traçados de eletrocardiograma. Centro: segmentos QRS sobrepostos (II^{QRS} e V_6^{QRS}). Direita: análise de correlação cruzada das derivações II e V_6 . Os picos dos complexos QRS coincidem, e o sinal de correlação cruzada mostra o seu máximo no tempo 0 ($Cor_S = 0$). Cor_S : deslocamento de correlação cruzada (ms); Cor_W : largura de correlação cruzada (ms); Cor_A : amplitude de correlação cruzada (mV); A_{II} : área sob a derivação II; A_{V_6} : área sob a derivação V_6 . Adaptado de Bonomini et al.²²

	SINCRÔNICO	INTERMEDIÁRIO		DISSINCRÔNICO	
ÍNDICE	0 - 0,4	0,41 - 0,7		0,71 - 1	
RITMO PRÓPRIO	1 QRS ESTREITO 	3 BRD 	9 BDAS +/- BRD 	6 BRE 	10 BDAS +/- BRD
CRT CONVENCIONAL		4 CRT OTIMIZADO 		7 CRT NÃO OTIMIZADO 	
MARCA-PASSOS	2 ESTIMULAÇÃO SEPTAL 	5 APEX VD 		8 APEX VD 	

Figura 2B – Curvas com diferentes morfologias obtidas com o SynchroMax™ de acordo com o índice imediato de sincronia obtido em tempo real a partir do local de estimulação cardíaca artificial. Traços azuis: análise de variância do QRS da derivação II. Traços vermelhos: análise da variância espacial do QRS da derivação V_6 . BRD: Bloqueio de ramo direito; BRE: Bloqueio de ramo esquerdo; TRC: Terapia de Ressincronização Cardíaca; BDAS: Bloqueio Divisional ânterossuperior esquerdo; VD: ventrículo direito.

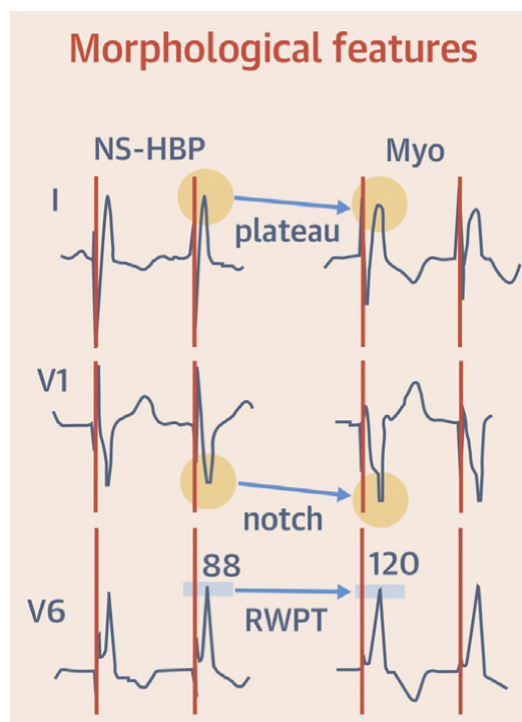


Figura 3 – Modelo eletrocardiográfico proposto por Burri et al.²⁶ pela combinação de a) ausência de plateau em D1; b) ausência de entalhe (notch) na derivação V1; c) duração da ativação elétrica até o pico da onda R (RWPT) em V6 < 100 ms.²⁸⁻³⁰ Os três parâmetros presentes (a, b, c) indicam estimulação cardíaca artificial (ECA) fisiológica semelhante à NS-HBP e descartam ativação ventricular puramente miocárdica. A presença de dois critérios determina ECA provavelmente fisiológica, enquanto a presença de apenas um critério indica ECA provavelmente não fisiológica. A ausência de todos os elementos denota captura puramente do miocárdio inespecífico (ECA miocárdica).²⁸

quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes entre grupos; dentro dos grupos, foram comparadas pelo teste *t* de Student para amostras emparelhadas. As variáveis com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney entre os grupos e pelo teste de Wilcoxon dentro dos grupos. A simetria das variáveis quantitativas foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e descrita pela média e pelo desvio padrão; em caso de distribuição assimétrica, foi descrita pela mediana e pelos valores mínimo e máximo. Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas. O software SPSS, versão 20.0, foi utilizado para a análise estatística.

Resultados

No período de novembro de 2019 a abril de 2020, foram incluídos 51 pacientes no estudo, dos quais 34 (66.7%) foram alocados no grupo DDD-Var e 17 (33.3%), no grupo DDD-His. A idade média foi de 74 anos para o primeiro grupo e de 79 anos para o segundo, sendo a maioria homens (*n* = 28). A etiologia mais prevalente para o implante de MPd foi o bloqueio atrioventricular total no grupo DDD-Var e a disfunção do nó sinusal (DNS) no grupo DDD-His. A FEVE era preservada (> 50%) em 40 pacientes (78.4%) e intermediária (36 a 49%) em 11 (21.6%) pacientes. A comparação dos grupos é apresentada na Tabela 1.

Sincronia cardíaca

Na amostra total, a análise da variância espacial do QRS (SynchroMax®) mostrou significância estatística (*p* < 0,001) do limeS na comparação do pré e do pós-operatório. Dos 20 pacientes sincrônicos no pré-operatório, 19 (95,0%) permaneceram sincrônicos no pós-operatório. Dos 31 indivíduos restantes, cinco (9.8%) eram intermediários (limeS = 0,41-0,69), e 26 (51%) eram não sincrônicos (limeS > 0,7). Após o implante, 30 (96,8%) tornaram-se sincrônicos, e apenas um (3.2%) permaneceu intermediário.

Detalhadamente, dentro do grupo DDD-Var, também houve variação significativa na categoria de limeS (*p* < 0,001) entre o pré e o pós-implante. De 26 pacientes não sincrônicos, 25 (96,2%) tornaram-se sincrônicos e apenas um (3,8%), intermediário. Ainda, dos oito pacientes sincrônicos no pré-operatório, todos permaneceram sincrônicos pela medição do limeS no pós-operatório. No grupo DDD-His, dos 12 indivíduos sincrônicos, 11 (91,7%) permaneceram sincrônicos, tendo apenas um paciente sido catalogado como não sincrônico no pós-operatório. Dos cinco pacientes restantes (não sincrônicos ou intermediários), todos (100%) foram convertidos para sincrônicos no pós-operatório (Tabela 2).

A Tabela 2 também descreve as diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no pré-operatório. O DDD-Var

Artigo Original

Tabela 1 – Comparação das características dos grupos

	DDD-Var n=34	DDD-His n=17	Valor de p
Sexo masculino; n (%)	21 (61,8)	7 (41,2)	0,274
Idade em anos; média ± DP	74,0±8,9	79,0±7,9	0,063
Doença de base; n (%)			0,004
BAVT	17 (50,0) ^a	3 (17,6) ^b	
BAV 2º grau	9 (26,5) ^a	3 (17,6) ^a	
DNS	8 (23,5) ^a	11 (64,7) ^b	
Fração de ejeção preservada (> 50%); n (%)	27 (90,0)	13 (86,7)	0,999

BAV: bloqueio atrioventricular; BAVT: bloqueio atrioventricular total; DNS: disfunção do nó sinusal; DP: desvio padrão. Variáveis categóricas associadas pelo teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado com correção de Yates. Variáveis quantitativas associadas pelo teste t de Student para amostras independentes. ^{a,b}: letras diferentes indicam percentuais estatisticamente diferentes.

Tabela 2 – Comparação dos resultados pré e pós-implante do marca-passo definitivo

	DDD-Var n=34	DDD-His n=17	Valor de p
Índice de sincronia cardíaca			
Pré-implante*; n (%)			0,001
Sincrônicos	8 (23,5) ^a	12 (70,6) ^b	
Intermediários	3 (8,8) ^a	2 (11,8) ^a	
Não sincronizados	23 (67,6) ^a	3 (17,6) ^b	
Pós-implante; n (%)			0,560
Sincrônicos	33 (97,1)	16 (94,1)	
Intermediários	1 (2,9)	-	
Não sincronizados	-	1 (5,9)	
Valor do limeS			
Pré-implante*; mediana (mínimo-máximo)	1,00 (0,12-1,00)	0,21 (0,06-1,00)	0,001
Pós-implante; mediana (mínimo-máximo)	0,18 (0,11-0,70)	0,18 (0,11-0,72)	0,461
% variação†; mediana (mínimo-máximo)	-74 (-89-192)	0 (-77-243)	<0,001
ECG pós-implante			
Eixo; n (%)			0,074
Fisiológico	26 (76,5)	8 (47,1)	
Possivelmente fisiológico	8 (23,5)	9 (52,9)	
ECA	n=34	n=17	
Categoria (%)			0,915
Fisiológica	15 (44,1)	6 (35,3)	
Provavelmente fisiológica	16 (47,1)	9 (52,9)	
Provavelmente não fisiológica	3 (8,8)	2 (11,8)	
Critério ausente de ECA fisiológica, n (%)			
RWPT ≥ 100 ms	5 (26,3)	6 (54,5)	0,238
Plateau em D1	12 (63,2)	4 (36,4)	0,299
Notch em V1	5 (27,8)	3 (27,3)	0,999

Sincrônicos: índice de sincronia cardíaca (limeS) ≤ 0,40; intermediários: limeS = 0,41-0,70; não sincronizados: limeS ≥ 0,71. Variáveis categóricas associadas pelo teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado com correção de Yates. Variáveis quantitativas com distribuição assimétrica associadas pelo teste de Mann-Whitney. †% variação = ([valor pós/pré valor pré]/valor pré)*100. ^{a,b}: letras diferentes indicam percentuais estatisticamente diferentes. ECA: estimulação cardíaca artificial; ECG: eletrocardiograma; RWPT: pico da onda R. tempo de ativação até pico da onda R do QRS (ms). No "Critério ausente de ECA Fisiológica" um eventual paciente poderia mostrar mais de um critério.

aglomerava mais pacientes não sincrônicos (67,6% versus 17,6% no DDD-His) e menos pacientes sincrônicos (23,5% versus 70,6% no DDD-His). No pós-operatório, os grupos se assemelharam, uma vez que foi obtida sincronia em ambos os grupos (97,1% no grupo DDD-Var e 94,1% no DDD-His; $p = 0,560$) (Figura 4). Os valores do limeS também foram significativamente diferentes entre os grupos no pré-operatório (1,00 no DDD-Var e 0,21 no DDD-His, $p = 0,001$) e similares no pós-operatório (0,18 no DDD-Var e 0,18 no DDD-His, $p = 0,461$) (Figura 5), o que confirma a obtenção de ECA fisiológica com ambos os métodos, assemelhando a PHP à NS-HBP. O grupo DDD-Var teve redução mediana de 74% do limeS (versus redução mediana de 0% no grupo DDD-His, $p < 0,001$), sinalizando a magnitude da correção da sincronia. Analisando cada grupo separadamente e comparando os dados de sincronia entre o pré e o pós-operatório, o DDD-Var demonstrou variação significativa (de 1,00 no pré para 0,18 no pós; $p < 0,001$) e, conforme o esperado, não houve diferença significativa de variação no DDD-His (mediana de 0,21 no pré para 0,18 no pós-operatório; $p = 0,453$).

Eixo elétrico fisiológico

A Figura 6 demonstra que o eixo elétrico do QRS pós-implante é similar para ambos os grupos ($p = 0,074$). Corroborando a aproximação entre os métodos quanto ao recrutamento do sistema de condução de His-Purkinje, não houve diferença ($p = 0,915$) na comparação do eixo resultante como possivelmente fisiológico (47,1% no DDD-Var e 52,9% no DDD-His) ou fisiológico (44,1% no DDD-Var e 35,3% no DDD-His).

Estimulação cardíaca fisiológica: critérios de captura do sistema de condução

Como registrado na Tabela 2, ao analisarmos os critérios que sugerem captura comprovada do sistema de condução (descartando captura puramente miocárdica), 91,2% dos pacientes do grupo DDD-Var apresentaram padrão fisiológico no pós-operatório (Figura 7), enquanto 88,2% ($p = 0,999$) apresentaram no grupo DDD-His. O parâmetro RWPT ≥ 100 ms foi o critério que mais frequentemente descartou a possibilidade de ECA fisiológica no grupo DDD-His; no grupo DDD-Var, foi a presença de *plateau* em D1. A ECA foi catalogada como não fisiológica em três indivíduos do DDD-Var e em dois indivíduos do DDD-His.

Duração do complexo QRS

A Tabela 3 mostra que a duração média do QRS (ms) foi significativamente maior (Figura 8) no grupo DDD-Var do que no DDD-His tanto no pré (114,7 ms versus 87,1 ms, $p = 0,001$) quanto no pós-implante (128,2 ms versus 102,1 ms, $p < 0,001$). A mediana do QRS variou em 11% no grupo DDD-Var e em 20% no grupo DDD-His ($p = 0,436$). Quando comparada a média resultante após o implante, a duração do QRS aumentou significativamente em ambos os grupos (114,7 versus 128,2 ms no DDD-Var, $p = 0,044$; e 87,1 versus 102,1 ms no DDD-His, $p = 0,003$).

Tempo de uso de Rx e parâmetros eletrônicos pós-implante

A mediana de tempo de Rx foi significativamente menor no grupo DDD-Var (7 minutos) do que no DDD-His (21 minutos) ($p < 0,001$), conforme a Figura 9. Os parâmetros

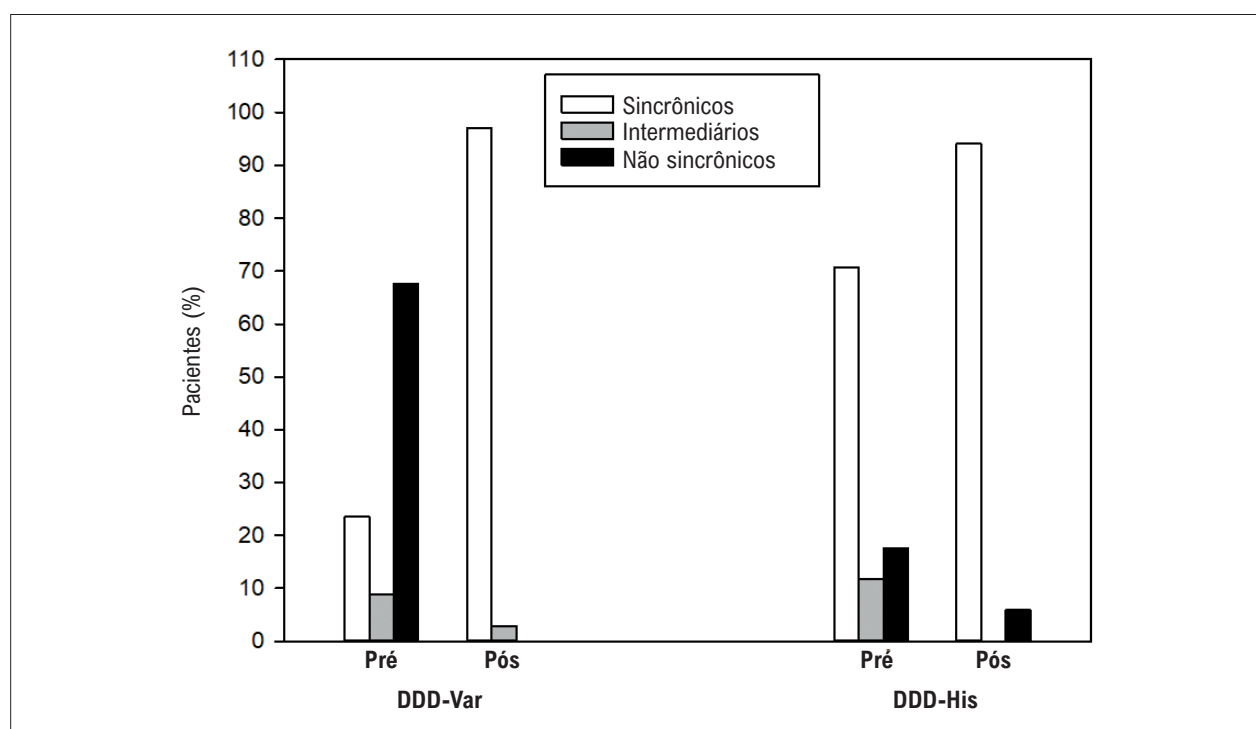


Figura 4 – Frequência de distribuição das categorias de sincronia cardíaca pré e pós-operatória entre os grupos.

Artigo Original

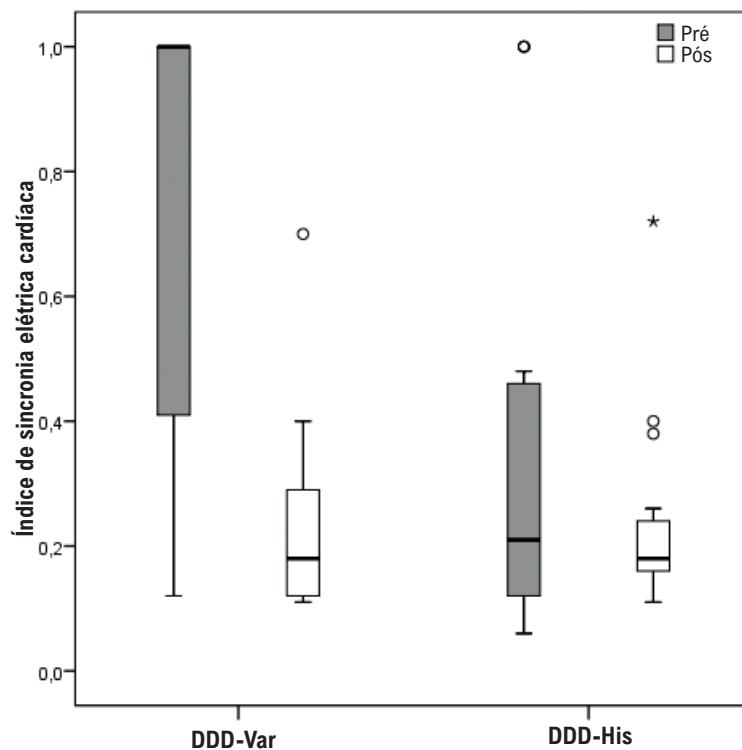


Figura 5 – Comparação do índice imediato de sincronia elétrica cardíaca entre os grupos.

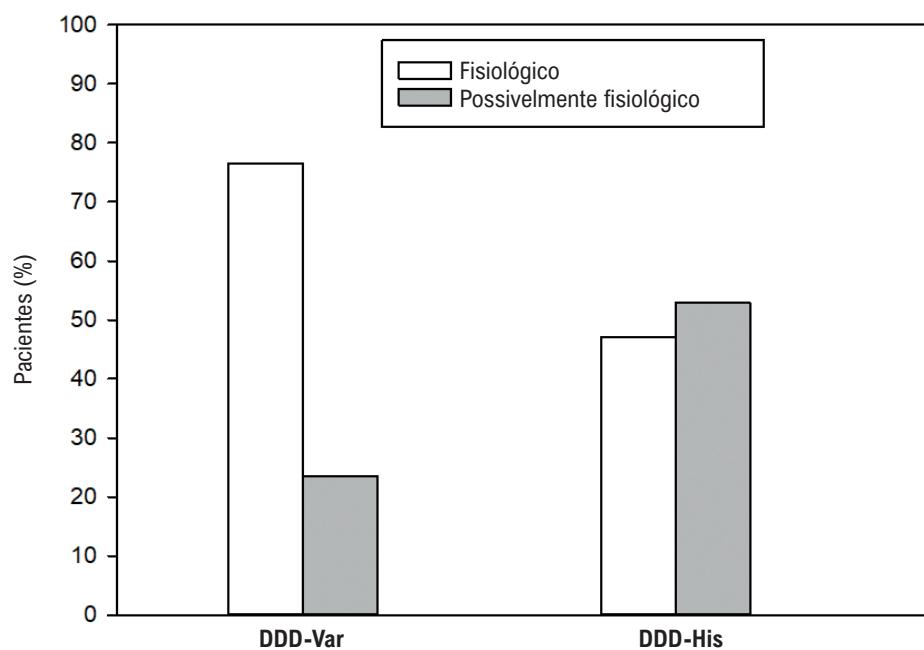


Figura 6 – Gráfico comparativo do eixo do eletrocardiograma entre os grupos.

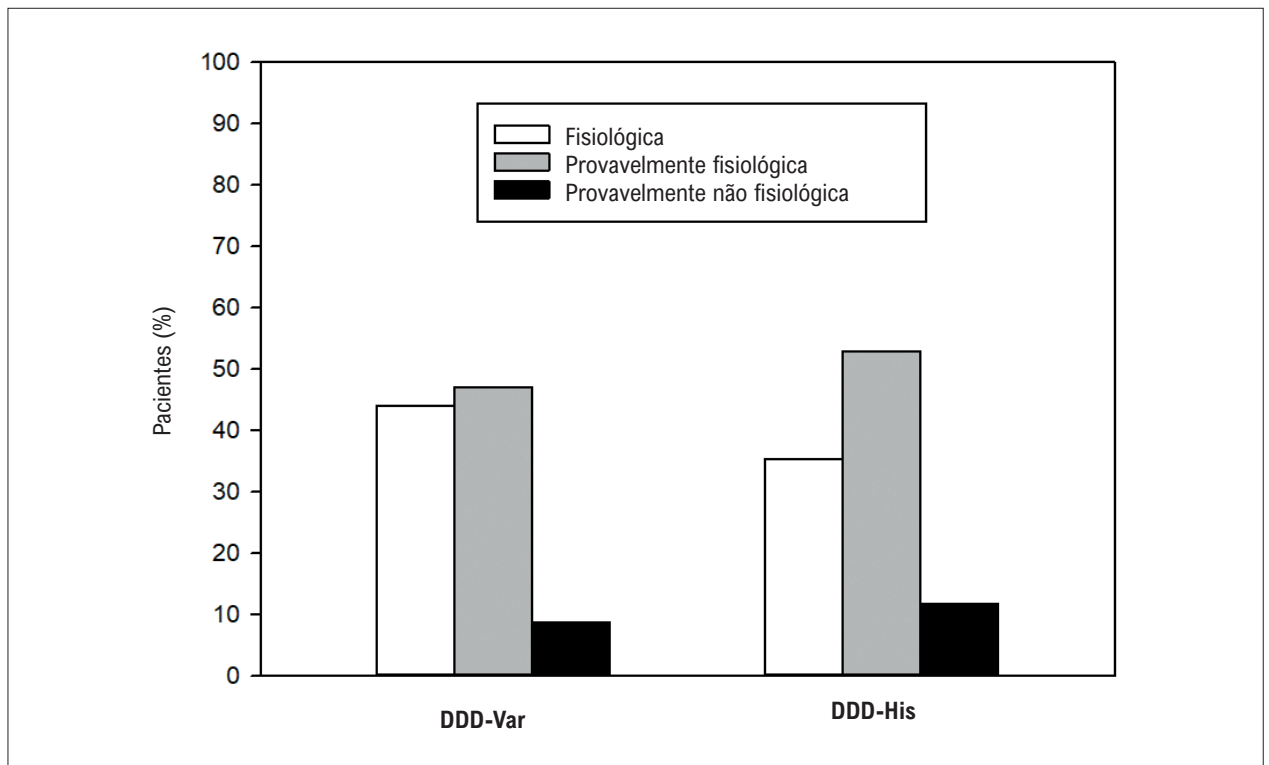


Figura 7 – Gráfico comparativo da sincronia cardíaca (limes) obtida com ambos métodos de estimulação cardíaca artificial

Tabela 3 – Comparação entre as técnicas indiretas de abordagem do feixe de His e as características pós-implante

	DDD-Var n = 34	DDD-HIS n = 17	Valor de p
QRS (ms)			
Pré-implante; média ± DP	114,7±27,6	87,1±21,6	0,001
Pós-implante; média ± DP	128,2±16,2	102,1±14,0	<0,001
% variação; mediana (mínimo-máximo)	11 (-35 a 138)	20 (-14 a 66)	0,436
Tempo de Rx; mediana (mínimo-máximo)	7 (3 a 27)	21 (9 a 52)	<0,001
Limiar ventricular Uni/Bi; mediana (mínimo-máximo)	0,6 (0,4 a 2,0)	0,9 (0,3 a 3,4)	0,074
Impedância ventricular Uni/Bi; média ± DP	754,8±262,2	654,9±234,1	0,190
Ondas R ventricular Uni/Bi; média ± DP	11,2±5,7	6,0±3,8	0,001
Complicações relacionadas ao implante do MPd	-	1	-

Variáveis categóricas associadas pelo teste exato de Fisher. Variáveis quantitativas com distribuição simétrica associadas pelo teste t de Student para amostras independentes e assimétrica pelo teste de Mann-Whitney. DP: desvio padrão; MPd: marca-passo definitivo; Rx: fluoroscopia; Uni/Bipolar: estimulação unipolar ou bipolar - parâmetro mais favorável

de estimulação apresentaram medianas e distribuições aproximadas entre os grupos (Tabela 3). O limiar para o DDD-Var foi de 0,6 V, enquanto para o DDD-His foi de 0,9 V ($p = 0,074$). Os valores de impedâncias ventriculares foram de 754,8 ohms para o DDD-Var e de 654,9 ohms para o DDD-His ($p = 0,19$). Entretanto, a média de amplitude das ondas R (Figura 10) favoreceu significativamente o grupo DDD-Var (11,2 mV) em contraste ao DDD-His (6,0 mV) ($p = 0,001$).

Acompanhamento pós-operatório (complicações agudas)

Apenas um paciente (grupo DDD-His) apresentou complicação relacionada ao MPd: pré-síncope por perda de captura por aumento de limiar do eletrodo VD.

Discussão

A captura e ativação do feixe de His é atualmente considerada o padrão-ouro da ECA fisiológica.^{8,14,24,29} A terminologia de

Artigo Original

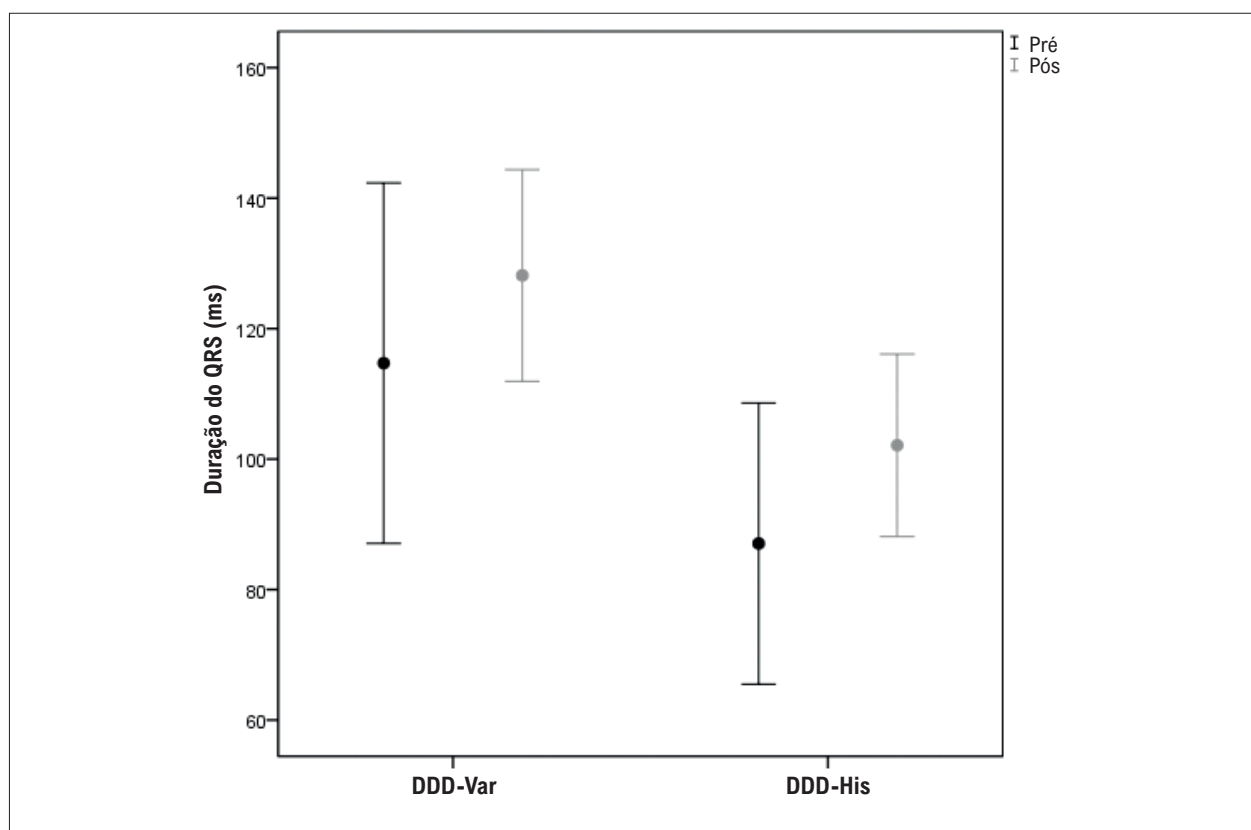


Figura 8 – Diferenças de duração do complexo QRS pré e pós-implante entre os grupos.

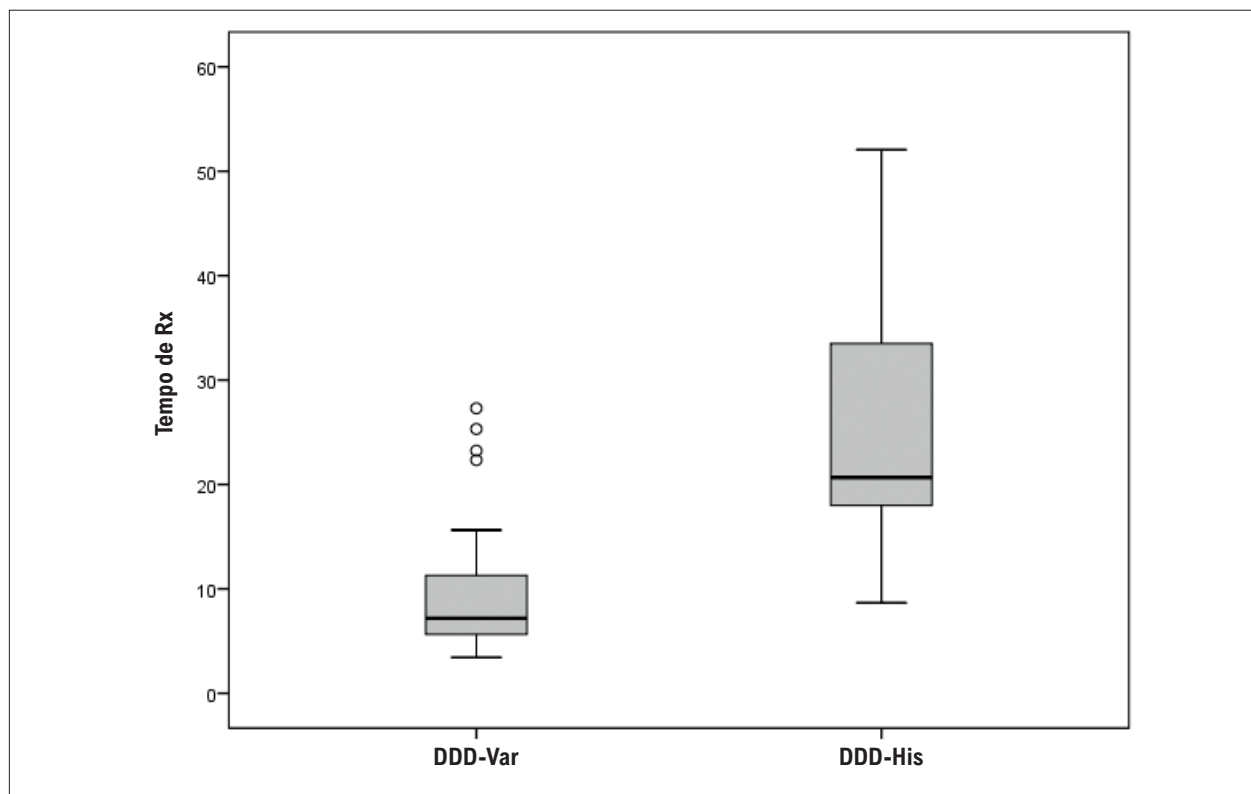


Figura 9 – Comparativo das médias de uso de fluoroscopia (Rx) entre os grupos.

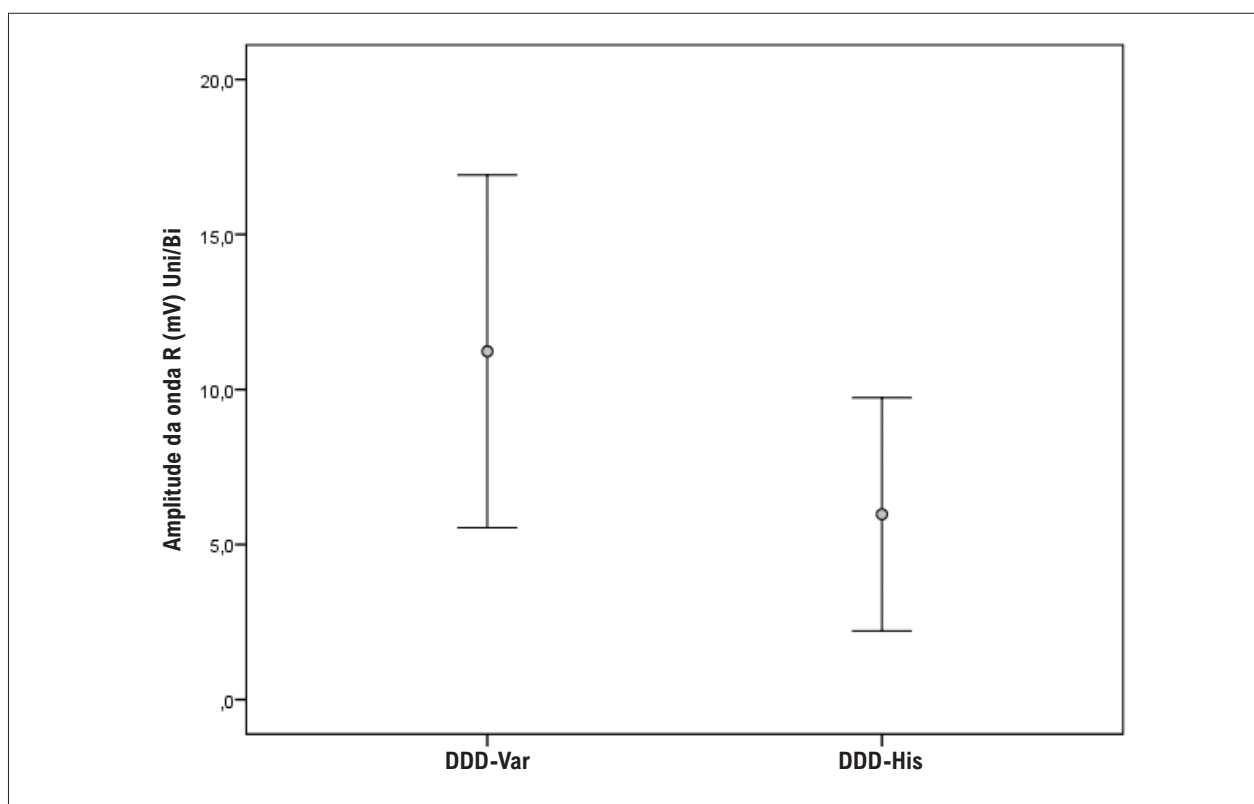


Figura 10 – Diferença da amplitude detectada nas ondas R entre os dois grupos.

ECA parahissiana foi cunhada desde os primeiros resultados das tentativas de recrutar artificialmente o sistema eletrofisiológico intrínseco para reproduzir a contração cardíaca nativa.²⁸ Este estudo mostra que a PHP se aproxima da captura não seletiva do feixe de His (NS-HBP) em termos de ativação homogênea ventricular (sincronia cardíaca) resultante da condução elétrica que determina a contração ventricular. Essa sincronia obtida pela técnica de PHP, confirmada por estritos critérios eletrocardiográficos e refinada pela análise da variância espacial do QRS (Synchromax®), torna a PHP uma alternativa viável, eficaz, reproduzível e de menor custo em comparação à NS-HBP.

Sincronia cardíaca determinada pela variância espacial do QRS (limes)

A rápida e sincronizada transmissão do estímulo elétrico por meio da rede especializada His-Purkinje é altamente eficiente para o coração, preservando o acoplamento normal entre a condução elétrica e a contração ventricular. Zanon et al.²⁸ ressaltam que a ativação ventricular obtida pela PHP pode ser aceita como resultante do recrutamento do feixe de His³⁰ e demonstram que a PHP pode ativar fisiologicamente o VE, de forma semelhante à intrínseca, se conduzida por meio de um sistema His-Purkinje íntegro. Os autores avaliaram a contração do VE através da estimulação de zonas distintas do septo IV e registraram que, durante a ECA da região parahissiana (PHP), a sequência de ativação e contração resultante foi similar à nativa. A normalização (ou quase normalização) da condução intraventricular com PHP pode ser explicada através de alguns

conceitos anatômicos e fisiológicos do sistema de condução e das particularidades dos seus ramos direito e esquerdo. Ao contrário do ramo direito, que não estimula o septo IV até o momento que atinge o músculo papilar anterior do VD, o ramo esquerdo tem conexões precoces com o septo IV que permitem a transmissão dos impulsos do ramo esquerdo para o septo e vice-versa. Além de explicar o porquê de a ativação septal começar no lado esquerdo, isso também explica sua expressão eletrocardiográfica (ondas Q em DI e V6 e R em V1). Quando a PHP é realizada, o estímulo artificial, de maior intensidade e maior *input* elétrico (voltagem) do que o próprio impulso fisiológico, pode passar e avançar pelas vias normais, caso não estejam danificadas. Ainda, mas menos provável, pode “pular por cima” ou transpor um eventual bloqueio e, assim, avançar, seguindo pelo sistema eletrofisiológico e pseudonormalizando a condução. A outra possibilidade, mais provável, é que o estímulo inicialmente ative o miocárdio na cúspide do septo e, na medida em que desce pela superfície septal, se espalhe normalmente pelo sistema His-Purkinje. Isso explica o alargamento inicial do QRS estimulado, expressando ativação inicial do miocárdio septal (simulando uma onda delta) e, em seguida, o rápido desenvolvimento do QRS, similar ao nativo, indicando a ativação do sistema específico e capturando o VE através das divisões da rede de Purkinje.³¹

A correlação entre ECA PHP, ativação homogênea, sincronia cardíaca e análise da variância espacial do QRS pelo limes também foi demonstrada por Bonomini et al.^{22,32} Segundo os autores (desenvolvedores do método Synchromax®, EXO S.A., Buenos Aires, Argentina), através de análise conjugada

Artigo Original

de variáveis como direção do impulso elétrico (da base para o ápice ou vice-versa), duração do QRS, volume e simetria ponto a ponto das curvas obtidas entre as derivações DII e V6, é possível determinar, por meio de processamento matemático instantâneo, o tempo máximo de ativação e o registro de atrasos na propagação elétrica parietal de cada câmara ventricular²² (Figura 2A). Por meio da variância espacial do QRS, o *limeS* é elaborado com valores de 0,0 a 1,0, em que 0,0 é sincronia perfeita e 1,00, dissincronia completa¹² (Figura 2B). A derivação DII do ECG de superfície representa a atividade do septo IV em termos do sentido e da velocidade de condução do estímulo elétrico. Da mesma forma, a derivação V6 representa a ativação da parede livre do VE. Na ausência de distúrbios de condução, a DII é positiva e apresenta duração preservada, mostrando ativação e tempo de condução fisiológicos da base do septo IV até o ápice cardíaco. Por outro lado, espera-se que a V6, ao representar o VE, seja positiva e apresente duração e volume espacial semelhantes à D2, pois segue o mesmo padrão de ativação. Graficamente, se há sincronia, observa-se sobreposição ideal das curvas resultantes (DII e V6 serão idênticas e homogêneas). A única explicação para esse efeito de curvas de ativação ventricular simultâneas e simétricas seria o recrutamento do sistema de condução intrínseco e contração ventricular coordenada e homogênea (sincronia).

Um estudo randomizado, cruzado e duplo-cego³³ mostrou que a PHP preserva a FEVE e a sincronia mecânica quando comparada à estimulação septal miocárdica do VD em pacientes com bloqueio atrioventricular de alto grau, QRS estreito e FEVE < 0,40. Kronborg et al. concluem que, nesses pacientes selecionados, não é esperado remodelamento ventricular significativo ou IC decorrentes da PHP.³³ No mesmo contexto, outro estudo randomizado comparou 6 meses de PHP com 6 meses de estimulação apical do VD em 16 pacientes com fibrilação atrial crônica e ablação do nó AV. Os pacientes submetidos a PHP apresentaram redução da dissincronia IV, melhora na classe funcional, aumento significativo de rendimento no teste de caminhada de 6 minutos e diminuição das regurgitações mitral e tricúspide.³⁴

Técnica parahissiana PHP e NS-HBP: resultados similares de sincronia

A natureza desenhou o sistema de condução cardíaco para ativar os ventrículos do endocárdio para o epicárdio, da base para o ápice e da direita para a esquerda, considerado o “eixo fisiológico”.¹³ A presença de contração simultânea, homogênea, coordenada e simétrica demonstra sincronia. Nossos resultados confirmam que a captura comprovada do feixe de His (grupo DDD-His) resulta em contração ventricular sincrônica, idêntica à obtida durante o ritmo intrínseco, reforçando o papel da ECA do feixe de His como o padrão-ouro. A análise da variância espacial do QRS ratificou, da mesma forma, a presença de sincronia ventricular pela demonstração de *limeS* < 0,4 para todos os pacientes do grupo DDD-His, exceto um (*limeS* > 0,7). Nesse paciente, houve um microdeslocamento do eletrodo da posição do His, que passou a capturar o miocárdio septal adjacente – uma complicação possível dessa técnica.¹⁰ Quando há ativação miocárdica, similarmente ao que ocorre na ECA “convencional” do VD, tanto apical quanto puramente muscular septal, a condução elétrica se faz através do tecido inespecífico (captura

miocárdica), fora da rede especializada de His-Purkinje.^{2,28} Essa modalidade indesejada de ECA apresenta um padrão ECG característico,²⁶ e o resultado mecânico é uma perda da eficácia da contratilidade ventricular. Conforme exposto anteriormente, a magnitude da dissincronia é demonstrada analiticamente pelo *limeS* na faixa próxima do valor 1.

O ponto primordial dos nossos resultados está na demonstração de que todos os pacientes do grupo DDD-Var que partiram de parâmetros de dissincronia (*limeS* > 0,7 a 1), após o estabelecimento de PHP, recuperaram a ativação (sincronia) homogênea dos ventrículos (92,1% com *limeS* < 0,4; o restante, *limeS* = 0,4 a 0,69. Variação mediana do *limeS* no grupo DDD-Var = -74). Todavia, reforçando ainda mais as semelhanças entre a ECA PHP e a NS-HBP, o sentido da ativação elétrica ventricular produzida na totalidade dos casos para ambos os grupos se enquadrou nas categorias de eixo fisiológico, na verificação integral dos critérios de Mala et al.²⁵ e eixo provavelmente fisiológico, na falta de um dos critérios.

Duração dos QRS estimulados

O funcionamento adequado da “bomba cardíaca” depende de um sistema eletromecânico bastante coordenado (síncrono). Anormalidades de condução, como a provocada pela estimulação puramente miocárdica ventricular, causam dissincronia, que pode ter consequências deletérias (miocardiopatia associada à ECA).^{3,4,35} A PHP utilizada neste estudo, apesar de ter corrigido a dissincronia em praticamente todos os pacientes, o fez à custa de um alargamento significativo do QRS (Figura 8). Mesmo assim, nenhum caso superou o valor crítico de 150ms.^{19,28} Um estudo conduzido por Zhang et al.⁹ que objetivou avaliar o efeito agudo da ECA seletiva do feixe de His (S-HBP), da NS-HBP e da estimulação muscular do septo IV direito na sincronia elétrica e mecânica do VE, mostrou que tanto a S-HBP quanto a NS-HBP poderiam restaurar a contração elétrica fisiológica e a sincronia mecânica ventricular. Ratifica-se que a estimulação do feixe de His, em qualquer das suas modalidades, pode manter a ativação ventricular nativa através do sistema de condução intrínseca, o que é comprovadamente mais fisiológico e caracterizado por melhores indicadores de sincronia cardíaca do que pacientes com ECA puramente muscular.⁹ Contudo, em vários estudos, a duração do QRS no ECG de 12 derivações tem sido usada como um marcador indireto de sincronia elétrica, e a prolongação do QRS, intrínseco ou estimulado, foi associada a risco aumentado de insuficiência cardíaca.^{8,36} Em nosso estudo, houve diferença a favor do DDD-His quando comparado ao DDD-Var (PHP) em relação à menor duração do QRS estimulado; porém, em ambas as técnicas, percebeu-se alargamento significativo e na mesma magnitude quando comparado ao QRS intrínseco. Esse resultado também esteve presente no estudo de Zhang et al.⁹ durante a ECA de baixa voltagem com NS-HBP, em que, apesar de ter demonstrado melhor sincronia elétrica e mecânica do que a estimulação septal muscular, o QRS estimulado era mais largo do que o QRS intrínseco.

Todavia, nossos achados destacam que a magnitude da variação do QRS pré e pós-procedimento entre os grupos não foi significativa ($p = 0,436$), ressaltando que a NS-HBP (grupo DDD-His) comprovadamente capturava o sistema elétrico nativo. A explicação seria que o estímulo próximo ao feixe de His e não diretamente sobre ele (ECA fisiológica indireta) produz

complexos QRS fusionados. Observou-se alargamento inicial (onda pseudodelta) atribuível à captura concomitante do tecido muscular perihissiano, resultando em duas frentes despolarizantes que se fusionam. Uma frente recruta o sistema intrínseco e ativa o VE pelo ramo esquerdo nativo, e a outra trafega brevemente pelo miocárdio do septo IV adjacente ao His até encontrar e ativar o sistema de condução pelo lado direito, similarmente ao observado nas síndromes de pré-excitação com vias acessórias parahissianas.³¹ Contudo, embora a presença de dissincronia mecânica seja frequente em pacientes com complexos QRS largos, a largura do QRS por si só não parece ser um marcador eficiente de diagnóstico de dissincronia.^{12,13,22} O eixo de ativação e a dispersão morfológica da despolarização ventricular seriam características mais marcantes, como mostrado por Bonomini et al.²² Essa importante mudança de paradigma foi confirmada em uma publicação comparando o método de variância espacial do QRS com a ecocardiografia. O ECG com análise de variância teria sensibilidade superior e relevante valor preditivo negativo para a detecção de dissincronia mecânica quando comparado somente à duração do QRS do ECG convencional³² sugerindo que importa mais a “coordenação” do que a duração do QRS.

Estimulação cardíaca fisiológica com ambas as técnicas?

Publicações recentes^{26,27,37} permitem discernir, no ECG, as diferenças entre ativação puramente miocárdica e a captura direta ou indireta do sistema de condução intrínseco (Figura 3). A análise desses critérios, como neste estudo, reduziria o risco de incorretamente identificar a captura do miocárdio inespecífico como PHP, o que, em alguns casos, está associada a resultados clínicos semelhantes à ECA convencional do VD.^{26,28} Quando a condução elétrica trafega pelo tecido muscular não especializado, ativa o septo IV de forma anômala e leva ao atraso acentuado da ativação da parede lateral do VE, ocasionando alteração morfométrica e deformação do QRS. Pela aplicação exaustiva desses princípios eletrocardiográficos,^{26,27} não houve diferença significativa ($p = 0,999$) entre os grupos estudados. De interesse, no grupo DDD-Var, a ausência de entalhe na derivação V1 e o tempo entre o estímulo (espícula) até o RWPT em V6 < 100 ms foram as duas características mais marcantes ao conceito de ECA fisiológica, assemelhando a ECA PHP à NS-HBP. Em contrapartida, no DDD-His, talvez corroborando a manifestação de NS-HBP, o achado que mais afastou o diagnóstico de ECA fisiológica foi RWPT > 100 ms. Contudo, isso é explicado pelo tempo de propagação do estímulo até a penetração e captura do feixe de His. O método de análise da variância espacial do QRS (SynchroMax®) corrobora de forma coerente essa sincronia, comparável ao NS-HBP e determinando um $\text{limeS} < 0,4$ com sobreposição das curvas de ativação.

Segurança e eficácia da PHP

Devido às características da curva de aprendizado relacionada à técnica da ECA do feixe de His, preferiu-se aplicar essa estratégia em pacientes com DNS e condução atrioventricular preservada. Os pacientes com bloqueios intra e infra-His apresentam desafios adicionais à essa técnica e, muitas vezes, precisam que a estimulação do VD seja garantida por um segundo eletrodo de *backup* (maior consumo de recursos e maior risco de complicações).

O posicionamento do eletrodo VD nas regiões proximais do septo IV na busca de ativação parahissiana é mais simples e de fácil reprodutibilidade, exequível em qualquer serviço que realize implantes de MPd com o auxílio da anatomia radiológica.¹⁹ Nossos resultados confirmam que a PHP é viável e especialmente segura para pacientes dependentes da ECA, grupo no qual a estimulação por captura do His pode ser mais desafiadora.¹⁰ Ainda, a PHP possui o benefício de apresentar uma curva de aprendizado mais breve e um tempo de exposição à Rx durante o procedimento significativamente menor (Figura 9).

Observa-se, também, que a programação do MPd e a solução de problemas intraoperatórios relacionados à ECA direta do His (HBP) podem ser um obstáculo.³⁷ Em contrapartida, para o grupo de pacientes DDD-Var, foram registrados parâmetros eletrônicos favoráveis, como ondas R de amplitude significativamente melhor (Figura 10). É possível vislumbrar que a PHP, realizada com eficácia e segurança, supera algumas clássicas inconveniências da ECA fisiológica quando comparada à HBP. Hanifin et al.³⁷ sugerem que os operadores que praticam HBP necessitam de um treinamento específico para a resolução de adversidades tanto durante o procedimento quanto durante os ajustes de programação do dispositivo. Naturalmente, esse cenário aumenta o consumo de recursos de saúde.³⁷

Durante a HBP, a baixa amplitude da onda R pode ser uma realidade indesejada e, dessa forma, predispor a problemas de detecção da atividade elétrica intrínseca, acarretando disfunção do MPd e conflitos de programação.^{37–39} Observa-se, também, que a captura direta do feixe de His habitualmente requer maior energia de saída (voltagem) e, consequentemente, resulta em drenagem precoce da bateria do gerador.¹⁰ Em nosso estudo, foi feita procura exaustiva por parâmetros adequados de ECA, o que pode ter interferido no aumento do tempo de Rx nesse grupo.

Revisão da classificação da estimulação cardíaca fisiológica direta e indireta

Nosso estudo é pioneiro em comparar a sincronia eletromecânica do VE através do processamento instantâneo da variância espacial do QRS entre pacientes submetidos a NS-HBP e aqueles submetidos a ECA PHP. Considerando que a ausência de diferença não significa estritamente a equivalência, propomos, a partir dos nossos achados, reclassificar a ECA fisiológica com base no grau de envolvimento (captura) direto ou indireto do sistema His-Purkinje. Dessa forma, a ECA fisiológica direta integraria a captura rigorosa sob mapeamento do sistema elétrico intrínseco, com demonstração do recrutamento do feixe de His (S-HBP – His direto seletivo) ou um de seus ramos (estimulação do ramo esquerdo – técnica *deep-septal*). A ECA fisiológica indireta seria representada pela NS-HBP e pela PHP, sob comprovação de ativação ventricular rápida e homogênea (sincrônica), apresentando, no entanto, captura breve, parcial e variável do miocárdio perihissiano (configurando onda pseudodelta no ECG). Apropriadamente, a ECA fisiológica indireta contemplaria a variante anatômica intrasseptal do His (tipo II),^{24,37,40,41} que produz NS-HBP em quase todos os casos e pode estar presente em mais de 30% das apresentações anatômicas.

Por fim, a estimulação direta do feixe de His é o padrão-ouro para preservar o padrão de ativação fisiológica. As formas indiretas não seletivas e a PHP são variantes que, analogamente,

como comprovado neste estudo, preservam a sincronia ventricular contrátil, evitando os potenciais efeitos deletérios da ECA convencional.^{9,12}

Conforme apresentado, a ECA fisiológica indireta do tipo PHP é capaz de recrutar precocemente o sistema de condução intrínseco.³¹ Estamos diante de uma modalidade de ECA interessante e promissora, e o uso de ferramentas como a análise de sincronia pela variância espacial do QRS (limeS, SynchroMax®) torna o método mais facilmente reproduzível e eficaz.

Limitações

Este estudo contemplou uma série relativamente pequena de pacientes com indicações heterogêneas de ECA, muito embora os testes para a análise de sincronia tenham sido realizados com sobre-estimulação e captura ventricular uniforme (modo VVI). Além disso, é um estudo unicêntrico com limitações na análise retrospectiva dos dados. Ainda, deve-se considerar que, apesar das específicas condições metodológicas, a conferência de sincronia foi por método indireto, não tendo sido consideradas outras variáveis que possam alterar a condução elétrica cardíaca. Por fim, o efeito real da manutenção da sincronia, evitando a miocardiopatia pela ECA, só poderia ser avaliado através de seguimento de longo prazo, o que não era o objetivo deste estudo. Seu foco e fortaleza estão na comparação de estratégias de ECA fisiológica durante o processo perioperatório de implante.

Conclusão

Este trabalho evidencia a manutenção da sincronia cardíaca com a PHP similar à NS-HBP, agrupando-as em uma nova classificação: ECA fisiológica indireta. Embora essa estratégia seja promissora e atraente, apresentando-se como uma alternativa válida e comparável quando realizada com rigor metodológico, tanto o emprego da análise eletrocardiográfica da variância

espacial do QRS quanto a comprovação indireta de captura do sistema de condução, como neste estudo, precisam ser validados, como qualquer nova tecnologia ou procedimento, com novos estudos e um número maior de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Di Leoni Ferrari A; Obtenção de dados: Di Leoni Ferrari A, Gazzoni GF, LM Domingues, Willes JCF, Cabral GC, Ferreira FVC, Lodi LO; Análise e interpretação dos dados: Di Leoni Ferrari A, LM Domingues; Redação do manuscrito: Di Leoni Ferrari A, LM Domingues, Reis G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Di Leoni Ferrari A, Reis G.

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 da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul sob o número de protocolo 11/05664. 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. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, et al. Clinical Features, Predictors, and Long-Term Prognosis of Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):643-51. doi: 10.1002/ehfj.1427.
2. Safak E, Ince H, Gkouvatou L, Schultheiss HP, Ortak J, Caglayan E, et al. Pacing-Induced Cardiomyopathy in Chronic right Ventricular Apical Pacing: A Midterm Follow-Up Study. *Eur J Med Res*. 2019 Jul;24(1):23. doi: 10.1186/s40001-019-0386-5.
3. Matusik PT. Adverse Clinical Outcomes Related to Right Ventricular Pacing. *Eur Heart J*. 2019;40(20):1586-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz279.
4. Ferrari AD, Borges AP, Albuquerque LC, Sussenbach CP, Rosa PR, Piantá RM, et al. Cardiomyopathy Induced by Artificial Cardiac Pacing: Myth or Reality Sustained by Evidence? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(3):402-13. doi: 10.5935/1678-9741.20140104.
5. Ferrari ADL. Avaliação de Dessincronia Atrioventricular em Portadores de Marca-Passo Bicastral Devido a Doença do Nó Sinusal e Bloqueio Atrioventricular de Primeiro Grau [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017. doi: 10.11606/T.98.2017.tde-05102017-074636.
6. Zanon F, Pastore G, Marcantoni L. His Bundle Pacing: The Myth is Approaching Standard Medical Care. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(8):611-14. doi: 10.1016/j.rec.2020.01.010.
7. Cantù F, De Filippo P, Cardano P, De Luca A, Gavazzi A. Validation of Criteria for Selective his Bundle and Para-Hisian Permanent Pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(12):1326-33. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00543.x.
8. Patel B, Garg J, Chaudhary R, Sablani N, Gupta R, Shah M, et al. His Bundle Pacing: Hemodynamics and Clinical Outcomes. *Cardiol Rev*. 2018;26(4):201-6. doi: 10.1097/CRD.0000000000000191.
9. Zhang J, Guo J, Hou X, Wang Y, Qian Z, Li K, et al. Comparison of the Effects of Selective and Non-Selective His Bundle Pacing on Cardiac Electrical and Mechanical Synchrony. *Europace*. 2018;20(6):1010-17. doi: 10.1093/europace/eux120.
10. Keene D, Arnold AD, Jastrzebski M, Burri H, Zweibel S, Crespo E, et al. His Bundle Pacing, Learning Curve, Procedure Characteristics, Safety, and Feasibility: Insights From a Large International Observational Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(10):1984-93. doi: 10.1111/jce.14064.
11. Kronborg MB, Nielsen JC. His Bundle Pacing: Techniques and Outcomes. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):76. doi: 10.1007/s11886-016-0748-3.
12. Daniel O, Emilio L, Luis B, Analía P, Nicolás M, Mazzetti E, et al. Novel Implant Technique for Septal Pacing. A Noninvasive Approach to Nonselective His Bundle Pacing. *J Electrocardiol*. 2020;63:35-40. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.09.008.

13. Zuloaga C. Qué Aprendimos de Sincronía Biventricular con el uso de "SynchroMax" Rev Electro y Arritmias. 2015;9:38-43.
14. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(8):e382-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000000628.
15. He H, Li X, Ke B, Chen Z, Han F, Zeng Y. Midrange Ejection Fraction as a Risk Factor For Deterioration of Cardiofunction After Permanent Pacemaker Implantation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(2):213-24. doi: 10.1007/s10840-019-00513-2.
16. Mateos JCP, Vargas RNA, Mateos EIP, Gimenes VM, Pachón MZC. Estimulação ventricular bifocal no tratamento da insuficiência cardíaca com miocardiopatia dilatada. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2000;15(1):44-54. doi: 10.1590/S0102-76382000000100007.
17. Pachón JC, Pachón EI, Albornoz RN, Pachón JC, Kormann DS, Gimenes VM, et al. Ventricular Endocardial Right Bifocal Stimulation in the Treatment of Severe Dilated Cardiomyopathy Heart Failure With Wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(9 Pt 1):1369-76. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.01369.x.
18. Orlov MV, Casavant D, Koulouridis I, Maslov M, Erez A, Hicks A, et al. Permanent His-Bundle Pacing Using Stylet-Directed, Active-Fixation Leads Placed via Coronary Sinus Sheaths Compared to Conventional Lumen-Less System. *Heart Rhythm*. 2019;16(12):1825-31. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.08.017.
19. Silva O Jr, Melo CS, Marra M, Correia D. Alternative Endocardial Sites For Artificial Cardiac Stimulation. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(1):76-85. doi: 10.1590/S0066-782X2011000100013.
20. Costa A, Gabriel L, Romeyer-Bouchard C, Géraldine B, Gate-Martinet A, Laurence B, et al. Focus on Right Ventricular Outflow Tract Septal Pacing. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(6-7):394-403. doi: 10.1016/j.acvd.2012.08.005.
21. Matsuo M, Shimeno K, Yoshiyama T, Matsumura Y, Matsumoto R, Abe Y, et al. Utility of the Combination of Simple Electrocardiographic Parameters For Identifying Mid-Septal Pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2433-40. doi: 10.1111/jce.14174.
22. Bonomini MP, Ortega DF, Barja LD, Logarzo E, Mangani N, Paolucci A. ECG Parameters to Predict Left Ventricular Electrical Delay. *J Electrocardiol*. 2018;51(5):844-50. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.06.011.
23. Ortega DF, Barja LD, Logarzo E, Mangani N, Paolucci A, Bonomini MP. Non-Selective His Bundle Pacing With a Biphasic Waveform: Enhancing Septal Resynchronization. *Europace*. 2018;20(5):816-22. doi: 10.1093/europace/eux098.
24. Sharma PS, Trohman R. An Electro-Anatomic Atlas of His Bundle Pacing: Combining Fluoroscopic Imaging and Recorded Electrograms. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10(3):483-90. doi: 10.1016/j.ccep.2018.05.009.
25. Mala A, Osmancik P, Herman D, Curila K, Stros P, Vesela J, et al. Can QRS Morphology be Used to Differentiate Between True Septal vs. Apparently Septal Lead Placement? An Analysis of ECG of Real Mid-Septal, Apparent Mid-Septal, and Apical Pacing. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl F):F14-F22. doi: 10.1093/eurheartj/suaa094.
26. Burri H, Jastrzebski M, Vijayaraman P. Electrocardiographic Analysis for His Bundle Pacing at Implantation and Follow-Up. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(7):883-900. doi: 10.1016/j.jacep.2020.03.005.
27. Jastrzebski M, Moskal P, Curila K, Fijorek K, Kukla P, Bednarek A, et al. Electrocardiographic Characterization of Non-Selective His-Bundle Pacing: Validation of Novel Diagnostic Criteria. *Europace*. 2019;21(12):1857-64. doi: 10.1093/europace/euz275.
28. Zanon F, Barold SS. Direct His bundle and paraHisian cardiac pacing. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(2):70-8. doi: 10.1111/j.1542-474X.2012.00488.x.
29. Vijayaraman P. The Quest For Optimal Ventricular Pacing Site: Is The End Near? *Europace*. 2019 Nov;21(11):1607-08. doi: 10.1093/europace/euz203.
30. Laske TG, Skadsberg ND, Hill AJ, Klein CJ, Iuzzo PA. Excitation of the Intrinsic Conduction System Through His and Interventricular Septal Pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(4):397-405. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00360.x.
31. Elizari M. Terapia de Resincronización Cardíaca: Cada vez mas cerca de lo ideal [Internet]. Capital Federal: SynchroMax; 2020. [cited 2021 Aug 6]. Available from: <https://synchroMax.com/2020/09/18/webinar-terapia-resincronizacion-cardiaca-cerca-de-lo-ideal/>
32. Villarroel-ábrego H, Garillo R. Índice de varianza versus duración del complejo QRS para el diagnóstico de dispersión mecánica del ventrículo izquierdo. *Insufic Card*. 2020;15(1):2-9.
33. Kronborg MB, Mortensen PT, Poulsen SH, Gerdes JC, Jensen HK, Nielsen JC. His or Para-His Pacing Preserves Left Ventricular Function in Atrioventricular Block: A Double-Blind, Randomized, Crossover Study. *Europace*. 2014;16(8):1189-96. doi: 10.1093/europace/euu011.
34. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, et al. Prevention of Ventricular Desynchronization by Permanent Para-Hisian Pacing After Atrioventricular Node Ablation in Chronic Atrial Fibrillation. A Crossover, Blinded, Randomized Study Versus Apical Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1938-45. doi: 10.1016/j.jacc.2006.01.056.
35. Merchant FM. Pacing-Induced Cardiomyopathy: Just The Tip of The Iceberg? *Eur Heart J*. 2019;40(44):3649-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehz715.
36. Lustgarten DL, Calame S, Crespo EM, Calame J, Lobel R, Spector PS. Electrical Resynchronization Induced by Direct His-Bundle Pacing. *Heart Rhythm*. 2010;7(1):15-21. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.09.066.
37. Hanifin JL, Ravi V, Trohman RG, Sharma PS. Permanent His Bundle Pacing: A programming and troubleshooting guide. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2020;20(3):121-128. doi: 10.1016/j.ipej.2020.04.004.
38. Israel CW, Tribunyan S. His Bundle Pacing: Troubleshooting During Follow-Up. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2020;31(2):183-209. doi: 10.1007/s00399-020-00693-9.
39. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, Sharma PS, Tung R, Huang W, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations From a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for Standardization of Definitions, Implant Measurements, and Follow-Up. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):460-68. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.039.
40. Kawashima T, Sasaki H. A Macroscopic Anatomical Investigation of Atrioventricular Bundle Locational Variation Relative to the Membranous Part of the Ventricular Septum in Elderly Human Hearts. *Surg Radiol Anat*. 2005;27(3):206-13. doi: 10.1007/s00276-004-0302-7.
41. Mulpuru SK, Cha YM, Asirvatham SJ. Synchronous Ventricular Pacing With Direct Capture of the Atrioventricular Conduction System: Functional Anatomy, Terminology, and Challenges. *Heart Rhythm*. 2016;13(11):2237-46. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.08.005.



Estimulação Cardíaca Parahissiana – Nova Alternativa de Estimulação mais Fisiológica do Coração?

Parahissian Cardiac Stimulation – New Alternative for More Physiological Stimulation of the Heart?

Rodrigo M. Kulchetscki e Mauricio Scanavacca¹⁰

Unidade Clínica de Arritmias – InCor-HC-FMUSP, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Sincronia Ventricular na Estimulação Cardíaca Parahissiana: Alternativa por Ativação Cardíaca Fisiológica (Estimulação Indireta do Feixe de His)?

Desde o implante do primeiro marca-passo cardíaco em 1958¹ a estimulação cardíaca artificial tem sido alvo de inúmeras pesquisas, grande aprimoramento técnico e inovações tecnológicas. Assim, a correção de bradiarritmias por meio de dispositivos eletrônicos implantáveis é a área na qual se observou uma das maiores evoluções do conhecimento dentro da Cardiologia Intervencionista.

Mais recentemente, a descrição de uma nova técnica, a chamada estimulação cardíaca fisiológica, causou grande entusiasmo aos especialistas e uma verdadeira transformação na evolução dos pacientes. A estimulação fisiológica inclui um conjunto de métodos destinados a estimular eletricamente, direta ou indiretamente, o sistema de condução intraventricular do coração. O seu grande benefício é minimizar os efeitos deletérios causados pela estimulação direta do miocárdio ventricular direito (VD), que gera dissincronia e possível disfunção contrátil do ventrículo esquerdo em médio e longo prazo.^{2,3}

Scherlag et al.⁴ descreveram as primeiras estratégias de estimulação do Feixe de His em 1967. Porém, a sua implementação na prática clínica, infelizmente só ocorreu no início dos anos 2000, por Deshmukh e colaboradores.⁵

O sucesso das técnicas de implante (80-95%), assim como os resultados observados, vem ampliando a indicação desse modo de estimulação em diversas condições clínicas.⁶ Sua utilização possibilitou a redução no desenvolvimento de disfunção ventricular e menor incidência de fibrilação atrial, segundo dados da literatura,⁷ tanto na estimulação seletiva quanto na não seletiva do Feixe de His.⁸

As limitações do método, por enquanto, incluem um tempo maior de fluoroscopia e as taxas de sucesso ainda são variáveis, dependendo da curva de aprendizado dos profissionais habilitados. Ainda, observa-se menor sensibilidade de onda R e maior incidência de aumento de limiar e perda de captura

ao longo do seguimento clínico, o que justificou o implante de um eletrodo adicional no ventrículo direito por alguns profissionais.

A estimulação mais seletiva do ramo esquerdo, proposta em 2017 por Huang et al.,⁹ vem sendo utilizada num número crescente de pacientes como alternativa à estimulação hissiana, pois evita algumas dificuldades técnicas descritas no implante do eletrodo no feixe de His.⁹

Os mesmos autores publicaram uma série envolvendo um número expressivo de pacientes, nos quais obtiveram sucesso no implante em 97,8% dos casos. Nesse estudo, observaram manutenção dos limiares de estimulação e sensibilidade de onda R semelhantes às da estimulação cardíaca artificial convencional, com a vantagem de evitar disfunção ventricular num seguimento médio de 2 anos.¹⁰

A técnica de estimulação do ramo esquerdo parece requerer uma curva de aprendizado mais rápida, porém ainda exige treinamento específico e uso de materiais especiais, como bainhas pré-moldadas ou deflectíveis, além de eletrodos especiais. Estes insumos implicam em custos adicionais que podem dificultar a sua implantação rotineira na prática clínica.

Nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Ferrari et al.¹¹ propõem um novo método de estimulação cardíaca fisiológica não seletiva parahissiana. De acordo com os autores, a técnica utiliza um eletrodo de estimulação ventricular convencional, posicionado na região septal alta do ventrículo direito, próximo à localização anatômica do Feixe de His.

Nesse estudo, a estimulação foi capaz de capturar o miocárdio do ventrículo direito e, simultaneamente o sistema de condução. Para avaliar a sincronia de ativação ventricular, os autores utilizaram um software especial para análise eletrocardiográfica da variância espacial do complexo QRS. Por meio desse método, demonstraram correção da dissincronia ventricular do paciente, quando comparada ao período pré-implante.

As vantagens do método incluem menores custos, dada sua factibilidade com utilização de eletrodos convencionais de marca-passo, uma mais rápida curva de aprendizado e, aparentemente, maior sensibilidade da onda R em comparação aos implantes no Feixe de His. Por outro lado, entre as possíveis desvantagens, pontua-se a necessidade de medida da dissincronia ventricular durante o implante, por meio de um software ainda não amplamente disponível.

Por tratar-se de um estudo de pequeno porte e com tempo de seguimento apenas intrahospitalar, é pertinente

Palavras-chave

Estimulação Cardíaca Artificial/instrumentação; Marca-Passo Artificial/tendências; Terapia por Estimulação Elétrica/tendências.

Correspondência: Mauricio Scanavacca •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas
Instituto do Coração – Cardiologia – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mauricio.scanavacca@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220016>

questionarmos se de fato, como é sugerido pelos autores, a sincronia cardíaca medida pelo método de análise de variância espacial do QRS é suficiente para garantir uma ativação cardíaca fisiológica, a despeito do alargamento do QRS.

Os autores, no entanto, propõem essa alternativa bastante interessante, a estimulação indireta do sistema de condução, que certamente merece ser explorada em estudos com maior número de pacientes e mais tempo de acompanhamento.

Referências

1. Senning Å. Cardiac pacing in retrospect. *The American Journal of Surgery*. 1983;145(6):733-9. doi:10.1016/0002-9610(83)90130-7
2. Investigators* TDT. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an Implantable Defibrillator. The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115-23. doi:10.1001/jama.288.24.3115.
3. Crevelari ES, Silva KRD, Albertini CMM, Vieira MLC, Martinelli Filho M, Costa R. Efficacy, Safety, and Performance of Isolated Left vs. Right Ventricular Pacing in Patients with Bradyarrhythmias: A Randomized Controlled Trial. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Apr;112(4):410-21.
4. Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN. A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart. *J Appl Physiol*. 1967;22(3):584-7. doi:10.1152/jappl.1967.22.3.584
5. Sharma OS, Ellenbogen KA, Trohman RG. Permanent His Bundle Pacing: The Past, Present, and Future. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(4):458-65. doi:https://doi.org/10.1111/jce.13154
6. Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Author Correction: Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing (Nature Reviews Cardiology, (2019), 10.1038/s41569-019-0224-z). *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(12):760 doi:10.1038/s41569-019-0240-z
7. Ravi V, Beer D, Pietrasik GM, Hanifin J, Ooms S, Ayub MT, et al. Development of new-onset or progressive atrial fibrillation in patients with permanent his bundle pacing versus right ventricular pacing: Results from the rush hbp registry. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(22):e018478. doi: 10.1161/JAHA.120.018478
8. Beer D, Sharma PS, Subzposh FA, Naperkowski A, Pietrasi K, Durr B, et al. Clinical Outcomes of Selective Versus Nonselective His Bundle Pacing. *JACC: Clin Electrol*. 2019;5(7):766-74. doi:10.1016/j.jacep.2019.04.008
9. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, et al. A Novel Pacing Strategy With Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(12):1736.e1-e3. doi:10.1016/j.cjca.2017.09.013
10. Su L, Wang S, Wu S, Xu L, Huang Z, Chen X, et al. Long-Term Safety and Feasibility of Left Bundle Branch Pacing in a Large Single-Center Study. *Circ: Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(2):e009261. doi:10.1161/CIRCEP.120.009261
11. Ferrari ADL, Gazzoni GF, Domingues LML, Willes JCF, Cabral GC, Ferreira FVC, et al. Sincronia Ventricular na Estimulação Cardíaca Parahissiana: Alternativa por Ativação Cardíaca Fisiológica (Estimulação Indireta do Feixe de His)? *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118(2):488-502.



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

Estimulação do Ramo Esquerdo do Sistema His-Purkinje: Experiência Inicial

Left Bundle Branch Pacing of His-Purkinje Conduction System: Initial Experience

Alexander Romeno Janner Dal Forno,¹ Caique M. P. Ternes,¹ João Vítor Ternes Rech,¹ Helcio Garcia Nascimento,¹ Andrei Lewandowski,¹ Gracyelle Damasceno,¹ Andre d'Avila¹

Hospital SOS Cardio,¹ Florianópolis, SC – Brasil

Resumo

Fundamento: A estimulação ventricular direita convencional aumenta o risco de fibrilação atrial e insuficiência cardíaca em portadores de marca-passo. A estimulação do ramo esquerdo (RE) do sistema His-Purkinje pode evitar os desfechos indesejados da estimulação ventricular direita.

Objetivo: Analisar retrospectivamente os desfechos intraoperatórios, eletrocardiográficos e os dados clínicos do seguimento inicial de pacientes submetidos à estimulação do RE.

Métodos: Foram avaliados os parâmetros eletrônicos do implante e eventuais complicações precoces de 52 pacientes consecutivos submetidos à estimulação do sistema de condução. O nível de significância alfa adotado foi igual a 0,05.

Resultados: 52 pacientes foram submetidos a estimulação do RE do sistema His-Purkinje, obtendo sucesso em 50 procedimentos. 69,2% dos pacientes eram do sexo masculino e a mediana e intervalo interquartil da idade no momento do implante foi de 73,5 (65,0-80,0) anos. A duração do QRS pré-implante foi de 146 (104-175) ms e de 120 (112-130) ms após o procedimento. O tempo de ativação do ventrículo esquerdo foi de 78 (70-84) ms. A amplitude da onda R foi de 12,00 (7,95-15,30) mV, com limiar de estimulação de 0,5 (0,4-0,7) V × 0,4 ms e impedância de 676 (534-780) ohms. O tempo de procedimento foi de 116 (90-130) min e o tempo de fluoroscopia foi de 14,2 (10,0-21,6) min.

Conclusão: A estimulação cardíaca do sistema de condução His-Purkinje por meio da estimulação do ramo esquerdo é uma técnica segura e factível. Nesta casuística, apresentou alta taxa de sucesso, foi realizada com tempo de procedimento e fluoroscopia baixos e obteve medidas eletrônicas adequadas.

Palavras-chave: Marca-Passo Artificial; Estimulação Cardíaca Artificial; Terapia por Estimulação Elétrica.

Abstract

Background: Conventional right ventricular pacing increases the risk of atrial fibrillation and heart failure in pacemaker patients. Stimulation of the left bundle branch (LBB) of the His-Purkinje system can prevent the unwanted outcomes of right ventricular pacing.

Objective: To retrospectively analyze the intraoperative outcomes, electrocardiographic and clinical data from the initial follow-up of patients submitted to stimulation of the LBB.

Methods: The electronic parameters of the implant and of possible early complications of 52 consecutive patients submitted to stimulation of the conduction system were evaluated. The adopted significance level was 0.05.

Results: Fifty-two patients underwent left bundle branch stimulation, with 50 successful procedures; 69.2% of the patients were male, and the median and interquartile range of age at the time of implantation was 73.5 (65.0-80.0) years. The pre-implant QRS duration was 146 (104-175) ms and 120 (112-130) ms after the procedure. The left ventricle activation time was 78 (70-84) ms. The R-wave amplitude was 12.00 (7.95-15.30) mV, with a stimulation threshold of 0.5 (0.4-0.7) V × 0.4 ms and impedance of 676 (534-780) ohms. The procedure duration was 116 (90-130) min, and the fluoroscopy time was 14.2 (10.0-21.6) min.

Conclusion: Cardiac stimulation of the His-Purkinje conduction system through the stimulation of the left bundle branch is a safe and feasible technique. In this study, it showed a high success rate, with low procedure and fluoroscopy periods, achieving adequate electronic measurements.

Keywords: Artificial Pacemaker; Artificial Cardiac Pacing; Electric Stimulation Therapy.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Correspondência: Alexander Romeno Janner Dal Forno •

Hospital SOS Cardio - Setor de Arritmias Cardíacas - Andar 2 - Rodovia SC 401, n121.

CEP 88030-000, Itacorubi, Florianópolis, SC - Brasil

E-mail: alexanderdalforno@gmail.com

Artigo recebido em 07/10/2020, revisado em 16/02/2021, aceito em 24/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201085>

Introdução

A estimulação ventricular direita é a modalidade de estimulação mais utilizada em todo o mundo para correção de distúrbios da condução atrioventricular (AV). Entretanto, este tipo de estimulação aumenta o risco de fibrilação atrial, pode piorar a classe funcional de insuficiência cardíaca (CFIC) e aumentar a necessidade de hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) em até 20% dos pacientes em 4 anos.¹⁻³

O risco desses eventos adversos aumenta quando a estimulação ventricular se faz necessária > 40% do tempo e em pacientes com disfunção ventricular prévia ao implante, principalmente quando a duração do QRS estimulado excede 150 ms. Vários sítios alternativos já foram explorados na tentativa de evitar os efeitos deletérios da estimulação ventricular muscular, sem uma comprovação real de benefício clínico ou ecocardiográfico.⁴ Nesses pacientes, a terapia de resincronização cardíaca (TRC) pode amenizar ou reverter os efeitos deletérios da estimulação ventricular direita ao reduzir a dissincronia intra e interventricular, tal como ocorre em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE).⁵

Como alternativa à TRC convencional, pode ser utilizada a estimulação do sistema de condução His-Purkinje em qualquer uma de suas porções, tanto inicial como no feixe de His ou mais distal, como no ramo esquerdo (RE). Na estimulação do feixe de His, o eletrodo ventricular direito é fixado próximo ao ápice do Triângulo de Koch, permitindo a captura seletiva – ou não – do sistema His-Purkinje proximal. Dessa forma, ao recrutar o sistema de condução do coração, restabelece a fisiologia normal da ativação ventricular, prevenindo os efeitos indesejados da estimulação convencional.^{3,6}

Essa técnica, no entanto, apresenta limitações. Em muitos casos, a energia necessária para capturar o feixe de His é muito alta quando comparada com a energia necessária à estimulação convencional do ventrículo direito, resultando em uma depleção rápida da bateria do marca-passo (MP) principalmente em pacientes com bloqueios intra ou infra-hissiano e bloqueio distal de RE. Além disso, a atividade ventricular intrínseca medida pelo dispositivo (onda R) pode ser de muito baixa amplitude na posição do feixe de His, dificultando a programação do MP.⁷

Como uma alternativa à técnica de estimulação do feixe de His, em 2017, Huang et al. descreveram o primeiro caso de estimulação do sistema de condução diretamente no RE em paciente inelegível para estimulação fisiológica do feixe de His.⁸ Nessa abordagem, o eletrodo ventricular direito (geralmente o mesmo eletrodo que se destina ao implante no feixe de His) é fixado profundamente no septo interventricular, atingindo a região subendocárdica do ventrículo esquerdo, permitindo a estimulação direta do sistema de condução His-Purkinje através da ativação do RE. Essa modalidade de estimulação resulta em complexos QRS com duração equivalente à da estimulação do feixe de His, com menor limiar de captura e onda R adequada, facilitando a programação do MP e permitindo uma durabilidade da bateria semelhante à dos MP convencionais.⁷

O presente estudo tem por objetivo apresentar o resultado cirúrgico e eletrocardiográfico imediato e do seguimento clínico precoce dos primeiros 52 pacientes submetidos a

implante de MP para estimulação do sistema de condução com estimulação direta do ramo esquerdo do sistema His-Purkinje em um centro de referência em eletrofisiologia.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo em um centro para avaliação de viabilidade de um sítio alternativo de estimulação do sistema de condução His-Purkinje. Foram consideradas quatro categorias de inclusão para o estudo: implante primário, implante secundário, limiar elevado de MP hisiano (>2,0 V x 1,0 ms) e resincronização (Figura 1). Foram considerados implantes primários todos os pacientes em que a intenção inicial da intervenção era a estimulação do RE do sistema His-Purkinje, e secundários todas as intervenções em que a intenção inicial era a estimulação do feixe de His e não houve sucesso devido a limiar elevado transoperatório (limiar >2,0 V ou pacientes com BRE com limiar >2,5 V com correção do bloqueio).

Foram incluídos 52 pacientes consecutivos submetidos a implante de MP com estimulação do RE em um centro de referência. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes do procedimento. Este é um estudo retrospectivo com coleta de informações dos registros médicos do implante no Hospital SOS Córdio realizado de acordo com a Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia do estado de Santa Catarina por meio do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética nº 36517420.7.0000.0113 com parecer favorável nº 4.293.667. Foram avaliados sucesso agudo do procedimento, complicações precoces e necessidade de reintervenção. Os pacientes incluídos no estudo tinham indicação de implante de MP de acordo com a Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI) e do ACC/AHA/HRS de 2018, submetidos ao procedimento de estimulação de RE entre agosto de 2019 e novembro de 2020 em um centro médico de referência.

Técnica de implante do eletrodo septal para estimulação do ramo esquerdo

Via de acesso: Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral. A punção da veia axilar guiada por fluoroscopia com ou sem a injeção de contraste na veia cubital esquerda foi a via de acesso preferida. Em um dos pacientes, portador de MP há 8 anos, foi observada oclusão total da veia subclávia esquerda. Nesse caso, o implante foi realizado através da veia axilar direita e o eletrodo tunelizado até a loja subpeitoral esquerda. Nos demais pacientes, o acesso axilar esquerdo foi obtido sem complicações.

Bainha e eletrodo para estimulação do ramo esquerdo: Após a punção venosa, uma bainha Medtronic C315HIS® 69 cm (Medtronic, Minneapolis – MN) de curva fixa era avançada até o átrio direito com auxílio de um fio-guia longo (180 cm). Um eletrodo Medtronic Select Secure® modelo 3830 era posicionado, através da bainha, no nível do anel atrioventricular direito, após discreta rotação anti-horária. O polo distal de eletrodo 3830 Select Secure® Medtronic era exposto para permitir o mapeamento unipolar do eletrograma

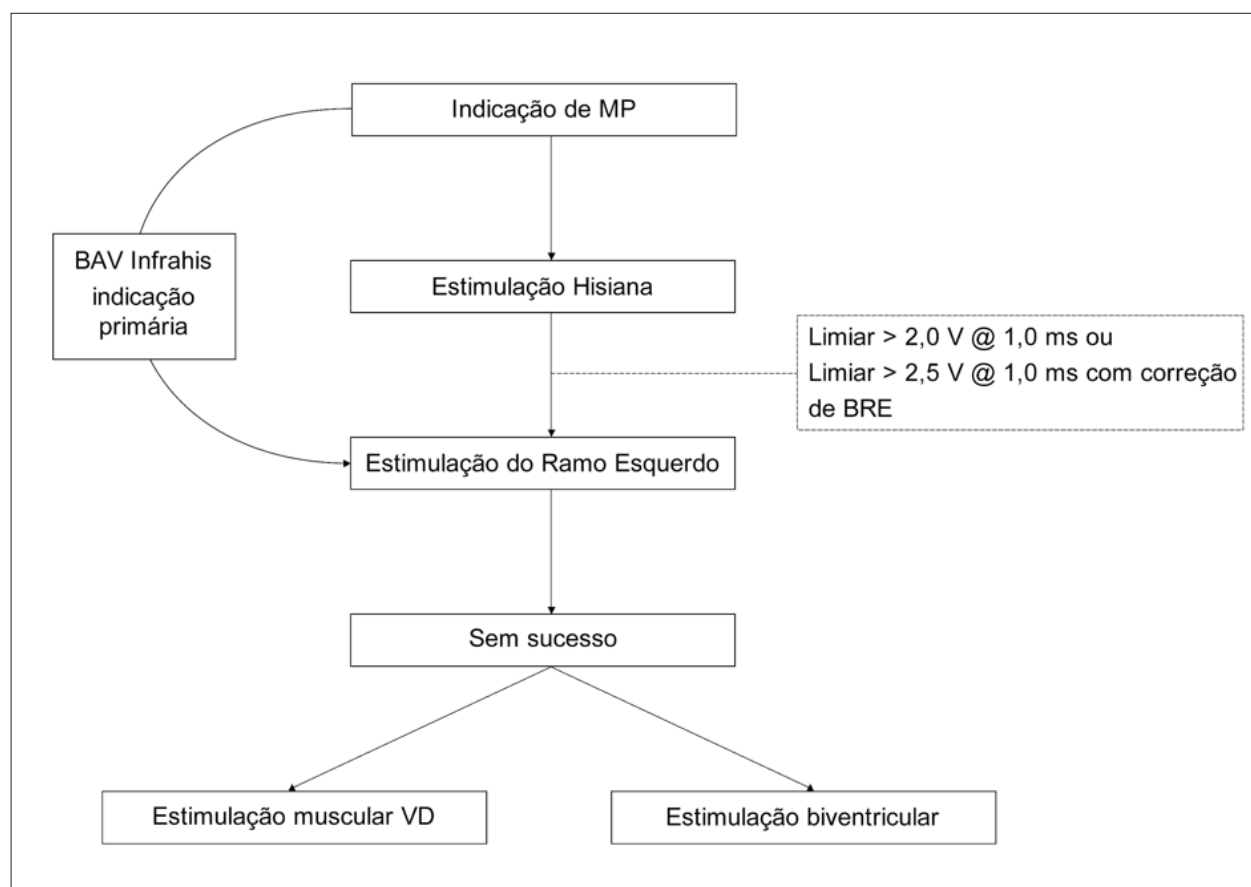


Figura 1 – Fluxograma de estimulação do sistema His-Purkinje distal – ramo esquerdo. Pacientes com indicação de marca-passo que apresentavam QRS estreito ou bloqueio em nível nodal e apresentavam limiares de captura do His maior que 2 V X 1,0 ms ou maior que 2,5 V X 1,0 ms para correção de bloqueios de ramo preexistente eram encaminhados para implante mais distais junto ao ramo esquerdo (RE) (implante secundário). Pacientes com bloqueio intra ou infra-hissianos documentados por estudo eletrofisiológico, eram encaminhados diretamente para estimulação distal (chamado implante primário). Nos casos de insucesso, o paciente era encaminhado para estimulação convencional septal ou estimulação biventricular. MP: marca-passo; BAV: bloqueio atrioventricular; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; VD: ventrículo direito.

do feixe de His (Figura 2). Excepcionalmente, foram utilizados cateteres de eletrofisiologia concomitantemente nos casos que necessitavam a realização de estudo eletrofisiológico para confirmar o nível do bloqueio (2 casos). Essa posição era fixada em fluoroscopia na posição oblíqua anterior direita 30° (OAD) e mantida como referência durante o mapeamento da região septal direita. A partir dessa posição e após leve rotação horária, a bainha e o eletrodo 3830 eram, então, avançados através da válvula tricúspide cerca de 1 a 1,5 cm inferoapicalmente em relação à da posição em que o eletrograma do feixe de His havia sido registrado.

Nos 10 primeiros casos, foi realizada estimulação unipolar em áreas supostamente favoráveis à entrada do eletrodo septal definida pela presença de complexo QRS com morfologia de “W” na derivação V1 (e/ou estreitamento do QRS com padrão de onda R predominante na derivação DI, Rs na derivação DII e rS derivação DIII [Figura 3]).⁸ Entretanto, na experiência dos autores, tal morfologia do complexo QRS podia ser obtida em várias posições do septo interventricular em um mesmo paciente, enquanto, em outros, tal padrão do QRS não poderia ser observado, mesmo após extenso

mapeamento do septo interventricular direito. Por esta razão, nos 42 casos subsequentes, o local selecionado para entrada do eletrodo foi definido apenas pela posição do eletrodo no septo interventricular em relação à referência do local onde um eletrograma de His havia sido registrado.

Nesses locais, mais rotação anti-horária era aplicada à bainha até que um ângulo próximo a 90° entre o septo interventricular e a bainha C315HIS® fosse observado na projeção oblíqua anterior esquerda (OAE) 30°. Uma vez atingida essa posição, o eletrodo 3830 era gentilmente rodado em sentido horário até sua fixação e leve penetração do eletrodo distal (mecanismo de fixação ativa) no septo interventricular. À medida que inserções progressivas do eletrodo eram visualizadas, era realizada estimulação unipolar para avaliar a duração e morfologia do complexo QRS estimulado, o eletrograma local (quando um QRS intrínseco era disponível) e a medida da impedância. À medida que o eletrodo penetra o septo interventricular, a impedância aumenta gradativamente durante a estimulação unipolar (Figura 3).

O eletrodo era, então, avançado através de rotação horária até atingir profundidade de cerca de 1 cm em

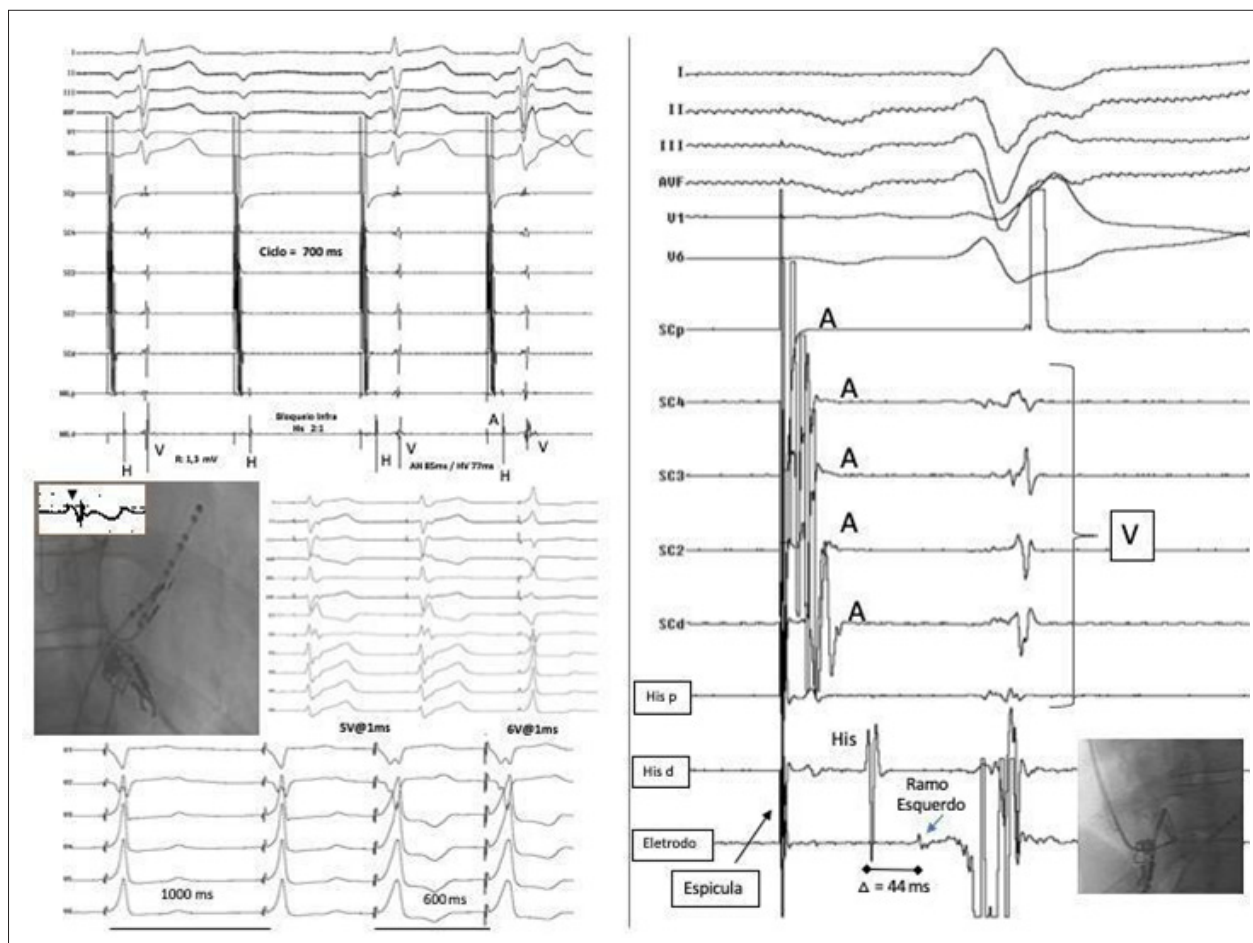


Figura 2 – Técnica de implante do eletrodo para captura do ramo esquerdo após tentativa de captura do eletrograma de His. O painel superior esquerdo mostra bloqueio atrioventricular (BAV) infra-hissiano 2:1 durante estimulação atrial contínua com ciclo de 700 ms. Nos batimentos conduzidos, observa-se intervalo AH = 85 ms e HV de 77 ms. No painel central, à esquerda, observa-se cateter decapolar no seio coronariano (SC) que foi utilizado para estimulação atrial e cateter quadripolar na posição de His na posição oblíqua anterior direita a 30°. Esse caso foi realizado concomitantemente com a realização de um estudo eletrofisiológico, e podemos visualizar um cateter decapolar no seio coronário. O cateter quadripolar foi utilizado como referência para posicionamento do eletrodo de marca-passo (MP) na posição do feixe de His – pode ser observada corrente de lesão no eletrograma intracavitário. Durante a estimulação contínua do eletrodo do His, observa-se captura hissiana seletiva sem correção do bloqueio de ramo direito com energia de 5 V e largura de pulso de 1 ms. Com o aumento da energia de estimulação de 5 para 6 V, ocorre captura não seletiva do His com correção do bloqueio de ramo direito com ciclo de estimulação de 1.000 ms. No entanto, o bloqueio volta a ocorrer quando o ciclo de estimulação foi diminuído para 600 ms. Por essa razão (limiar alto e persistência do bloqueio de ramo com frequência cardíaca de 100 bpm [600 ms]), optou-se pelo implante do mesmo eletrodo na região septal mais baixa (painel inferior direito mostrando projeção em oblíquo anterior esquerda a 30 graus). Observa-se registro do eletrograma de His no cateter quadripolar e eletrograma do ramo esquerdo (RE) no eletrodo do marca-passo [E1] 44 ms depois, sugerindo que o bloqueio estivesse entre o His e o local em que foi registrado o potencial do RE. A: eletrograma atrial; p: proximal; d: distal.

relação à extremidade distal da bainha, justaposta ao septo interventricular, na posição oblíqua anterior esquerda a 30° (OAE). A partir desse ponto, o eletrodo 3830 era conectado ao polígrafo de eletrofisiologia (EP Tracer® Schwarzer Cardiotek, NL) e ao analisador do MP para registro do eletrograma local e a medida da onda R. A morfologia, a duração do complexo QRS, e a variação da impedância – que aumenta gradativamente à medida que o eletrodo penetra o septo interventricular – eram comparados àquelas obtidas no ponto de entrada do eletrodo durante estimulação com energia de 3,0 V × 0,4 ms. Se não houvesse critério de captura do RE, o eletrodo era lentamente avançado com rotação horária adicional de meia a uma volta, e as medidas repetidas até que esses critérios fossem obtidos.

Crítérios para definir a captura do ramo esquerdo:

Uma das formas mais aceitas atualmente como critério de captura do ramo esquerdo é a medida do tempo de despolarização completa do ventrículo esquerdo, chamado de tempo de ativação do ventrículo esquerdo (TAVE). Eletrocardiograficamente, o TAVE corresponde ao intervalo em milissegundos entre a espícula de estimulação e o pico da onda R em V4, V5 ou V6; quando menor que 90 ms, caracteriza uma despolarização do VE rápida e através do sistema de condução. Nos pontos em que era obtido complexo QRS com morfologia sugestiva de captura do RE (morfologia qR ou rsR' em V1), era realizada estimulação com baixa e alta energia (respectivamente, 1,5 V × 0,4 ms e 10 V × 0,4 ms) com o intuito de observar redução adicional da duração do

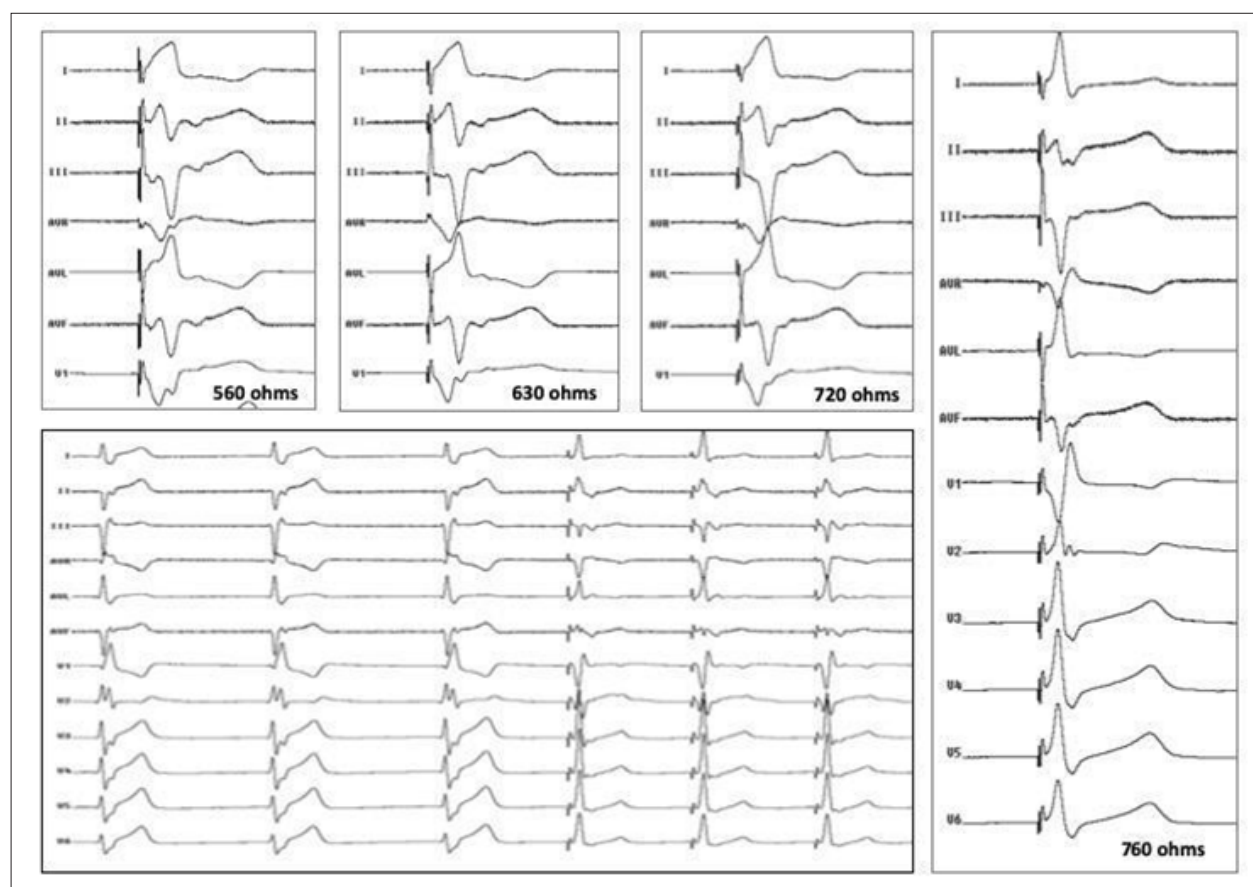


Figura 3 – Variação da impedância durante posicionamento do eletrodo de estimulação para captura do ramo esquerdo. Nota-se aumento progressivo da impedância de 560 para 760ohms acompanhado de aumento progressivo da onda R em V1. A medida inicial mostra complexo QRS em V1 com morfologia em “w”. À medida que o eletrodo avança no septo interventricular em direção à região subendocárdica do septo interventricular esquerdo, a onda R’ em V1 e a impedância durante estimulação unipolar aumentam progressivamente. O eletrocardiograma de 12 derivações ilustra a morfologia final do complexo QRS.

complexo QRS e TAVE em milissegundos. Se o local fosse considerado inadequado, o eletrodo seria avançado por mais alguns milímetros até que não houvesse diminuição desses intervalos durante estimulação com alta energia.

Manobras para avaliar a captura do ramo esquerdo:

Definiu-se como captura do RE a presença de um padrão eletrocardiográfico característico em V1 (qR ou rQr’) e pelo menos um dos seguintes critérios: 1) Identificação de potencial do RE/Purkinje precedendo o complexo QRS, com intervalo do potencial local até eletrocardiograma de superfície entre 10 e 50 ms (Figura 4); 2) manutenção do TAVE <90 ms durante estimulação unipolar com alta e baixa energia; 3) mudança progressiva entre o padrão não seletivo e seletivo de captura do RE durante estimulação unipolar contínua com diferentes níveis de energia; 4) mudança do padrão não seletivo para um padrão muscular septal quando muito próximo ao limiar final de captura; e, por último, 5) teste com extraestímulos com resposta muscular pura ou de captura seletiva do RE.⁹

Teste com extraestímulos: A proximidade entre o valor do limiar de estimulação do RE e do músculo cardíaco que o circunda ocasionalmente pode dificultar a distinção entre a

captura do RE e a captura ventricular septal esquerda, pois o complexo QRS estimulado pode representar uma fusão dos padrões de estimulação dessas duas estruturas. Por esta razão, utilizamos rotineiramente o teste de extraestímulos descrito por Jastrzbski.¹⁰ O teste consiste em aplicar, com auxílio do polígrafo de eletrofisiologia, um ciclo fixo de estimulação ventricular unipolar de 8 batimentos consecutivos no eletrodo destinado ao RE, seguido de um extraestímulo com acoplamento progressivamente mais curto. A segunda forma do teste consiste na deflagração de um extraestímulo isolado, também, com acoplamento progressivamente mais curto. Conclui-se que há captura do RE quando ocorre mudança na morfologia do complexo QRS, de morfologia de captura não seletiva do RE para captura muscular pura ou captura seletiva do sistema de condução.⁹ Ambas as respostas são diagnósticas, conforme ilustrado na Figura 5. Outra forma de confirmação de captura do RE é a realização do teste de limiar com larguras de pulso muito pequenas, como 0,1 ou 0,05 ms.

Retirada da bainha e conexão do eletrodo septal ao gerador:

Uma vez confirmada a captura do RE, é realizada injeção de pequena quantidade de contraste através da bainha C315, para contrastar a borda do septo interventricular direito

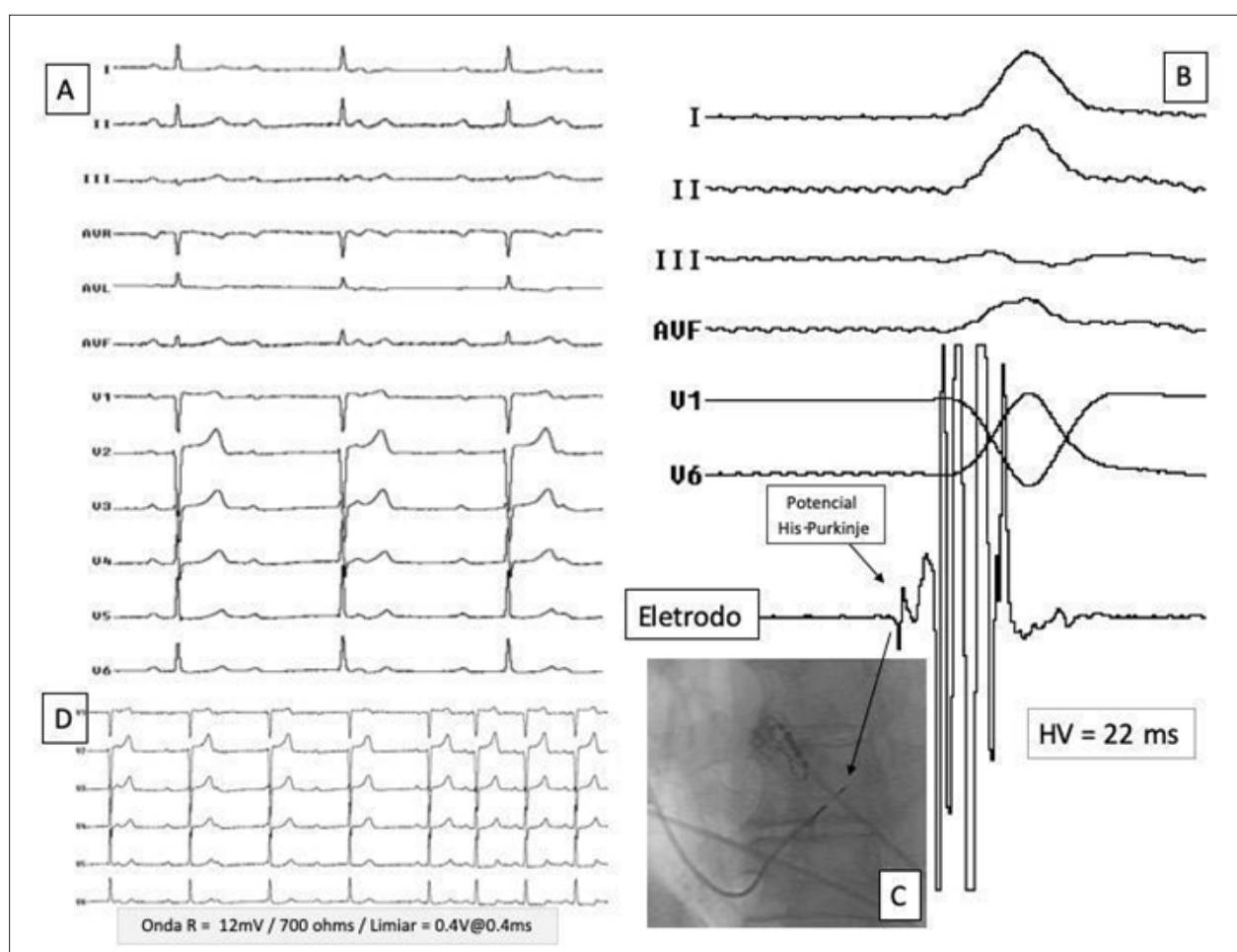


Figura 4 – Implante de marca-passo para captura do ramo esquerdo em paciente portadora de bloqueio atrioventricular total (BAVT). Paciente do sexo feminino com BAVT e escape com complexo QRS estreito (painel A), submetida a implante de marca-passo (MP) para captura do ramo esquerdo (RE). No painel B, observam-se derivações eletrocardiográficas e o registro intracavitário do potencial do RE o com HV=22 ms. A posição do eletrodo do MP posicionado profundamente no septo interventricular pode ser observada no painel C em obliqua anterior esquerda a 30 graus. Neste local, a onda R era de 12mV com limiar de estimulação de 0,4 Vx0,4 ms, resultando em um QRS estimulado estreito, idêntico ao do ritmo de escape, conforme evidenciado pelas derivações precordiais (V1 a V6) no painel D.

e documentar a profundidade atingida pelo eletrodo no trajeto intraseptal. Nesse momento, a bainha era recuada até o átrio direito, as medidas eletrônicas repetidas e a bainha finalmente retirada conforme orientações do fabricante.

Conectando os eletrodos ao gerador: Nos casos de BAVT com escape com QRS alargado, devido ao risco de apresentar assistolia durante a manipulação intraseptal, o eletrodo inicialmente destinado ao átrio era fixado ao ventrículo direito e utilizado para estimulação provisória ventricular e após o implante do eletrodo intraseptal, levado ao apêndice auricular direito. Nos casos de MP bicameral e ressinronizador, o eletrodo 3830 era conectado à porta ventricular direita do dispositivo. No único caso em que o MP do ramo do esquerdo foi utilizado em um desfibrilador, o eletrodo 3830 foi conectado na porta do ventrículo direito através da conexão IS1/DF1.

Nos casos de MP dupla câmara ou de TRC, o eletrodo atrial e o do ventrículo esquerdo (seio coronariano) foram posicionados com a técnica habitual.

Análise estatística: As variáveis incluídas na análise foram sexo, idade, comorbidades, cardiopatia de base, tipo de bradiarritmia, tempo médio de *follow-up*, duração do complexo QRS pré e pós-implante, TAVE, tipo de indicação do procedimento, tempo de procedimento e fluoroscopia, bem como o limiar de captura (valor do limiar unipolar da estimulação $\times$ largura de pulso em Volts), impedância do eletrodo e amplitude da onda R. Os parâmetros elétricos dos dois pacientes nos quais a captura do RE não foi possível foram excluídos dessa análise.

A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas de parâmetros do implante apresentaram distribuição não normal e foram comparadas com teste não paramétrico de Wilcoxon. Os resultados foram descritos em mediana e intervalo-interquartil (IQ) Q1 – Q3 (percentil 25 – percentil 75). Foi considerado como estatisticamente significativo um valor de p bicaudal $<0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa R versão 3.6.2.

Artigo Original

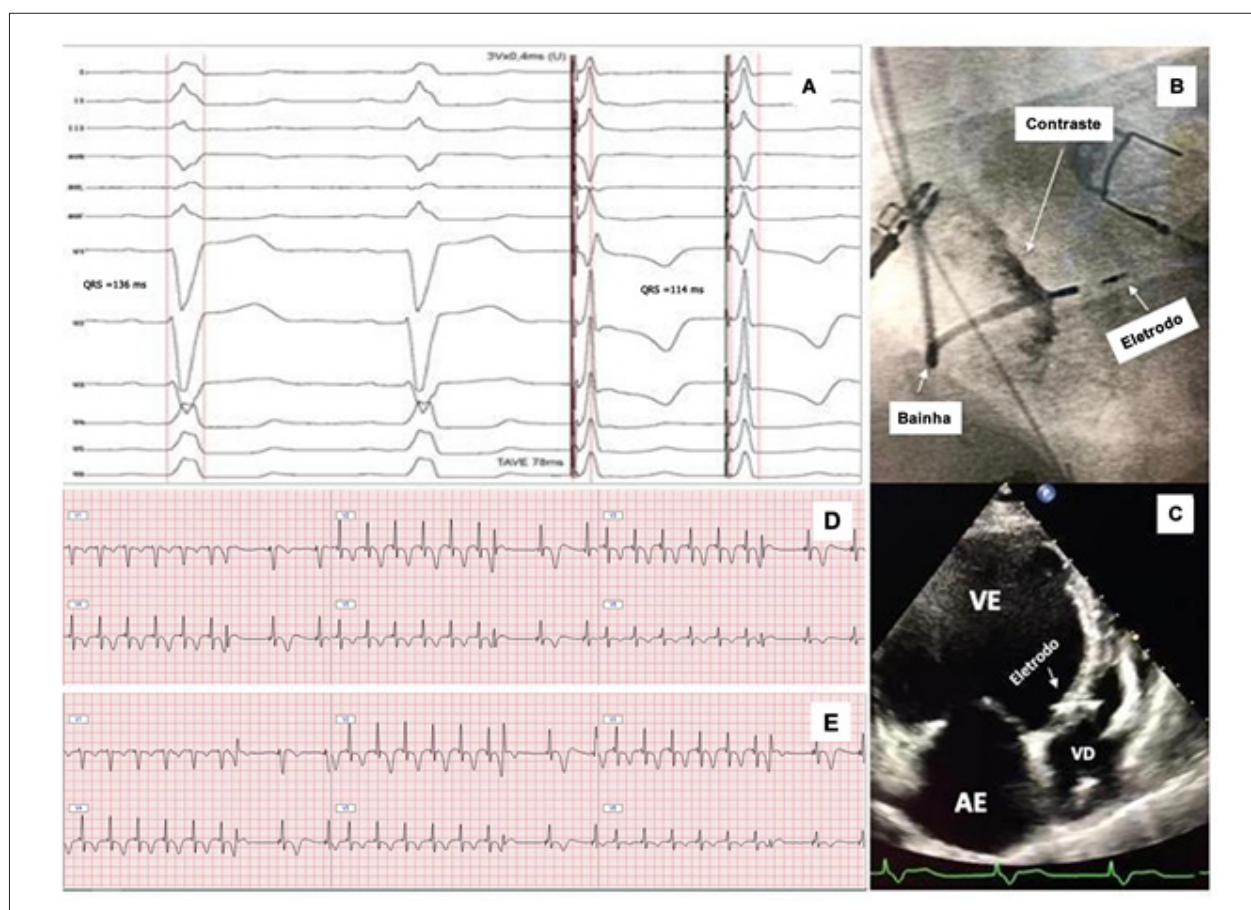


Figura 5 – Técnica de extraestímulos por meio do eletrodo do marca-passo para demonstrar captura do ramo esquerdo (RE). O painel A mostra a presença de ritmo sinusal com bloqueio do ramo esquerdo (BRE) com duração do complexo QRS de 136 ms (dois batimentos iniciais). Durante a estimulação do RE, observa-se redução da duração do complexo QRS para 114 ms com um tempo de ativação do ventricular esquerdo (TAVE) de 78 ms. A posição do eletrodo pode ser evidenciada em projeção oblíqua anterior esquerda a 30° durante injeção de contraste através da bainha, e um ecocardiograma transtorácico bidimensional ilustra a posição desse mesmo eletrodo por meio do septo interventricular no painel C. Os painéis D e E ilustram a diferença na morfologia do complexo QRS em V1 durante estimulação contínua seguida de extraestímulos com intervalo de acoplamento progressivamente mais curto. Ao contrário do que demonstrado no painel E, em que um complexo qR pode ser claramente identificado, o complexo QRS em V1 não apresenta a morfologia característica de captura do RE. No painel D, o período refratário da porção muscular do septo interventricular ainda não havia sido atingido. Com a diminuição do acoplamento do extraestímulo em 10 ms, observa-se a perda da captura muscular septal e o padrão típico de captura do RE. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo.

Resultados

Características dos pacientes

Foram realizados 52 procedimentos. A mediana e IQ da idade dos pacientes foi de 73,5 (65,0-80,0) anos e 69,2% eram do sexo masculino. Quarenta pacientes apresentavam cardiopatia não isquêmica (76,92%), 4 apresentavam cardiopatia isquêmica (7,69%) e 8 apresentavam cardiopatia induzida por MP prévio (15,38%). A característica do tipo de bradiarritmia dos pacientes está descrita na Tabela 1, e um mesmo paciente pode apresentar mais de um tipo de bradiarritmia. Sete pacientes com FA necessitaram de MP para controle da frequência após BAVT. Em 63,5% dos implantes (n=33), a intenção inicial do procedimento foi o implante primário de MP para estimulação do RE. Em 13,5% dos pacientes (n=7), houve a tentativa inicial de estimulação

do feixe de His, e devido a medidas insatisfatórias obtidas no transoperatório (limiar de estimulação > 2 V x 1 ms e/ou onda R < 2 mV), optou-se pela estimulação do RE – considerados implantes secundários. Em 7,7% dos pacientes (n=4) com MP hisiano prévio, houve aumento do limiar de comando > 4,0 V x 1 ms durante o seguimento clínico, e 15,4% dos pacientes (n=8) não responderam à TRC convencional, tendo sido submetidos à estimulação de RE. Foi obtido sucesso em 50/52 pacientes (96,2%), taxa semelhante à demonstrada na literatura.¹¹ Os dados dos dois pacientes nos quais não foi obtida captura do RE não foram incluídos nas análises seguintes. Dezesete pacientes eram portadores de cardiopatia estrutural com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 50%. Dos dispositivos implantados, 8 foram resincronizadores (15,4%), 3 MP unicamerais (5,8%), 3 cardiodesfibriladores bicamerais (5,8%) e 38 MP bicamerais (73,1% dos dispositivos).

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes submetidos à estimulação de ramo esquerdo

	Total (N=52)
Sexo, n (%)	
Masculino	36 (69,2%)
Feminino	16 (30,8%)
Idade (anos), mediana (IQ)	73,5 (65,0-80,0)
HAS, n (%)	39 (75,0%)
DM, n (%)	17 (32,7%)
CFIC, n (%)	
NYHA I-II	11 (21,2%)
NYHA III-IV	41 (78,8%)
Cardiopatía de base, n (%)	
Não isquêmica	40 (76,92%)
Isquêmica	4 (7,69%)
Induzida por MP prévio	8 (15,38%)
Tipo de bradiarritmia, n (%)[¶]	
Doença do nó sinusal	3 (5,8%)
BAV 1º grau	4 (7,7%)
BAV 2º grau	7 (13,5%)
BAV 3º grau	24 (46,2%)
FA + BAVT	5 (9,6%)
FEVE Basal, mediana (IQ)	56,2 (44,8-67,1)
Indicação, n (%)	
Implante primário	33 (63,5%)
Implante secundário	7 (13,5%)
Limiar elevado de MP hisiano	4 (7,7%)
TRC	8 (15,4%)
Desfecho, n (%)	
Sucesso	50 (96,2%)
Falha	2 (3,8%)

¶: Os pacientes podem apresentar mais de um tipo de bradiarritmia. HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; BAV: bloqueio atrioventricular; FA: fibrilação atrial; BAVT: bloqueio atrioventricular total; MP: marca-passo; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; CFIC: classe funcional de insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Medidas eletrônicas: A mediana e IQ da duração do QRS pré-operatório foi de 146 (104-175) ms. A duração do complexo QRS durante a estimulação do RE foi de 120 (112-130) ms (Figura 6) com um TAVE de 78 (70-84) ms. O tempo médio de procedimento foi de 116 (90-130) minutos com um tempo médio de fluoroscopia de 14,2 (10,0-21,6) min. O limiar da estimulação para captura do RE foi de 0,5 (0,4-0,7) V × 0,4 ms com uma impedância durante a estimulação de 676 (534-780) ohms e uma onda R de 12,00 (7,95-15,30) mV. Em cinco pacientes com BAVT sem escape, não foi possível avaliar a amplitude da onda R.

Implantes sem sucesso: Em dois (2/52) pacientes (3,8%) portadores de miocardiopatia dilatada, não foi possível obter critérios de captura do RE. No primeiro caso, o paciente

apresentava diâmetros cavitários aumentados e FEVE de 38%. Houve dificuldade em manipular a bainha C315, impossibilitando o mapeamento do feixe de His. Após diversas tentativas, fratura de duas bainhas e tempo de procedimento e fluoroscopia prolongados, optamos pelo implante de um ressincronizador convencional com eletrodo ventricular esquerdo no ramo posterolateral do seio coronário.

No segundo paciente, com diâmetro diastólico do VE de 59 mm e FEVE de 35%, sem implante prévio de MP e com complexo QRS alargado (BAVT infra-hissiano), não foi possível demonstrar nenhum dos critérios de captura do RE apesar do difícil posicionamento e aparentemente posição adequada do eletrodo ventricular. O eletrodo foi substituído por um eletrodo convencional de fixação ativa, posicionado

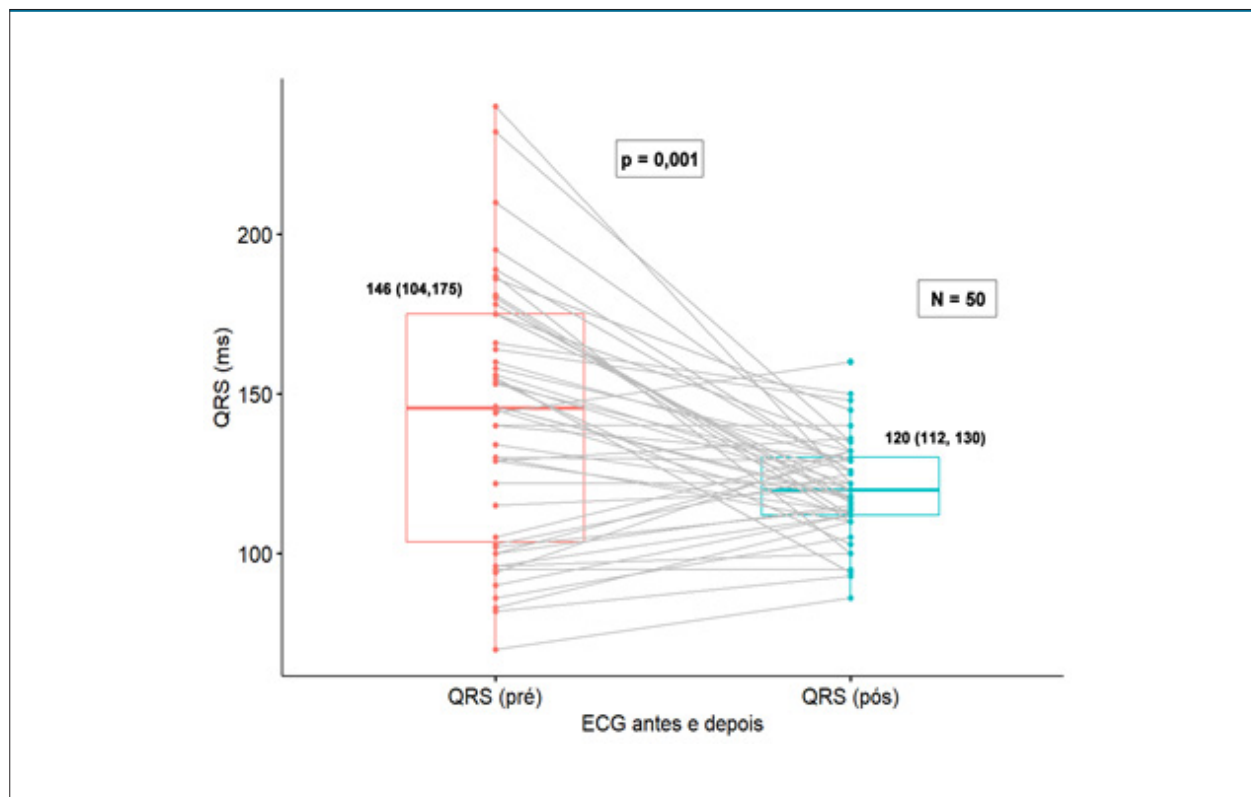


Figura 6 – Duração do complexo QRS antes e após estimulação direta do ramo esquerdo. Utilizado teste não paramétrico de Wilcoxon ($p=0,001$).

Tabela 2 – Resultados dos procedimentos e parâmetros eletrônicos dos marca-passos

	Total (N=50)
QRS pré-operatório (ms), mediana (IQ)	146 (104-175)
QRS pós-operatório (ms), mediana (IQ)	120 (112-130)
TAVE (ms), mediana (IQ)	78 (70-84)
Tempo de fluoroscopia (min), mediana (IQ)	14,2 (10,0-21,6)
Tempo de procedimento (min), mediana (IQ)	116 (90-130)
Limiar (V x 0,4 ms), mediana (IQ)	0,5 (0,4-0,7)
Impedância (ohms), mediana (IQ)	676 (534-780)
Onda R (mV), mediana (IQ)	12,00 (7,95-15,30)

TAVE: tempo de ativação do ventrículo esquerdo.

na região médio-septal do ventrículo direito, por receio de deslocamento devido ao grande número de rotações do eletrodo na tentativa de alcançar o RE.

Seguimento clínico: Durante o seguimento [mediana e (IQ)] de 8 (3,25-10,00) meses, foi observado deslocamento do eletrodo septal para a porção subtrícuspide do ventrículo direito em um paciente que apresentava, ao final do seu procedimento, parâmetros completamente normais. Esse paciente permaneceu assintomático por 30 dias quando, durante o retorno ambulatorial, foi observado complexo QRS alargado e a radiografia de tórax confirmou o deslocamento.

O paciente foi submetido novamente ao implante de estimulação do RE e manteve-se clinicamente estável, com parâmetros estáveis de captura do RE até sua última consulta de seguimento 6 meses após o reimplante. Nesse caso, houve dificuldade em avançar o eletrodo dentro do septo em direção ao RE. A bainha foi, então, avançada para permitir maior sustentação do eletrodo e pode ter, inadvertidamente, produzido um alargamento na entrada e em parte do conduto intraseptal, resultando em menor sustentação e eventual deslocamento do eletrodo. A partir dessa observação (paciente 8), a bainha não foi mais forçada contra o septo interventricular. Não foram observadas outras complicações ou deslocamentos no seguimento de curto prazo (30 dias).

Outro paciente apresentou abscesso de parótida com bacteremia e hemocultura positiva 2 semanas após o implante. O paciente optou por não realizar o explante dos eletrodos e do MP e manter-se em uso contínuo de antibioticoterapia. Após 7 meses de medicação oral, apresentou sinais de infecção da loja quando foi, então, realizada a extração do sistema de MP e eletrodos e implante de MP convencional contralateral após controle adequado da infecção.

Discussão

Esta é a primeira série brasileira a respeito de estimulação direta do ramo esquerdo. Os resultados sugerem tratar-se de técnica factível e segura para reestabelecer a ativação fisiológica do ventrículo esquerdo em pacientes com indicação de MP.

Achados relevantes e comparação com resultados da literatura

A estimulação direta do sistema de condução cardíaco através de implante de eletrodo junto ao sistema His-Purkinje em suas porções distais, na área do RE, de forma transeptal a partir do ventrículo direito, demonstrou-se um procedimento seguro, factível e com taxa de sucesso alta, independentemente do local de bloqueio que o paciente apresenta. Nesses pacientes, semelhante ao relatado por outros grupos,⁸ as medidas eletrônicas de sensibilidade e estimulação foram consideradas adequadas com a média da onda R de 12 mV e o limiar de captura do sistema de condução médio de $0,5 \pm V \times 0,4$ ms. Como se trata de uma posição dentro do septo interventricular, não foi observada a inscrição de eletrograma atrial pelo eletrodo 3830 que pudesse interferir na programação de sensibilidade em nenhum dos pacientes. O tempo necessário para o implante do eletrodo e do dispositivo e o tempo de fluoroscopia também estiveram de acordo com os demais achados da literatura e encontram-se muito próximo aos dados dos implantes convencionais.¹²

A estimulação direta do sistema de condução do coração pode ser obtida por meio da estimulação direta do feixe de His ou do RE do sistema His-Purkinje. O feixe de His apresenta importante variação anatômica em sua localização fluoroscópica, curta extensão de sua porção estimulável e localização peritricúspide usualmente no ápice do triângulo de Koch, junto ao anel atrioventricular direito. Por essa razão, não raramente, medidas eletrônicas desfavoráveis à estimulação cardíaca são obtidas. A onda R baixa, um limiar de estimulação mais alto que o da estimulação muscular convencional e a presença de *farfield* do eletrograma atrial no canal designado ao feixe de His podem resultar em depleção precoce da bateria do MP, *oversense* da atividade atrial intrínseca com possibilidade de inibição da estimulação ventricular/hissiana e impor dificuldades para a programação adequada do MP.¹³⁻¹⁶ Além disso, a técnica de estimulação do feixe de His é mais demorada que a técnica de implante de MP tradicional, o que pode, eventualmente, aumentar o risco de infecção.¹⁷ Na estimulação direta do RE, uma estrutura mais larga e ramificada que o feixe de His, por outro lado, a situação se inverte. O RE é maior que o feixe de His, sendo tecnicamente mais fácil e reproduzível obter a estimulação

do sistema de condução através dessa abordagem. Teoricamente, a estimulação direta do RE é tão fisiológica para o ventrículo esquerdo quanto a estimulação do feixe de His e apresenta melhores parâmetros eletrônicos de sensibilidade, estimulação e maior durabilidade da bateria do MP devido ao limiar de captura menor que o posicionamento do eletrodo no septo proporciona.¹⁸

Outra observação do presente estudo sugere que duração do complexo QRS após estimulação do RE varia de acordo com o QRS pré-implante: pacientes com complexo QRS alargado apresentam um estreitamento após o implante, devido à correção dos bloqueios de ramo subjacentes, enquanto pacientes com QRS estreito apresentam um pequeno alargamento, devido ao traçado eletrocardiográfico resultante, semelhante ao distúrbio de condução pelo ramo direito (ver Figura 5). Isso provavelmente ocorre porque, apesar da ativação do ventrículo esquerdo dar-se principalmente pelo sistema de condução intrínseco – com pequena contribuição muscular (captura não seletiva) –, a ativação do ventrículo direito acontece após condução retrógrada até o feixe de His seguida de ativação anterógrada pelo ramo direito ou, quando a condução retrógrada não estiver presente, de forma passiva a partir do septo interventricular. Nessa técnica de estimulação, o objetivo principal é manter a ativação fisiológica do ventrículo esquerdo. Por esse motivo, utilizamos como um dos critérios de sucesso o TAVE e não a duração do complexo QRS após implante (tempo total de ativação ventricular esquerda e direita).

Implicações clínicas: A estimulação direta do ramo esquerdo pode diminuir ou talvez evitar a dissincronia causada pela estimulação muscular convencional do ventrículo direito e reduzir as taxas de miocardiopatia induzida pelo MP.¹⁹ Nesses casos, a utilização de um MP de câmara única (como em pacientes com fibrilação atrial permanente) ou câmara dupla (pacientes em ritmo sinusal) poderia manter a sincronia intra e interventricular sem necessidade de um eletrodo adicional para o seio coronário, bem como os custos de um gerador de TRC. Esse tipo de estimulação evitaria ainda os inconvenientes da estimulação através do seio coronário, como tempo maior de procedimento e de fluoroscopia para acesso aos ramos posterolaterais, uso de contraste endovenoso, estimulação frênica e deslocamento do eletrodo do seio coronário em situações de miocardiopatia induzida pelo MP. Os pacientes submetidos à estimulação do feixe de His proximal que apresentam elevado limiar de captura durante o período de seguimento pós-operatório ou dificuldade na programação devido a interferências do eletrograma atrial e onda R baixa e que necessitam da estimulação do sistema His-Purkinje encontram uma ótima alternativa na estimulação direta do RE, conforme alguns dos pacientes deste estudo.

Outro cenário clínico relevante é que o implante distal ao feixe de His com captura direta do RE pode ser utilizado em pacientes após a manipulação cirúrgica ou por cateter da valva aórtica (TAVR), pois esses procedimentos podem estar relacionados a importante dano ao sistema de condução proximal, potencialmente tornando a estimulação do feixe de His desafiadora ou até mesmo impossível. Há evidências de que a disfunção ventricular relacionada à estimulação

Artigo Original

convencional do ventrículo direito pode ser mais frequente nesses pacientes, justificando a implementação de terapias destinadas à resincronização ventricular de forma precoce nesses casos.²⁰

Da mesma maneira, a estimulação do RE pode ser preferencialmente utilizada em pacientes com fibrilação atrial submetidos à ablação do nó atrioventricular, reduzindo o risco de miocardiopatia induzida pela estimulação ventricular convencional.¹¹

Implantes sem sucesso: Os dois pacientes nos quais não obtivemos sucesso apresentavam importante aumento das cavidades ventriculares direita e esquerda, o que pode ter dificultado o posicionamento da bainha no ângulo correto junto ao septo interventricular, uma vez que a bainha foi desenhada para facilitar o acesso ao feixe de His em coração de tamanho normal. A curva fixa da bainha pode não proporcionar, nesses casos, o alcance necessário para permitir acesso ao septo interventricular. Nessas situações, na tentativa de conferir mais estabilidade e sustentação ao conjunto bainha-eletrodo, torque excessivo na manipulação pode ter justificado o insucesso nesses casos. Em pacientes previamente submetidos a implantes intravasculares, a redução do calibre do trajeto venoso por fibrose e/ou aderência em virtude da presença de eletrodos antigos pode levar à importante redução da mobilidade da bainha, essencial para o adequado posicionamento do conjunto e fixação do eletrodo.

Limitações

O procedimento de estimulação do RE realizado neste trabalho utiliza um eletrodo que não foi desenhado especificamente para estimulação transeptal, porém obtivemos uma taxa de sucesso de 96,2%. Trata-se de um trabalho retrospectivo, avaliando um pequeno número de pacientes em um único centro médico, o que não permite a comparação do efeito clínico dessa abordagem com o implante de MP convencional ou do resincronizador cardíaco. Apesar de ser uma técnica promissora e de provável grande utilidade clínica, faz-se necessária uma avaliação mais

detalhada a longo prazo antes que tal abordagem possa ser incorporada à rotina de implantes em substituição ao MP convencional ou aos resincronizadores.

Conclusão

A estimulação do sistema de condução cardíaco por meio da estimulação do ramo esquerdo do sistema His-Purkinje é uma técnica segura e exequível, com alta taxa de sucesso, realizada com tempo de procedimento e fluoroscopia baixos, e que resulta em tempo de ativação ventricular esquerdo curto e medidas eletrônicas adequadas.

Agradecimento

Os autores gostariam de agradecer ao Dr. Charles Slater pelas sugestões e pela revisão crítica do manuscrito.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dal Forno ARJ; Obtenção de dados: Dal Forno ARJ, Damasceno G; Análise e interpretação dos dados: Dal Forno ARJ, Ternes CMP, d'Ávila A; Análise estatística: Rech JVT; Redação do manuscrito: Dal Forno ARJ, Ternes CMP, d'Ávila A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nascimento HG, Lewandowski A, d'Ávila A.

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. Chinitz JS, d'Ávila A, Goldman M, Reddy V, Dukkipati S. Cardiac Resynchronization Therapy: Who Benefits? *Ann Glob Health*. 2014;80(1):61-8. doi: 10.1016/j.aogh.2013.12.003.
2. Hussain MA, Furuya-Kanamori L, Kaye G, Clark J, Doi SA. The Effect of Right Ventricular Apical and Nonapical Pacing on the Short- and Long-Term Changes in Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(9):1121-36. doi: 10.1111/pace.12681.
3. Ferrari AD, Borges AP, Albuquerque LC, Sussenbach CP, Rosa PR, Piantá RM, et al. Cardiomyopathy Induced by Artificial Cardiac Pacing: Myth or Reality Sustained by Evidence? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(3):402-13. doi: 10.5935/1678-9741.20140104.
4. Silva O Jr, Melo CS, Marra M, Correia D. Alternative Endocardial Sites for Artificial Cardiac Stimulation. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(1):76-85. doi: 10.1590/S0066-782X2011000100013.
5. Silva RT, Martinelli Filho M, Lima CE, Martins DG, Nishioka SA, Pedrosa AA, et al. Functional Behavior of Patients with Conventional Pacemakers Undergoing Cardiac Resynchronization. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):138-43. doi: 10.1590/S0066-782X2008000200012.
6. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, Wilson D, Singh R, Naperkowski A, et al. Permanent His-Bundle Pacing as an Alternative to Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: A Multicenter Experience. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):413-20. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.014.
7. Hua W, Fan X, Li X, Niu H, Gu M, Ning X, et al. Comparison of Left Bundle Branch and His Bundle Pacing in Bradycardia Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(10):1291-9. doi: 10.1016/j.jacep.2020.05.008.
8. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, et al. A Novel Pacing Strategy with Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1736.1-1736.e3. doi: 10.1016/j.cjca.2017.09.013.

9. Chen X, Wu S, Su L, Su Y, Huang W. The Characteristics of the Electrocardiogram and the Intracardiac Electrogram in Left Bundle Branch Pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(7):1096-101. doi: 10.1111/jce.13956.
10. Jastrzbski M, Moskal P, Bednarek A, Kielbasa G, Kusiak A, Sondej T, et al. Programmed Deep Septal Stimulation: A Novel Maneuver for the Diagnosis of Left Bundle Branch Capture During Permanent Pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(2):485-93. doi: 10.1111/jce.14352.
11. Wang S, Wu S, Xu L, Xiao F, Whinnett ZI, Vijayaraman P, et al. Feasibility and Efficacy of His Bundle Pacing or Left Bundle Pacing Combined With Atrioventricular Node Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e014253. doi: 10.1161/JAHA.119.014253.
12. Ravi V, Hanifin JL, Larsen T, Huang HD, Trohman RG, Sharma PS. Pros and Cons of Left Bundle Branch Pacing: A Single-Center Experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(12):e008874. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008874.
13. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, Sharma PS, Huang W, Lustgarten DL, et al. Permanent His-Bundle Pacing: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Europace.* 2018;20(11):1819-26. doi: 10.1093/europace/euy058.
14. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, et al. Long-term Outcomes of His Bundle Pacing in Patients with Heart Failure with Left Bundle Branch Block. *Heart.* 2019;105(2):137-43. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313415.
15. Ajijola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent His-bundle Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: Initial Feasibility Study in Lieu of Left Ventricular Lead. *Heart Rhythm.* 2017;14(9):1353-61. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.003.
16. Sharma PS, Dandamudi G, Naperkowski A, Oren JW, Storm RH, Ellenbogen KA, et al. Permanent His-bundle pacing is Feasible, Safe, and Superior to Right Ventricular Pacing in Routine Clinical Practice. *Heart Rhythm.* 2015;12(2):305-12. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.10.021.
17. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, Sharma PS, Tung R, Huang W, et al. Permanent his Bundle Pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for Standardization of Definitions, Implant Measurements, and Follow-up. *Heart Rhythm.* 2018;15(3):460-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.039.
18. Zhang S, Zhou X, Gold MR. Left Bundle Branch Pacing: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(24):3039-49. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.039.
19. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, Sharma PS, Naperkowski A, Subposh FA, et al. Left Bundle Branch Area Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: Results from the International LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(2):135-47. doi: 10.1016/j.jacep.2020.08.015.
20. Chamandi C, Barbanti M, Munoz-Garcia A, Latib A, Nombela-Franco L, Gutiérrez-Ibanez E, et al. Long-Term Outcomes in Patients With New Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(3):301-10. doi: 10.1016/j.jcin.2017.10.032.



Estimulação do Ramo Esquerdo: A Estimulação Cardíaca Mudou para Sempre?

Left Bundle Pacing: Has Cardiac Pacing Changed Forever?

José Carlos Pachón-M,^{1,2,3}  Juan Carlos Pachón-M,^{1,2,3} Carlos Thiene C. Pachón³

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Estimulação do Ramo Esquerdo do Sistema His-Purkinje: Experiência Inicial

Sim, o velho sonho, a estimulação do sistema His-Purkinje, tornou-se realidade e agora está substituindo a estimulação convencional. Nesse sentido, o artigo “Estimulação do Ramo Esquerdo do Sistema His-Purkinje: Experiência Inicial” é um grande passo e deve ser lido não só pelo estimulista, mas também pelo cardiologista geral e pelo eletrofisiologista.¹

Nas décadas de 60 e 70, o principal objetivo do marca-passo era corrigir a frequência cardíaca na síndrome de Stokes-Adams com bloqueio AV total. Os marca-passos eram dependentes de eletrodos epicárdicos, implantados por toracotomia. Entretanto, em 1959 Furman introduziu a estimulação endocárdica,² sem toracotomia, tornando-se o padrão da estimulação cardíaca moderna na ponta do ventrículo direito. O sucesso da estimulação cardíaca foi extraordinário. No entanto, uma importante limitação surgiu devido à falta de sincronismo atrioventricular dando origem a um primeiro problema: a “Síndrome do marca-passo”,³ cuja prevenção deu origem ao marca-passo atrioventricular.

Um efeito colateral oculto e deletério

Apesar do grande benefício da estimulação AV sincronizada, o eletrodo endocárdico no ápice do ventrículo direito promove uma estimulação indesejada⁴ com QRS largo e efeito de bloqueio completo do ramo esquerdo, com dessincronia significativa das paredes do ventrículo esquerdo dando origem a um segundo problema: a “Síndrome Ventricular do Marca-passo ou Síndrome do QRS Largo”,⁷ cuja prevenção deu origem ao ressincronizador.⁵⁻⁸ Apesar de estar presente em toda a estimulação cardíaca, essa dessincronia foi negligenciada por muito tempo devido ao grande benefício resultante da correção da bradicardia.

Cardiomiopatia Induzida por Marca-passo (CMIMP)

A CMIMP é causada pela ativação do ventrículo esquerdo com QRS largo, condição que promove dessincronia miocárdica,

disfunção sistólica e diastólica, dessincronia dos músculos papilares com insuficiência mitral, remodelamento ventricular e atrial, cardiomiopatia dilatada e aumento da mortalidade.^{7,9} Dentre vários critérios, podemos considerar CMIMP quando houver redução $\geq 10\%$ da fração de ejeção sem outra causa que não a estimulação ventricular com QRS largo. Estima-se que ocorra em até 50% dos pacientes com marca-passo com $\geq 20\%$ de estimulação ventricular por pelo menos 8 anos.¹⁰

Como prevenir ou tratar a CMIMP?

Utilizando a “estimulação fisiológica” estimulando diretamente o feixe de His ou seu ramo esquerdo. Obviamente, a estimulação de qualquer músculo é muito mais eficaz se feita diretamente no nervo. Porém, infelizmente, o marca-passo convencional estimula diretamente o músculo (miocárdio), causando dessincronia. Os novos eletrodos de fixação ativa e de baixo perfil, manuseados com bainhas pré-moldadas, permitem estimular diretamente o “nervo” (o sistema de condução). Este recurso mudou definitivamente a estimulação cardíaca moderna.

His-Bundle Pacing: novo padrão-ouro da estimulação cardíaca

Nos casos de bloqueio AV com sistema His-Purkinje preservado, a melhor estimulação possível é a estimulação do feixe de His. Não há nada que possa obter uma ressincronização melhor. Portanto, sua estimulação é o novo padrão-ouro na estimulação cardíaca moderna. Comparado com a estimulação convencional do ventrículo direito, mostra uma redução significativa no desfecho combinado de morte, hospitalização por insuficiência cardíaca ou upgrade para estimulação biventricular (FC=0,65, $p=0,02$ com estimulação ventricular $>20\%$).¹¹ No entanto, essa estimulação tem algumas desvantagens, como dificuldade técnica, limiares altos, onda R reduzida e detecção indesejável da onda P.

Por que estimular o Ramo Esquerdo do Feixe de His?

Felizmente, a estimulação do ramo esquerdo do feixe de His, pela via interventricular transeptal, tem praticamente o mesmo resultado que a estimulação de His, mas sem os inconvenientes.¹² Em 2005, buscando melhores opções de ressincronização cardíaca, propusemos à Medtronic um eletrodo de baixo perfil, com parafuso de fixação endocárdica longo, isolado eletricamente, porém com apenas 1mm eletricamente ativo na porção distal. O objetivo era penetrar profundamente no feixe de His ou no septo interventricular para estimular exclusivamente o sistema de condução His-Purkinje sem

Palavras-chave

Marca-passo Cardíaco Artificial; Ressincronização Cardíaca; Cardiomiopatia Dilatada; Bradiarritmias; Síncope

Correspondência: José Carlos M. Pachón •

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – IDPC – Rua Juquís, 204-41. CEP 04081-010, Indianópolis, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: pachon@usp.br, jcpachon@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211004>

estimular o miocárdio circundante. Embora esse modelo ainda não tenha sido disponibilizado comercialmente, a Medtronic lançou um eletrodo similar não isolado, que se aproxima desse desenho, permitindo a penetração no septo interventricular e a estimulação do ramo esquerdo do feixe de His. Embora, a nosso ver, ainda não seja o ideal, os resultados são altamente promissores.¹² O implante conta com uma bainha pré-moldada que facilita a penetração do eletrodo de forma perpendicular no septo interventricular, possibilitando a captura do ramo esquerdo.¹ Isso permite uma ativação praticamente normal do ventrículo esquerdo, geralmente resultando em QRS de duração normal ou pelo menos com um tempo de ativação ventricular esquerda normal (LVAT ≤ 76 ms).¹³

Ainda há lugar para estimulação biventricular?

Sim, a ressincronização biventricular ainda é normalmente indicada quando a ressincronização não puder ser obtida usando o feixe de His ou a estimulação do ramo esquerdo. Atualmente, consideramos que, nos casos com indicação de ressincronização, de acordo com as diretrizes Deca/Sobrac, quando o LVAT ≤ 76 ms não for alcançado com a estimulação do ramo esquerdo, deve ser realizada a estimulação biventricular entre o ramo esquerdo e o ventrículo esquerdo, com eletrodo adicional através do seio coronário e de uma veia cardíaca ou um eletrodo epicárdico ou intraventricular esquerdo. Essa abordagem certamente será incorporada às diretrizes nos próximos anos.

Referências

1. Forno ARJD, Ternes CMP, Rech JVT, Nascimento HG, Lewandowski A, Damasceno G, et al. Estimulação do Ramo Esquerdo do Sistema His-Purkinje: Experiência Inicial. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(2):505-516.
2. Furman S, Schwedel JB. An intracardiac pacemaker for Stokes-Adams seizures. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(5):453-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00399.x.
3. Mitsui T, Hori M, Suma K, Wanibuchi Y, Saigusa M. The "pacemaking syndrome". In: Jacobs JE, editor. *Proceedings of the 8th Annual International Conference on Medical and Biological Engineering*. Chicago: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 1969. p. 29-3.
4. Pachón Mateos JC, Pachón Mateos EI, Pachón Mateos JC. Right Ventricular Apical Pacing: the Unwanted Model of Cardiac Stimulation? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(7):789-99. doi: 10.1586/erc.09.60.
5. Abreu CD, Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MO, Ribeiro ALP. Ventricular Dyssynchrony and Increased BNP Levels in Right Ventricular Apical Pacing. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2):156-62. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000070.
6. Sá LA, Rassi S, Batista MA. Is Conventional Cardiac Pacing Harmful in Patients With Normal Ventricular Function? *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(6):545-53. doi: 10.5935/abc.20130205.
7. Pachón Mateos JC. Marca-passos, desfibriladores e ressincronizadores cardíacos: noções fundamentais para o clínico. São Paulo: Atheneu; 2014.
8. Crevelari ES, Silva KR, Albertini CMM, Vieira MLC, Martinelli Filho M, Costa R. Efficacy, Safety, and Performance of Isolated Left vs. Right Ventricular Pacing in Patients with Bradycardia: A Randomized Controlled Trial. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):410-21. doi: 10.5935/abc.20180275.
9. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an Implantable Defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288(24):3115-23. doi: 10.1001/jama.288.24.3115.
10. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, et al. Incidence and Predictors of Right Ventricular Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(9):1619-25. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.040.
11. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2319-30. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.048.
12. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, et al. A Novel Pacing Strategy With Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block. *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1736.e1-1736.e3. doi: 10.1016/j.cjca.2017.09.013.
13. Qian Z, Wang Y, Hou X, Qiu Y, Jiang Z, Wu H, et al. A Pilot Study to Determine if Left Ventricular Activation time is a Useful Parameter For Left Bundle Branch Capture: Validated by Ventricular Mechanical Synchrony With SPECT Imaging. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(3):1153-61. doi: 10.1007/s12350-020-02111-6.



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

Estratificação de Risco e Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca Utilizando Imagem Miocárdica com [¹²³I] MIBG na Denervação Renal

Risk Stratification and Cardiac Sympathetic Activity Assessment Using Myocardial [¹²³I] MIBG Imaging in Renal Denervation

Joana Delgado-Silva,^{1,2} Ana Paula Moreira,^{3,4} Gracinda Costa,^{1,3} Lino Gonçalves^{1,2,5}

Faculdade de Medicina (FMUC), Universidade de Coimbra,¹ Coimbra – Portugal

Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC),² Coimbra – Portugal

Departamento de Medicina Nuclear, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC),³ Coimbra – Portugal

Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Universidade de Coimbra,⁴ Coimbra – Portugal

Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,⁵ Coimbra – Portugal

Resumo

A hiperativação do sistema nervoso simpático desempenha um papel central na fisiopatologia da hipertensão. O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade simpática cardíaca e investigar o papel da cintigrafia miocárdica com metaiodobenzilguanidina com [¹²³I] ([¹²³I] MIBG) na estratificação de risco cardiovascular de pacientes com hipertensão resistente tratados com denervação renal (DR). Dezoito pacientes foram incluídos neste estudo prospectivo (média de idade de 56 ± 10 anos, 27,8% mulheres). Ecocardiograma transtorácico, análise geral do sangue e cintilografia miocárdica com [¹²³I] MIBG foram realizados antes e seis meses após a DR. Um paciente era considerado respondedor (R) se uma diminuição ≥ 5 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) média ambulatorial fosse observada no seguimento de seis meses. 66,7% dos pacientes foram R (diminuição na PAS de 20,6 ± 14,5 mmHg, vs. menos 8 ± 11,6 mmHg em não-respondedores (NR), p = 0,001). A relação coração-mediastino (RCM) inicial foi significativamente menor na linha basal no grupo R (1,6 ± 0,1 vs. 1,72 ± 0,1, p < 0,02), mas semelhante em seis meses. Considerando os dois momentos no tempo, o grupo R teve valores iniciais de RCM mais baixos do que o grupo NR (p < 0,05). Tanto o RCM tardio quanto a taxa de washout foram idênticos e nenhuma correlação significativa entre a resposta à DR ou qualquer índice de imagem com MIBG foi encontrada. A denervação renal efetivamente reduziu a pressão arterial na maioria dos pacientes, mas a imagem com [¹²³I] MIBG não foi útil na previsão da resposta. Entretanto, houve evidência de overdrive

do sistema nervoso simpático e, tanto a RCM inicial quanto tardia estavam reduzidas em geral, provavelmente colocando essa população em um risco maior de eventos adversos.

Introdução

A hipertensão (HT) há muito é reconhecida como uma das principais causas de morte cardiovascular e hospitalizações.¹ De acordo com as diretrizes atuais, a HT é definida como resistente quando a terapia farmacológica otimizada com três medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético, é incapaz de efetivamente reduzir a pressão arterial (PA) sistólica e diastólica para <140mmHg e <90mmHg, respectivamente. Acredita-se que sua prevalência seja em torno de 5 a 15%.² O sistema nervoso simpático (SNS) e seu envolvimento na regulação circulatória foram demonstrados pela primeira vez no século 19, mostrando que a estimulação dos nervos renais elevava a PA.³ De acordo com esse conhecimento, procedimentos invasivos direcionados ao SNS foram desenvolvidos no início / meados do século 20, mas foram descontinuados devido ao aumento dos efeitos colaterais e mortalidade.⁴ Desde então, o esclarecimento dos mecanismos pelos quais o SNS leva ao descontrole da PA conduziu ao desenvolvimento de um procedimento percutâneo minimamente invasivo que demonstrou reduzir a atividade simpática renal e central.⁵ A denervação renal (DR) tem sido objeto de extensa investigação nos últimos anos e os últimos estudos randomizados de segunda geração demonstraram eficácia na redução da PA, mas também segurança, em coortes de pacientes com diferentes níveis de risco cardiovascular.⁶ A metaiodobenzilguanidina marcada com [¹²³I] ([¹²³I] MIBG) é um análogo da norepinefrina (NE), marcada com iodo-123, que compartilha o mesmo mecanismo de captação nos nervos pré-sinápticos. Após a captação, é transportada para as vesículas de armazenamento de catecolaminas e, por não ser metabolizada, permite a caracterização da atividade simpática cardíaca e integridade neuronal através da aquisição de imagens planas por câmaras gama. Ao analisar as imagens, dois parâmetros semiquantitativos são calculados: a relação coração-mediastino (RCM) inicial e tardia e taxa de washout (WR, do inglês washout rate). Aumentos na concentração de [¹²³I] MIBG na fenda sináptica se traduziram em WR aumentada e RCM diminuída.

Palavras-chave

Hipertensão Resistente; Rim/denervação; Sistema Nervoso Simpático; Miocárdio/diagnóstico por Imagem; Cintilografia; 3-Iodobenzilguanidina.

Correspondência: Joana Delgado Silva •

Departamento de Cardiologia, Hospital Geral – Quinta dos Vales, S. Martinho do Bispo, 3041-801, Coimbra – Portugal

E-mail: joanadelgadosilva@gmail.com

Artigo recebido em 25/11/2020, revisado em 06/06/2021, aceito em 08/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201253>

A longo prazo, um SNS em hiperativação crônica leva a uma falta significativa de função / redução dos transportadores de NE (aumentando a concentração sináptica de NE) e à exaustão das vesículas de armazenamento de NE. A quantidade excessiva de catecolaminas cardíacas promove fibrose, necrose de cardiomiócitos e predispõe a eventos arritmicos graves. As imagens iniciais obtidas com a cintigrafia miocárdica com [¹²³I] MIBG (MIBG-C) caracterizam a captação intersticial, refletindo a integridade dos neurônios pré-sinápticos, enquanto as imagens tardias representam a distribuição dos terminais nervosos simpáticos, refletindo a função neuronal. A WR representa a capacidade do miocárdio de reter MIBG e depende da integridade neuronal e do grau de atividade simpática.⁷

O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade simpática cardíaca e investigar o papel da [¹²³I] MIBG-C miocárdica na estratificação de risco cardiovascular de pacientes com HT resistente tratados com DR.

Métodos

Incluimos, neste estudo prospectivo de centro único, 18 pacientes consecutivos com HT resistente tratados com DR, de maio de 2014 a outubro de 2017. Um histórico médico abrangente foi registrado em todos os pacientes e HT secundária não tratada foi excluída. A adesão à terapia medicamentosa foi confirmada por ingestão testemunhada (os pacientes foram internados na enfermaria de cardiologia por um período de 24 horas). Os critérios de exclusão incluíram eventos cardiovasculares adversos importantes recentes, displasia fibromuscular, angioplastia renal anterior, taxa de filtração glomerular <45 mL / min / 1,73 m², HT secundária não tratada e pseudo-HT (90 pacientes excluídos). Foram incluídos pacientes com PA sistólica média >135 mmHg (monitoração ambulatorial da pressão arterial - MAPA). Um total de 108 pacientes com suspeita de hipertensão resistente verdadeira foram avaliados no ambulatório e 90 pacientes foram excluídos, de acordo com os critérios descritos. Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica completa, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, perfil hematológico e bioquímico padrão e MIBG-C, tanto no início do estudo quanto no seguimento de seis meses. Para o procedimento de DR, o sistema multieletródo EnligHTN (St. Jude Medical, MN, EUA) foi utilizado em 33,3% dos casos e o cateter multieletródo Symplicity Spyral (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, EUA) em 66,7%. Todos os pacientes receberam sedação e analgesia consciente, e a hemostasia da artéria femoral foi realizada com um dispositivo de fechamento vascular. Antes da MIBG-C, os pacientes foram pré-tratados com solução de Lugol para bloqueio da tireoide (equivalente a 130 mg de iodo para adultos) ou 500 mg de perclorato de potássio se o paciente fosse alérgico a iodo. Em seguida, uma injeção intravenosa de 185 MBq de [¹²³I] MIBG foi administrada e as imagens planares do tórax foram adquiridas com uma câmara gama de duas cabeças, quinze minutos (imagem inicial) e quatro horas (imagem tardia) após a administração do radiofármaco. A captação de MIBG foi semiquantificada pelo cálculo da RCM, após traçar as regiões de interesse (ROIs, do inglês *regions of interest*) sobre o coração (incluindo a cavidade) e o mediastino superior

(evitando a glândula tireoide) na projeção anterior plana. As contagens médias por pixel no miocárdio foram divididas pelas contagens médias por pixel no mediastino. A WR miocárdica das imagens iniciais para as tardias também foi calculada e expressa em porcentagem, sendo a taxa de redução da contagem miocárdica ao longo do tempo, entre as imagens iniciais e tardias (normalizadas para a atividade mediastinal). Nenhum dos medicamentos prescritos foi interrompido para a realização da MIBG-C, devido à alta probabilidade de eventos adversos e, consequentemente, por questões éticas. A resposta à DR foi definida se uma queda na PA sistólica média na MAPA ≥ 5 mmHg fosse observada em seis meses e os pacientes foram divididos em dois grupos adequadamente.

As variáveis categóricas foram caracterizadas pela determinação das frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas pelas médias e desvios-padrão. A normalidade da distribuição foi verificada e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. As comparações entre os grupos em relação às variáveis categóricas foram realizadas através do Teste de Qui-Quadrado. Em relação às variáveis contínuas, o teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar dois grupos. Um modelo linear geral para medidas repetidas foi aplicado para analisar a variância de cada parâmetro, medido antes e depois da DR em cada indivíduo de dois grupos diferentes, 'respondedor' e 'não respondedor'. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 19.0®, com nível de significância de 5% para o teste de hipóteses. Este estudo foi aprovado pela Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Coimbra e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Dezoito pacientes (média de idade 56 ± 10 anos, 27,8% mulheres) foram incluídos neste estudo. Doze pacientes eram 'respondedores' (R, 66,7%) e seis 'não respondedores' (NR, 33,3%). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação às características basais. A DR foi bem tolerada por todos os pacientes e nenhuma complicação periprocedimento foi detectada. O tempo de fluoroscopia foi significativamente maior no grupo NR ($16,3 \pm 5,5$ vs. $26,5 \pm 18,6$ minutos, $p < 0,04$). No seguimento de 6 meses, um paciente apresentou edema agudo de pulmão, sendo diagnosticado com estenose renal, tratado com sucesso com angioplastia. Este paciente era um 'respondedor' visto que uma queda ≥ 5 mmHg na PA sistólica média da MAPA foi observada 15 dias após a angioplastia. Uma queda de $20,6 \pm 14,5$ mmHg na PA sistólica média da MAPA foi observada no grupo R (vs. $-8 \pm 11,6$ mmHg no grupo NR, $p = 0,001$). Embora a PA sistólica de consultório não tenha sido considerada para a resposta, devido ao possível 'efeito do avental branco', uma queda também foi observada no grupo R ($29,2 \pm 8,4$ mmHg) vs. o grupo NR ($13 \pm 13,4$ mmHg) ($p = 0,09$). Nenhum efeito colateral, como hipotensão ortostática, distúrbios eletrolíticos ou insuficiência renal, foi observado no seguimento de médio prazo. Os achados na ecocardiografia transtorácica (em relação à função diastólica, espessura da parede ou função sistólica biventricular) não diferiram significativamente entre os dois grupos, seja na linha basal ou na avaliação de 6 meses. As características

Comunicação Breve

da linha basal e relacionadas ao procedimento nos grupos de ‘respondedores’ e ‘não respondedores’ em geral, são mostradas na Tabela 1.

A RCM inicial foi significativamente menor na linha basal do grupo R ($1,6 \pm 0,1$ vs. $1,72 \pm 0,1$, $p < 0,02$, IC95% 1,6-1,71), mas não foi estatisticamente diferente do grupo NR em seis meses. Considerando os dois períodos de tempo, o grupo R teve valores iniciais de RCM mais baixos do que o grupo NR ($p < 0,05$, IC 95% 1,58-1,69). Em relação à RCM e WR tardias, as diferenças antes e depois da DR não foram significantes entre os grupos. Nenhuma correlação significativa entre a resposta à DR ou qualquer índice de imagem com ^{123}I MIBG foi encontrada, seja na linha basal ou no seguimento (Tabela 1, Figura 1 e Tabela complementar 1).

Discussão

O objetivo do nosso estudo foi determinar se a DR teve algum impacto na atividade simpática miocárdica, e também avaliar a segurança do procedimento, uma vez que uma diminuição significativa na RCM posteriormente, poderia significar interrupção da via simpática. Verificamos uma redução significativa da PA seis meses após a DR, em 66,7% dos pacientes, o que está de acordo com a eficácia relatada da técnica. Não foram relatados problemas de segurança, exceto em um paciente que foi diagnosticado com estenose da artéria renal seis meses após a DR, provavelmente devido à aplicação de radiofrequência próxima a uma placa aterosclerótica não significativa. Determinamos que os respondedores tinham uma RCM

Tabela 1 – Características basais e relacionadas ao procedimento, MAPA basal e evolução de 6 meses e parâmetros da cintigrafia com MIBG basal e de seguimento de 6 meses, em geral, grupos ‘respondedores’ e ‘não respondedores’

	Geral	R (n=12)	NR (n=6)	p valor
Características gerais basais				
Média de idade (A)	56 ± 10	$58,4 \pm 9,8$	$51,3 \pm 10,3$	0,17 (ns)
Sexo feminino (%)	27,8	16,7	50	0,14 (ns)
Diagnóstico de HT (A)	$19 \pm 7,9$	$19,8 \pm 8,7$	$17,5 \pm 6,2$	0,57 (ns)
Dislipidemia (%)	88,9	83,3	100	0,29 (ns)
Diabetes (%)	44,4	41,7	50	0,73 (ns)
Tabagismo ativo (%)	27,8	16,7	50	0,14 (ns)
IMC (Kg/m ²)	$29,7 \pm 4,1$	$29,5 \pm 4$	$30 \pm 4,7$	0,84 (ns)
Apneia do sono (%)	66,7	66,7	66,7	1 (ns)
Número de medicamentos para HT (n $\pm$ DP)	$5,2 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,5$	$5,3 \pm 0,5$	0,79 (ns)
Espironolactona (%)	61,1	66,7	50	0,51 (ns)
Bloqueadores do canal de cálcio (%)	100	100	100	----
Betabloqueadores (%)	77,8	75	83,3	0,7 (ns)
Inibidores da ECA/BRAs (%)	94,4	91,7	100	0,48 (ns)
Diuréticos (%)	94,4	91,7	100	0,48 (ns)
Bloqueadores alfa-2 (%)	61,1	58,3	66,7	0,74 (ns)
Creatinina basal (mg/dl)	$0,88 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	0,56 (ns)
Eco basal e após 6M				
Fração de ejeção basal(%)	59 ± 9	59 ± 9	59 ± 8	0,94 (ns)
Fração de ejeção 6M (%)	58 ± 9	56 ± 9	62 ± 9	0,21 (ns)
Espessura do SIV basal (mm)	$12,4 \pm 3,7$	$13,4 \pm 4,2$	$10,5 \pm 1,4$	0,12 (ns)
Espessura do SIV 6M (mm)	$12,9 \pm 2,6$	$13,4 \pm 3$	$12 \pm 1,3$	0,29 (ns)
Espessura da PP basal (mm)	$10,9 \pm 1,9$	$11,5 \pm 2$	$9,7 \pm 1,2$	0,06 (ns)
Espessura da PP 6M (mm)	$10,2 \pm 2,3$	$10,5 \pm 2,5$	$9,7 \pm 1,6$	0,48 (ns)
Volume AE basal (mL/m ²)	$56,4 \pm 19,5$	$53,8 \pm 14,8$	$61,8 \pm 11,3$	0,43 (ns)
Volume AE 6M (mL/m ²)	$56 \pm 22,3$	59 ± 23	51 ± 22	0,51 (ns)
E / E ‘ basal	$11,1 \pm 3,5$	$9,9 \pm 3$	$13,6 \pm 3,2$	0,02
E/E’ 6M	$11 \pm 3,5$	$10,9 \pm 4$	$11 \pm 2,4$	0,95 (ns)

Continuação

MAPA basal e 6M

PAS média basal (mmHg)	154,6 ± 11,7	154,5 ± 11,4	154,8 ± 13,5	0,96 (ns)
Queda na PAS 6M (mmHg)	11 ± 19,2	20,6 ± 14,5	-8 ± 11,6	0,001
PAD média basal (mmHg)	90,7 ± 14	88,2 ± 13,5	95,7 ± 14,8	0,29 (ns)
Queda na PAD 6M (mmHg)	6,3 ± 9	10,4 ± 7,1	-1,8 ± 6,5	0,004
Frequência cardíaca basal (bpm)	71 ± 10	70 ± 9	73 ± 14	0,67 (ns)
Frequência cardíaca 6M	70 ± 10	68 ± 9	76 ± 11	0,44 (ns)

Denervação renal

Número de ablações (n ± DP)	27,2 ± 7,7	28,7 ± 8,1	24,2 ± 6,3	0,25 (ns)
Tempo de fluoroscopia (min)	19,3 ± 11,4	16,3 ± 5,5	26,5 ± 18,6	<0,04

Cintigrafia cardíaca com MIBG

RCM basal 15 min	1,63 ± 0,11	1,59 ± 0,10	1,72 ± 0,08	<0,02
RCM 6M 15 min	1,64 ± 0,12	1,61 ± 0,10	1,70 ± 0,14	0,14 (ns)
RCM basal 4 horas	1,60 ± 0,11	1,59 ± 0,10	1,64 ± 0,14	0,22 (ns)
RCM 6M 4 horas	1,60 ± 0,16	1,59 ± 0,12	1,63 ± 0,24	0,64 (ns)
WR basal	22,7 ± 18,6	17,9 ± 10	32,2 ± 28,2	0,13 (ns)
WR 6M	25,9 ± 16,4	25,4 ± 17,9	27 ± 14,2	0,86 (ns)

A: anos; HT: hipertensão; IMC: índice de massa corporal; ECA: enzima de conversão da angiotensina; BRAs: bloqueadores do receptor da angiotensina; M: meses; SIV: septo intraventricular; PP: parede posterior; AE: átrio esquerdo; MAPA: monitoração ambulatorial da pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; bpm: batimentos por minuto; MIBG: metaiodobenzilguanidina marcada com ¹²³I; RCM: relação coração-mediastino; WR: taxa de washout. Os resultados são exibidos como média ± desvio padrão (DP).

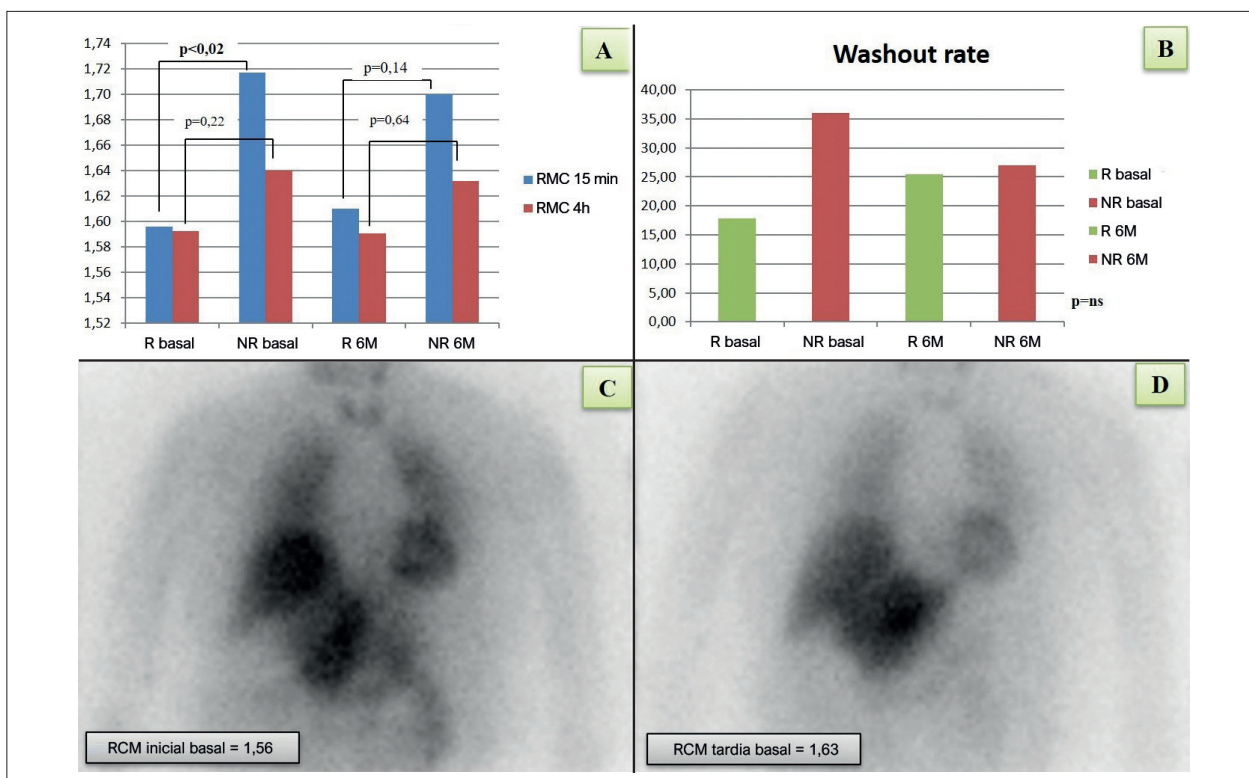


Figura 1 – Cintigrafia miocárdica com MIBG em pacientes submetidos à denervação renal (DR). (A) Relação coração-mediastino (RCM) inicial (15 minutos) e tardia (4 horas) na linha basal e seis meses (6M) após a DR, em 'respondedores' (R) vs. 'não respondedores' (NR) – a RCM inicial foi significativamente mais baixa em R, na linha basal; (B) Taxa de washout na linha basal e seis meses após a DR em R vs. NR; (C) e (D) cintilografia com MIBG, projeção anterior do tórax, na linha basal, em um respondedor, aos 15 minutos (C) e após quatro horas (D).

Comunicação Breve

inicial basal significativamente mais baixa, o que poderia ser devido à integridade neuronal diminuída, mas nenhuma mudança significativa foi observada após seis meses.

A CMR tardia foi semelhante em ambos os grupos, mas reduzida em comparação aos valores relatados em indivíduos normais (valores normais relatados: $2,2 \pm 0,3$,⁵ valores de referência locais 1,9-2,8), tanto na linha basal quanto no seguimento de seis meses, traduzindo-se em um comportamento de hiperatividade simpática mantida mesmo após a DR, e provavelmente associada a um maior risco de eventos. A WR também foi estatisticamente semelhante em ambos os grupos. Entretanto, a WR estava significativamente aumentada em geral, em comparação com indivíduos normais (valores médios normais relatados de $10 \pm 9\%$,⁵ valores de referência locais 8,5-9,6%), sendo que essa discrepância foi mais evidente em não respondedores na linha basal, devido a um possível overdrive simpático.

O SNS é um sistema extremamente complexo, com implicações clínicas em estados fisiológicos e patológicos. É caracterizado por múltiplos níveis de ação que envolvem regulação central, transmissão ganglionar, liberação e recaptação de norepinefrina e resposta de receptores adrenérgicos.⁸ Dessa forma, não existe um método preciso para avaliar a atividade simpática global e regional, sendo que cada técnica tem seus pontos fortes e limitações.

O efeito da DR na atividade simpática foi descrito anteriormente. Krum et al.,⁹ relataram uma redução de 47% na liberação de noradrenalina dos nervos simpáticos renais bilateralmente, após a DR, utilizando o método de diluição de isótopos na noradrenalina renal (*spillover*). A MIBG-C foi realizada em pequenas coortes de pacientes com DR para avaliar a atividade simpática, mas os resultados foram bastante divergentes, relatando diminuições na WR,⁵ aumentos na RCM¹⁰ tardia ou nenhuma alteração.¹¹ Esse método de imagem também tem sido considerado útil para avaliar a atividade simpática cardíaca no contexto de insuficiência cardíaca, podendo estimar o prognóstico e a resposta ao tratamento. De fato, no estudo ADMIRE-HF, uma taxa significativamente menor de eventos e morte cardíaca foi observada em pacientes com um RCM tardia $\geq 1,6$.¹²

O que não está claro em nosso estudo é que os não respondedores apresentaram evidência de aumento da atividade do SNS, por que eles não responderam clinicamente à DR? Haveria outros fatores/sistemas suplantando a contribuição do SNS na fisiopatologia da HT? Além disso, nenhuma das taxas avaliadas mostrou alteração significativa no seguimento, traduzindo uma ausência de distúrbios deletérios dos nervos simpáticos e, nenhum dos parâmetros da MIBG avaliados foram úteis para prever a resposta à DR.

Limitações

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, este é um estudo de centro único e o número de pacientes inscritos é pequeno. Em segundo lugar, não havia grupo controle. Terceiro, dois sistemas de denervação

diferentes foram utilizados, embora ambos fossem do tipo multieletrodo. Por fim, o estudo não foi randomizado e, embora o especialista em medicina nuclear fosse altamente experiente, não houve validação interna ou externa dos resultados.

Conclusões

Neste estudo, demonstramos que a denervação renal reduziu significativamente a pressão arterial em uma porcentagem significativa de pacientes, mas não houve evidência de redução da atividade simpática cardíaca observada pela cintigrafia miocárdica com [¹²³I] metaiodobenzilguanidina. Nenhum dos parâmetros de imagem foi útil para prever a resposta à denervação renal. No entanto, tanto a relação coração-mediastino inicial quanto a tardia mostraram-se reduzidas, em comparação com a população em geral, provavelmente colocando essa população em maior risco de eventos. Estudos em larga escala são necessários para determinar a validade desse método na avaliação dos efeitos da denervação renal cardíaca.

Agradecimentos

Os autores agradecem à bioestatística Dra. Adriana Belo e à Sociedade Portuguesa de Cardiologia pelo apoio estatístico a esta investigação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Delgado-Silva J, Gonçalves L; Obtenção de dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Delgado-Silva J; Análise e interpretação dos dados: Delgado-Silva J, Moreira AP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Delgado-Silva J, Moreira AP, Costa G, Gonçalves L.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Joana Delgado Silva pela Universidade de Coimbra.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina (FMUC) da Universidade de Coimbra sob o número de protocolo CE-031/2014. 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. World Health Organization (WHO). A global brief on hypertension—World Health Day 2013. Geneva (Switzerland); 2013. p.5-39.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041.
3. Bradford JR. The Innervation of the Renal Blood Vessels. *J Physiol*. 1889 Jul;10(5):358-432.18.
4. Delgado Silva J, Costa M, Gersh BJ, Gonçalves L. Renal denervation in the era of HTN-3. Comprehensive review and glimpse into the future. *J Am Soc Hypertens*. 2016 Aug;10(8):656-70.
5. Donazzan L, Mahfoud F, Ewen S, Ukena C, Cremers B, Kirsch CM, et al. Effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic activity and innervation in patients with resistant hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2016 Apr;105(4):364-71.
6. Kandzari K, Mahfoud F, Bhatt DL, Böhm M, Weber MA, Townsend RA, et al. Confounding Factors in Renal Denervation Trials. Revisiting Old and Identifying New Challenges in Trial Design of Device Therapies for Hypertension. *Hypertension*. 2020; 76(5):1410-7.
7. Silva MIM, Ferreira MJV, Moreira, APM. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in risk stratification of sudden death in heart failure. *Rev Port Cardiol*. 2013 Jun;32(6):509-16.
8. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015 Mar 13; 116(6): 976-90.
9. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009 Apr 11;373(9671):1275-81.
10. Berukstis A, Vajauskas D, Gargalskaite U, Misonis N, Burneikaite G, Zakarkaite D, et al. Impact of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic nerve activity evaluated by cardiac MIBG imaging. *EuroIntervention*. 2016 Jan 22;11(9):1070-6.
11. Ziakas A, Petroglou D, Moravidis E, Tsioufis K, Doumas M, Argiriadou E, et al. Initial Experience with Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension - The Utility of Novel Anesthetics and Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy (MIBG). *Open Cardiovasc Med J*. 2016 Jul 29; 10:163-70.
12. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212e21.

*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

Uma Apresentação Rara de COVID-19 com Embolia Pulmonar

A Rare Presentation of COVID-19 with Pulmonary Embolism

Özgenur Güçkan,¹ Önder Öztürk,¹ Veyssel Atilla Ayyıldız,² Volkan Bağlan,¹ Münire Çakır,¹ Ahmet Akkaya¹

Department of Pulmonary Medicine, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University,¹ Isparta – Turquia

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University,² Isparta – Turquia

Resumo

A doença de coronavírus 2019 (COVID-19) foi relatada em quase todos os países do mundo desde dezembro de 2019. A infecção por SARS-CoV-2 é frequentemente assintomática ou com sintomas leves, mas também pode levar à hipóxia, um estado hiperinflamatório e coagulopatia. Os parâmetros de coagulação anormais estão associados a complicações trombóticas, incluindo embolia pulmonar na COVID-19, mas pouco se sabe sobre os mecanismos. A semelhança dos sintomas iniciais de ambas as doenças também pode ser confusa, portanto, os médicos devem estar cientes do potencial para condições concomitantes. Apresentamos aqui um caso que não apresentava opacidades em vidro fosco nos pulmões, mas apresentava embolia pulmonar e derrame pleural em associação com infecção por COVID-19.

Introdução

Um novo surto de doença causada por coronavírus (COVID-19) surgiu em Wuhan no final de dezembro de 2019 e se espalhou rapidamente para outros países, levando a uma pandemia devastadora. Os indivíduos infectados com a Síndrome Respiratória Aguda grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foram admitidos nos hospitais com diferentes graus de gravidade da doença. A maioria deles é sintomática ou apresenta sintomas leves, enquanto alguns apresentam hipóxia, um estado hiperinflamatório e coagulopatia.¹⁻³ A coagulopatia em COVID-19 foi demonstrada em autópsias, especialmente nas artérias pulmonares e capilares alveolares. Assim, embolias pulmonares (EP) concomitantes foram detectadas na tomografia computadorizada (TC) dos pacientes internados no hospital, mas a prevalência de EP em pacientes com COVID-19 permanece obscura.^{1,2,4-7} Apresentamos aqui um caso submetido a cirurgia devido a acidente no qual o diagnóstico foi dificultado pela coexistência de COVID-19 com EP e derrame pleural bilateral na hospitalização.

Palavras-chave

COVID-19; Embolia Pulmonar; Derrame Pleural.

Correspondência: Önder Öztürk •

Department of Pulmonary Medicine, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University

Çünür, Isparta - Turquia

E-mail: dronderozturk@gmail.com

Artigo recebido em 06/05/2021, revisado em 07/07/2021, aceito em 28/07/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210350>

Apresentação do caso

Uma mulher de 79 anos veio ao nosso hospital com queixas de fraqueza, perda de apetite e falta de ar. A paciente apresentava histórico de queda do trator há um mês e havia sido submetida a cirurgia devido a fratura de úmero e fêmur. Ela tinha recebido alta hospitalar 12 dias antes da rehospitalização. Seu histórico familiar era normal e ela não tinha histórico de tabagismo e consumo de álcool.

Exame físico na hospitalização

A paciente apresentava leve dispneia e estertores na base do pulmão esquerdo à auscultação. Ela apresentava temperatura de 36°C, frequência cardíaca de 78 batimentos/min e pressão arterial de 108/78 mmHg. A saturação de oxigênio medida por oxímetro de pulso foi de 92%.

Achados laboratoriais

As análises laboratoriais foram dignas de nota devido aos valores elevados de dímero D, proteína C reativa (PCR), troponina T e ferritina. A paciente também apresentou hipoxemia leve na gasometria arterial (Tabela 1). O ECG da paciente foi normal. A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC) mostrou embolia nos ramos periféricos segmentares de ambos os lobos inferiores do pulmão (Figura 1), com derrame pleural bilateral (Figura 2) e sequelas de alterações fibróticas e infiltrações (Figura 3). Embora não houvesse padrão de vidro fosco no parênquima (achado atípico para COVID-19), um teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para COVID-19 foi realizado com esfregaço nasofaríngeo e considerado positivo na hospitalização.

Diagnóstico final e tratamento

O diagnóstico final da paciente foi infecção por COVID-19 com EP e derrame pleural bilateral. A paciente foi transferida para o serviço de pacientes com resultado positivo para COVID e tratada com favipiravir (2x1600 mg/dia no primeiro dia e 2x600 mg/dia nos quatro dias seguintes), moxifloxacina 1x400 mg/dia e heparina de baixo peso molecular (HBPM) 2x0,6 IU. Dez dias depois, ela teve alta hospitalar sem necessidade de oxigênio suplementar. Foi prescrita heparina de baixo peso molecular por um mês e o tratamento foi continuado posteriormente com anticoagulantes orais.

Discussão

No estudo atual, a paciente apresentou infecção por COVID-19 e EP concomitante, com derrame pleural. As queixas no momento da hospitalização eram fraqueza, perda de apetite e falta de ar, que eram esperadas durante

Tabela 1 – Achados laboratoriais na hospitalização e após o tratamento

Parâmetros	Na hospitalização	Após o tratamento	Intervalo de referência
PCR (mg/dL)	64	17	0-5
Sedimentação (mm/h)	35	27	3-55 (>70 years old)
Procalcitonin (ng/mL)	0,177	0,054	<0,5
Leucócitos ($\times 10^3$ cells/mm ³)	5,2	2,9	5,2-12,4
Neutrófilos ($\times 10^3$ cells/microL)	4,1	1,8	2,1-6,1
Linfócitos ($\times 10^3$ /microL)	0,6	0,6	1,3-3,5
Plaquetas ($\times 10^3$ /microL)	180	257	156-373
Hemoglobina (g/dL)	10,3	10,9	13,6-17,2
Hematócrito (%)	30,9	33,2	39,5-50,3
D-dímero (ng/L)	2454	858	69-243
TP (sec)	16,7	17,7	9,4-12,5
PTTa (sec)	27,5	32	25,4-38,4
TT (sec)	23,7	-	15,8-24,9
INR INR	1,42	1,51	0,8-1,1
Fibrinogênio (mg/dL)	301	419	200-393
Ferritina (ng/dL)	1057	1022	4,63-204
Troponina T (ng/mL)	0,065	0,024	0-0,014
LDH (U/L)	321	349	0-247
ALT (U/L)	6	11	0-34
AST (U/L)	18	29	0-31
Creatina (mg/dL)	0,31	0,28	0,66-1,29
Proteína (g/dL)	5,45	5,64	6,6-8,3
Albumina (g/dL)	2,8	2,9	3,5-5,2
Na (mmol/L)	130	138	136-146
K (mmol/L)	3,77	3,97	3,3-5,1
Ca (mg/dL)	7,67	8,37	8,8-10,6
Ca corrigido (mg/dL)	8,63	9,17	9,2-9,64

PCR: proteína C reativa; TP: tempo de protrombina; PTTa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TT: tempo de trombina; INR: International normalized ratio; LDH: lactato desidrogenase; ALT: alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; Na: sódio; K: potássio; Ca: cálcio.

a infecção por COVID-19, mas não na EP e derrames pleurais, exceto pela queixa de dispneia.^{8,9} Em relação aos achados laboratoriais, os níveis de ferritina e PCR, troponina e dímero D estavam elevados, como observado em pacientes com COVID-19 em uma meta-análise.¹⁰ Uma das características mais típicas das infecções por COVID-19 são imagens periféricas/subpleurais bilaterais em padrão de vidro fosco (97,6%) na TC de tórax, enquanto a consolidação, espessamento do septo interlobular e padrão de pavimentação em mosaico são vistos em 63,9%, 62,7% e 36,1% dos pacientes, respectivamente.⁹ Entretanto, o derrame pleural e o derrame pericárdico são vistos entre 3% a 28% dos pacientes.^{9,11} Foi relatado que a distribuição dos achados de imagem varia de acordo com a idade. Verificou-se que a opacidade em vidro fosco (GGO, do inglês *ground-glass opacity*) foi observada principalmente em indivíduos mais jovens (<50 anos) (77%), e as consolidações

com padrão de pneumonia em organização e consolidação pura foram encontradas em pessoas com idades mais avançadas (45%).¹² Embora derrames pleurais tenham sido encontrados mais comumente em pacientes idosos, ainda não está estabelecido se a idade é um possível fator de risco para o desenvolvimento de derrames pleurais em pacientes com COVID-19. Além disso, a importância dos derrames pleurais na pneumonia por COVID-19 ainda não foi bem avaliada devido à raridade da doença, limitada a relatos/séries de casos.^{7,13}

Embora um aumento no estado de coagulação tenha sido relatado em pacientes infectados com SARS-CoV-2 em comparação com controles saudáveis, há publicações limitadas sobre a prevalência ou incidência de embolia pulmonar.^{14,15} Assim, será um passo valioso realizar tomografias computadorizadas de tórax contrastadas para pacientes com pneumonia por COVID-19 que apresentam

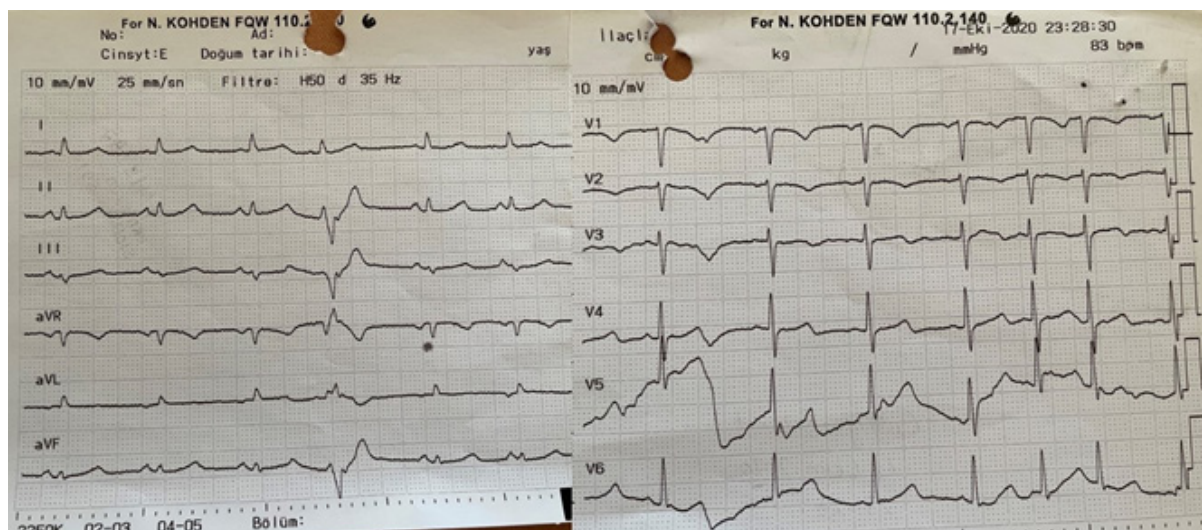


Figura 1 – O ECG do paciente era normal.

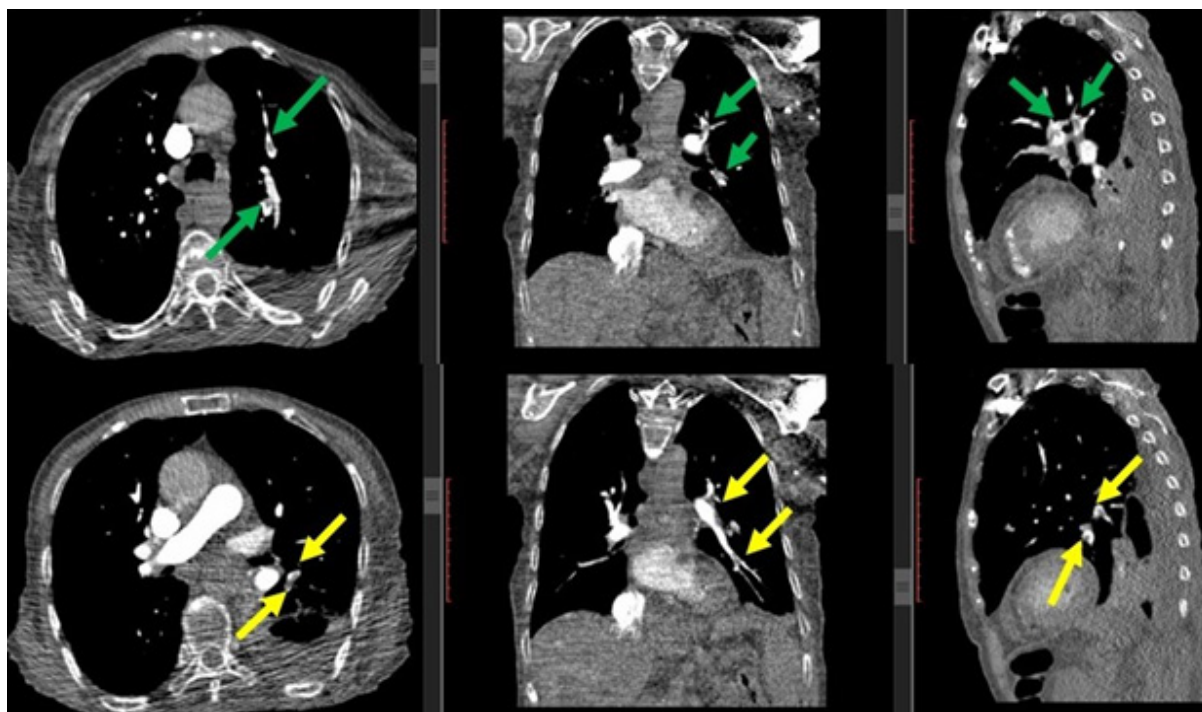


Figura 2 – Trombos hipodensos intraluminais no lobo proximal esquerdo superior e inferior (setas verdes e amarelas) nos ramos segmentares-subsegmentares da artéria pulmonar.

início súbito de dispneia ou aqueles com níveis elevados de dímero D para excluir embolia pulmonar, porque a mesma pode ser uma complicação da pneumonia viral.¹⁶ A anormalidade laboratorial mais comum na coagulopatia por COVID-19 são os níveis elevados de dímero-D, que

refletem a ativação da cascata de coagulação, como visto em nossa paciente.⁵ A capacidade discriminatória do dímero-D está substancialmente reduzida em comparação com a população em geral, e a evidência de altos níveis séricos de D-dímero isoladamente não pode ser considerada para fins

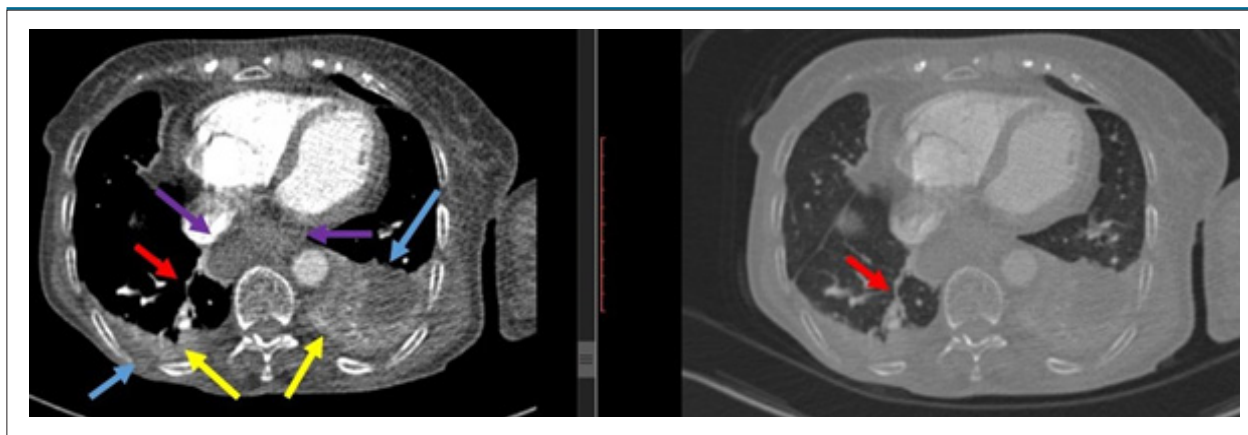


Figura 3 – Derrames pleurais bilaterais (setas azuis) e alterações atelectáticas compressivas adjacentes (setas amarelas), atelectasias subsegmentares (seta vermelha) e hérnia hiatal gastroesofágica tipo 1 (seta roxa).

diagnósticos.⁴ Portanto, os médicos devem considerar todos os pacientes com COVID-19 em risco de tromboembolismo venoso, especialmente na presença de hospitalização tardia após o início dos sintomas, perfil de biomarcadores séricos de alto risco e evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular direita e hipertensão pulmonar, todos os quais devem alertar os médicos para a presença de EP.⁴

Em conclusão, níveis elevados de D-dímero (acima de 1743 ng/mL) podem estar relacionados ao diagnóstico de EP durante a pandemia de COVID-19. Devemos estar cientes da possibilidade de ocorrência concomitante de EP e COVID-19, principalmente em pacientes com sintomas como fraqueza e perda de apetite, que não podem ser explicados pela EP isoladamente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Öztürk Ö; Obtenção de dados: Günçkan Ö, Ayyıldız VA, Bağlan V;

Análise e interpretação dos dados: Günçkan Ö; Redação do manuscrito: Öztürk Ö, Çakır M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Çakır M, Akkaya A.

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.

Errata

Edição de Fevereiro de 2022, vol. 118(2), págs. 525-529

Na Carta Científica “Uma Apresentação Rara de COVID-19 com Embolia Pulmonar”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210350>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 118(2):525-529, na página 525, corrigir o nome Özgenur Günçkan para Özgenur Güçkan.

Referências

1. Tamburello A, Bruno G, Marando M. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Not a Coincidence. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(6):001692. doi: 10.12890/2020_001692.
2. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021;298(2):70-80. doi: 10.1148/radiol.2020203557.
3. Kaminetzky M, Moore W, Fansiwal K, Babb JS, Kaminetzky D, Horwitz LI, et al. Pulmonary Embolism at CT Pulmonary Angiography in Patients with COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(4):e200308. doi: 10.1148/ryct.2020200308.
4. Scudiero F, Silverio A, Di Maio M, Russo V, Citro R, Personeni D, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Prevalence, Predictors and Clinical Outcome. *Thromb Res*. 2021;198:34-9. doi: 10.1016/j.thromres.2020.11.017.

5. Ameri P, Inciardi RM, Di Pasquale M, Agostoni P, Bellasi A, Camporotondo R, et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Characteristics and Outcomes in the Cardio-COVID Italy Multicenter Study. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):1020-8. doi: 10.1007/s00392-020-01766-y.
6. Liu M, Cui A, Zhai ZG, Guo XJ, Li M, Teng LL, et al. Incidence of Pleural Effusion in Patients with Pulmonary Embolism. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(8):1032-6. doi: 10.4103/0366-6999.155073.
7. Chong WH, Saha BK, Conuel E, Chopra A. The Incidence of Pleural Effusion in COVID-19 Pneumonia: State-of-the-art Review. *Heart Lung.* 2021;50(4):481-90. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.02.015.
8. Li W, Chen C, Chen M, Xin T, Gao P. Pulmonary Embolism Presenting with Itinerant Chest Pain and Migratory Pleural Effusion: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(22):e10944. doi: 10.1097/MD.00000000000010944.
9. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* 2020;55(6):327-31. doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.
10. Henry BM, Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, Biochemical and Immune Biomarker Abnormalities Associated with Severe Illness and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
11. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):72-8. doi: 10.1148/radiol.2020201160.
12. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology.* 2020;295(1):210-7. doi: 10.1148/radiol.2020200274.
13. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A Rapid Advice Guideline for the Diagnosis and Treatment of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infected Pneumonia (Standard Version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
14. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent Changes in Blood Coagulation of Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-20. doi: 10.1515/ccclm-2020-0188.
15. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McCloud T, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology.* 2020;297(1):216-22. doi: 10.1148/radiol.2020201629.
16. Jolobe OMP. Similarities Between Community-Acquired Pneumonia and Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2019;132(12):e863. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.002.



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

Uma Luta Passo a Passo pela Vida em uma Jovem com Embolismo Pulmonar de Alto Risco e Oclusão Bilateral da Artéria Renal

A Step-By-Step Fight for Life in a Young Woman with High-Risk Pulmonary Embolism and Bilateral Renal Artery Occlusion

Miruna Stefan,¹ Roxana Cristina Rimbas,^{1,2} Rozina Vornicu,¹ Ruxandra Dăneț,¹ Vlad Damian Vintilă,^{1,2} Bogdan Dorobăț,¹ Alexandra Carp,¹ Vinereanu Dragos²

University Emergency Hospital Bucharest – Cardiology,¹ Bucharest – Romênia

Carol Davila University of Medicine and Pharmacy – Cardiology,² Bucharest – Romênia

Introdução

Os trombos em trânsito no átrio direito são raros no contexto da embolia pulmonar aguda (EPA) e estão associados a alta mortalidade e morbidade.^{1,2} Deve-se sempre realizar um ecocardiograma transtorácico (ETT) em pacientes que apresentam dispneia, dor torácica e instabilidade hemodinâmica. Este caso ilustra a importância da avaliação multimodal por imagem no tratamento de casos difíceis com EPA e trombo em trânsito no átrio direito, bem como das complicações dessa doença. A abordagem terapêutica deve ser decidida por equipes multidisciplinares.

Apresentação do caso

Uma paciente do sexo feminino, obesa, de 48 anos, com hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2 controlados, foi transferida para uma coronariografia em nossa unidade de terapia intensiva (UTI), com suspeita de infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) em derivações do ventrículo direito e inferior e choque cardiogênico. Ela havia comparecido a outro departamento de emergência (DE) com dor torácica constritiva e dispneia grave que havia começado 12 horas antes. Ela havia sido diagnosticada com anemia microcítica hipocrômica moderada um ano antes, sem maiores investigações. O exame clínico no DE identificou pele pálida, fria e com sudorese. A pressão arterial (PA) era 80/60 mmHg. Ela apresentava pulso fraco e índice de respiração de 40/min. O hemograma revelou anemia microcítica hipocrômica moderada (Hb 8,2 g/dl), hiperglicemia (309 g/dl), citólise hepática leve (AST 119 U/L, ALT 75 U/L), aumento da quinase da creatinina e da quinase-MB da creatinina (CK 552 U/L, CKMB 55 U/L), acidose metabólica com compensação láctica (pH 7,41, ácido láctico 5,6 mmol/L, BE-11,4mmol/L, pO₂ 151mmHg, pCO₂ 20,9mmHg). A troponina I de alta

sensibilidade (hs-cTnI) era de 3558 ng/L e o peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NTproBNP) era 7380 pg/ml. O teste RTPCR SARS-CoV-2 foi negativo. Não havia sinais de insuficiência renal. O eletrocardiograma demonstrou taquicardia sinusal, bloqueio do ramo do feixe direito incompleto intermitente (BRFD), padrão S1Q3T3, supradesnivelamento do segmento ST em D3, aVF, V1-V2 e V3R-V5R, e onda T negativa nas derivações V1-V3 (Material suplementar 1). O raio X do tórax revelou cardiomegalia e artérias pulmonares aumentadas (Material suplementar 2). Ela recebeu doses de ataque de aspirina e clopidogrel e foi encaminhada a nosso hospital. Ao ser admitida em nosso DE, a paciente estava em choque cardiogênico, com suporte de vasopressores e inotrópicos. Ela também apresentava metrorragia leve. Não havia sinais de trombose venosa profunda.

O ETT de emergência foi realizado, de acordo com nossas diretrizes internas, antes de a paciente ser encaminhada para o laboratório de cateterização. Surpreendentemente, este procedimento apresentou câmaras cardíacas direitas extremamente dilatadas, com regurgitação tricúspide grave, septo interventricular achatado, acinesia da parede livre do ventrículo direito (VD) com contratilidade apical preservada (sinal de McConnell) e disfunção grave do VD (TAPSE = 14 mm), hipertensão pulmonar, com sinais de débito cardíaco baixo. Havia um trombo móvel serpiginoso muito longo que se estendia do átrio direito (AD) ao átrio esquerdo (AE) em uma comunicação interatrial, através das válvulas mitral e aórtica (Figura 1; Vídeo 1; Material suplementar 3, 4). Foi iniciada a infusão contínua de heparina não fracionada e o suporte vasoativo foi continuado. A tomografia computadorizada revelou embolia pulmonar grande com um trombo pulmonar em sela que se estendia a todos os ramos das artérias pulmonares esquerda e direita, ocluindo as artérias quase completamente. A TC também confirmou a presença de uma massa intracardíaca heterogênea densa que se estendia do AD ao AE por um defeito de septo interatrial (Figura 2). Nesse ponto, foi confirmada a EP de alto risco com trombo intracardíaco extremamente móvel.

Comprovou-se que o diagnóstico de STEMI inferior estava incorreto e, conseqüentemente, não foi realizada a coronariografia.

A paciente tinha um índice de gravidade da embolia pulmonar simplificado (sPESI) de 2, que indicava um risco de mortalidade de 30 dias de 10,9% [1]. Por outro

Palavras-chave

Embolia Pulmonar; Imagem Multimodal; Terapia Trombolítica

Correspondência: Roxana Cristina Rimbas •

University Emergency Hospital Bucharest – Cardiology – Splaiul Independentei nr. 169, 050098, Bucharest – Romênia
E-mail: roxanasisu@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210189>

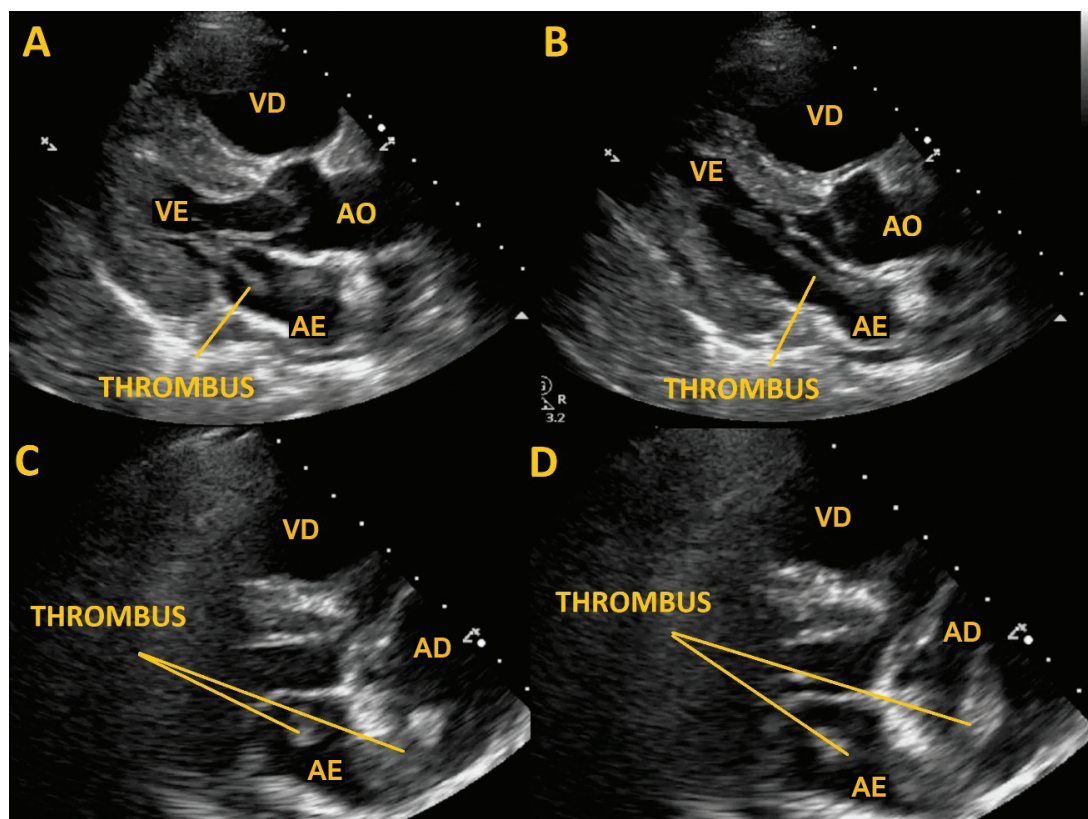


Figura 1 – Ecocardiograma transtorácico. Painéis A, B – vista do eixo longo paraesternal mostrando trombo grande serpiginoso estendendo-se do átrio esquerdo, através da válvula mitral, ao ventrículo esquerdo. Painéis C, D – vista modificada de 4 câmaras mostrando as câmaras cardíacas direitas aumentadas e o trombo móvel que se estende do átrio direito ao átrio esquerdo, cruzando uma comunicação interatrial, através da válvula mitral. AO: aorta; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

lado, a paciente tinha alto risco de sangramento (anemia moderada, metrorragia leve contínua, e doses de ataque de aspirina e clopidogrel). Embora a trombólise farmacológica representasse um risco duplo de embolização sistêmica e sangramento, a paciente apresentava sinais graves de baixo débito cardíaco e disfunção grave do VD. Optou-se pela trombólise sistêmica com alteplase com infusão contínua de heparina não fracionada, considerando que não havia possibilidade de embolectomia no local e a condição do paciente era potencialmente fatal.

Houve uma melhoria gradual inicial dos parâmetros hemodinâmicos após a trombólise. A PA aumentou para 100/60mmHg, com dose baixa de suporte vasopressor, e aumento da saturação de oxigênio para 98%. Uma nova ETT não detectou trombos intracardíacos (Material suplementar 5). Uma hora após o final da trombólise, a paciente apresentou dor abdominal intensa, anúria e hematúria, associadas a uma queda dos níveis de hemoglobina de 2 g/dl. Uma TC abdominal de emergência demonstrou oclusão completa de ambas as artérias renais (Figura 3, Painéis A e B), sem sinais de complicações hemorrágicas. Uma equipe multidisciplinar, composta de cardiologistas, radiologistas e intensivistas, optou pela

intervenção por trombectomia por aspiração, para salvar a função renal, apesar do alto risco de hemorragia, com uma clara melhoria do fluxo renal comprovada por imagens, porém sem melhorias clínicas e biológicas (Figura 3, Painéis C, D, E e F).

Depois do procedimento intervencionista, ela foi transferida para a unidade de terapia intensiva para receber suporte avançado e diálise. A heparina não fracionada foi continuada. Entretanto, a paciente desenvolveu grave falência múltipla de órgãos e morreu 24 horas após a internação.

Discussão

A EPA de alto risco, com grande trombo hipermóvel preso em uma comunicação interatrial é muito rara e envolve alta mortalidade e morbidade, incluindo uma probabilidade aumentada de embolia paradoxal.²

Neste caso, havia um trombo “em-trânsito”³ que se estendia do AD, tanto através de uma comunicação interatrial com o AE e através da válvula mitral para o ventrículo esquerdo quanto através da válvula tricúspide para o ventrículo direito.

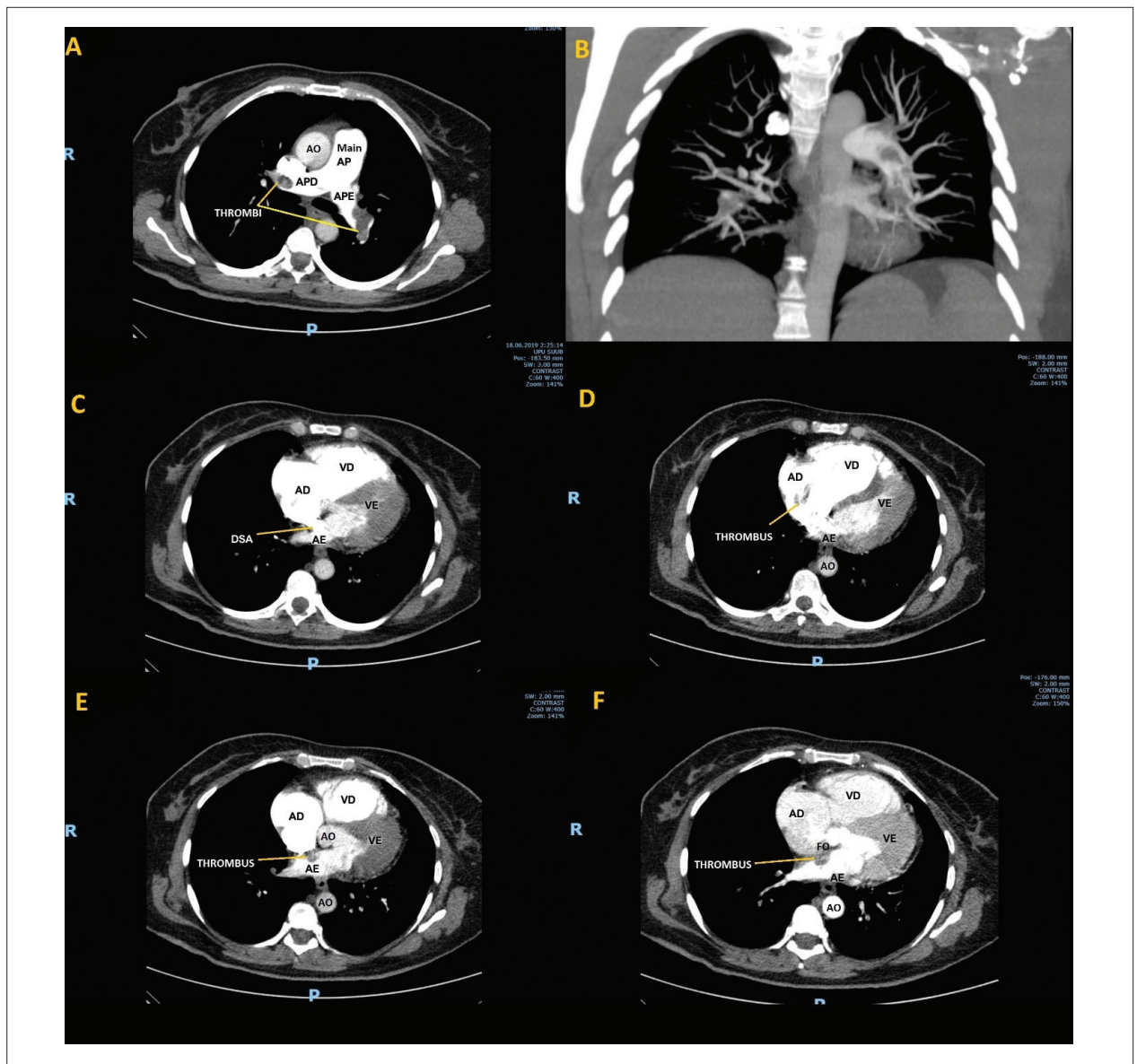


Figura 2 – Tomografia computadorizada torácica. Painel A – seção transversal mostrando grande embolia pulmonar com trombo nas principais artérias pulmonares esquerda e direita. Painel B – Imagem de reconstrução mostrando a oclusão das principais artérias pulmonares e oligoemia periférica. Painel C – seção transversal mostrando o defeito de septo atrial com o contraste fluindo do átrio direito aos átrios esquerdos. Painel D – seção transversal mostrando o trombo no átrio direito. Painel E – seção transversal mostrando o trombo se estendendo para o átrio esquerdo. Painel F – seção transversal mostrando o trombo na fossa oval. AP: artéria pulmonar; APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda; AO: aorta; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; DSA: defeito de septo atrial; FO: fossa oval.

O tratamento ideal desse cenário clínico é muito debatido. As estratégias de tratamento incluem trombólise, anticoagulação, e/ou extração cirúrgica, sem consenso sobre a superioridade de qualquer uma delas.⁴ A terapia trombolítica sistêmica é a atitude recomendada para a EP de alto risco (classe I, nível B).¹ Como alternativa, a embolectomia pulmonar cirúrgica (classe I, nível C) deve ser considerada para pacientes com EP de alto risco, para os quais a trombólise é contraindicada.¹ A experiência recente corrobora a combinação de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

e embolectomia cirúrgica, em pacientes com EP de alto risco com ou sem ressuscitação cardiopulmonar.¹ A embolectomia cirúrgica demonstrou uma tendência para melhorar a sobrevida, mas o índice de mortalidade no pós-operatório é alto.⁵ Ensaios randomizados em relação às opções de tratamento (cirúrgico ou médico) não são viáveis devido à raridade da condição, e a literatura se baseia em relatos de casos.

A trombólise aumenta o risco de fragmentação do trombo e embolização distal. Um relato feito por Chartier et al. mostrou que não havia diferença significativa entre anticoagulação

Carta Científica

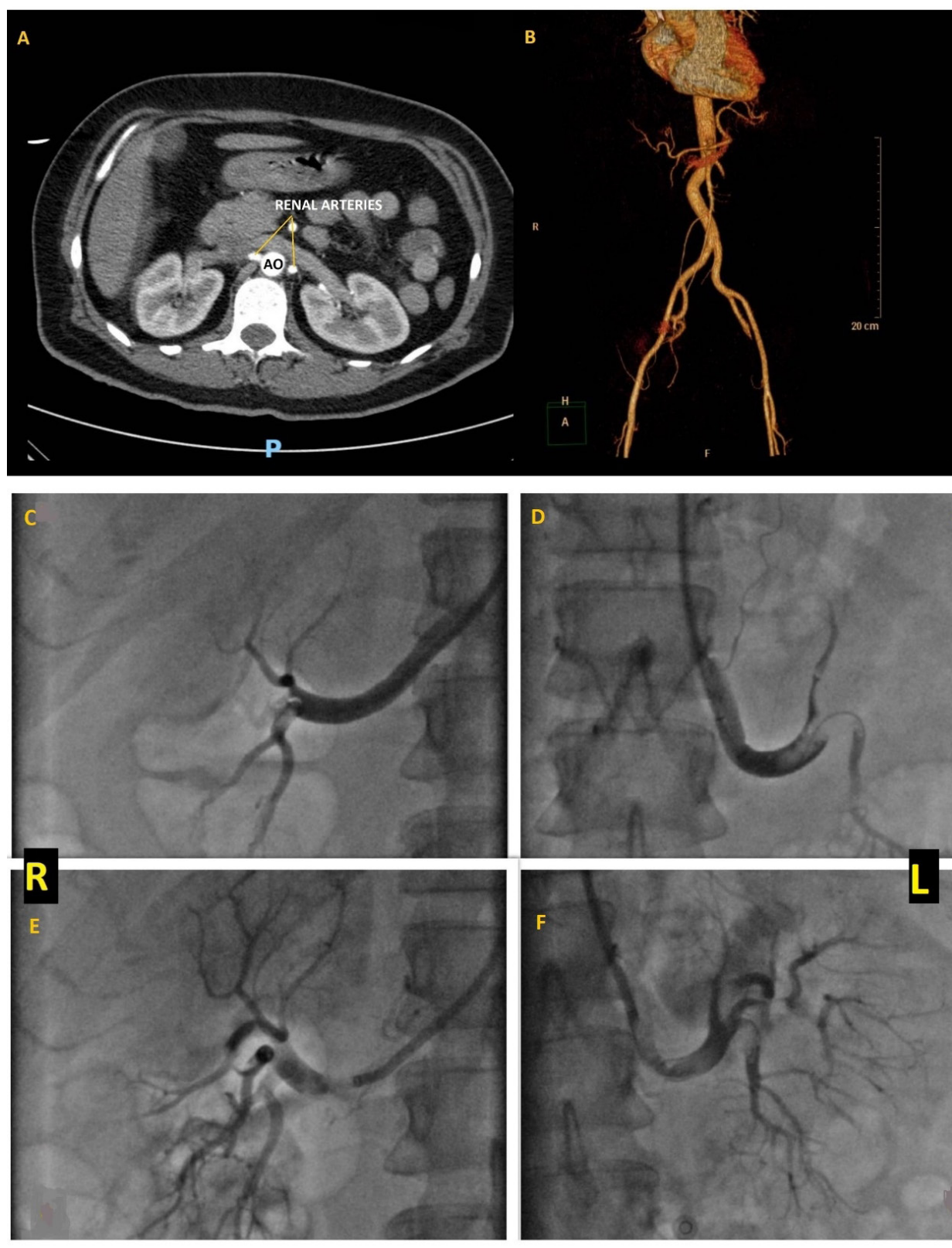


Figura 3 – Tomografia computadorizada abdominal após a trombólise, mostrando a oclusão de ambas as artérias renais. Painel A – seção transversal – artérias renais são vistas apenas na emergência, seguidas de oclusão completa de ambas as artérias. Painel B – reconstrução 3D mostrando ausência de fluxo sanguíneo nas artérias renais. Painéis C e D: ausência de fluxo/fluxo baixo nas artérias renais direita e esquerda, antes da trombectomia. Painéis E e F: fluxo em ambas as artérias renais após a trombectomia por aspiração bem-sucedida.

com heparina, trombólise ou remoção cirúrgica em termos de mortalidade durante a internação.⁶ Torbicki et al.⁴ afirmam que o resultado favorável após a trombólise pode estar relacionado à maior disponibilidade e o curto período entre o diagnóstico e o tratamento. Ferrari et al.⁷ demonstraram que, após a trombólise, 50% dos coágulos desapareceram em até 2 horas, e os demais entre 12 e 24 horas. Alguns estudos afirmam que, no caso de EPA de alto risco com trombo intracardíaco, a melhor atitude terapêutica é a trombectomia cirúrgica, especialmente no caso de pacientes com comunicação interatrial.⁸ Entretanto, a trombectomia cirúrgica, além de não estar prontamente disponível em muitos centros, traz o risco de atraso no tratamento, anestesia geral e by-pass cardiopulmonar. Em uma análise sistêmica, a trombectomia cirúrgica foi associada a uma mortalidade de 30 dias de 10,8%, significativamente mais baixa se comparada à trombólise (26,3%) e à anticoagulação (25,6%).⁹

As diretrizes recomendam o uso de trombolíticos direcionados por cateter em EP de risco intermediário a alto e o uso de trombectomia direcionada por cateter em pacientes com contraindicações absolutas a trombolíticos ou terapia trombolítica fracassada. Entre as abordagens percutâneas que foram usadas separadamente ou em combinações em pacientes com contraindicação absoluta à trombólise estão: trombectomia por aspiração e fragmentação do trombo, trombectomia reolítica, embolectomia por sucção, e trombólise assistida por ecocardiograma.¹⁰

Entretanto, as técnicas de fragmentação do trombo implicam em um risco significativo de embolização distal e proximal. Os cateteres de trombectomia reolítica funcionam criando um vácuo por trás de uma área de jatos de solução salina de alta pressão na ponta do cateter, que permite a fragmentação e a aspiração do trombo simultaneamente. A embolectomia por sucção é capaz de realizar a retirada do trombo sem os efeitos colaterais associados às técnicas de fragmentação e reolíticas.¹⁰ A trombólise direcionada por cateter com auxílio de ultrassom, que combina a emissão de ultrassom de baixa energia e infusão de um agente trombolítico por um cateter contendo vários furos laterais, é superior à anticoagulação apenas por heparina para melhorar a dilatação do ventrículo direito no período de 24 horas sem grandes complicações de sangramento, mas continua estando raramente disponível.¹⁰

Conforme sugerido em diretrizes atuais, essas estratégias de tratamento poderiam ter sido de grande valor neste caso. Ainda assim, não há estudos de comparação direta entre os vários sistemas ou comparando terapias direcionadas por cateter a trombólise sistêmica. Portanto, a escolha de modalidade deve ser baseada em experiência local e disponibilidade. Nenhuma das estratégias de tratamento mencionadas acima estava disponível em nosso hospital e a paciente estava instável demais para ser transportada a outros hospitais. Além disso, o shunt cardíaco direita-esquerda e a trombose esquerda concomitante, como era este caso, são contraindicações absolutas da trombólise direcionada por cateter.¹⁰

Neste caso, optou-se pela trombólise sistêmica que estava imediatamente disponível, porque o paciente tinha disfunção grave no VD e débito cardíaco baixo grave.

Mais recentemente, no contexto da pandemia da Covid-19, houve relatos de casos de EPA e trombo em trânsito através de forame oval patente, 28 dias após o aparecimento de sintomas de Covid.¹⁰ O estado pró-inflamatório e pró-trombótico explica a hipercoagulabilidade associada à infecção por SARS-CoV-2.¹¹ Ainda não se sabe bem quanto tempo esse estado de hipercoagulabilidade persiste após a recuperação da infecção.¹¹ São necessários mais dados para determinar a duração ideal da anticoagulação.¹¹ Não há dados relacionados à trombectomia cirúrgica nesse contexto.

Conclusões

Apresenta-se aqui um caso muito raro de embolia pulmonar de alto risco, com um grande trombo hipermóvel preso em um defeito de septo interatrial e que cruza as válvulas aórtica e mitral, trazendo também um alto risco de embolia sistêmica. A paciente passou por uma complicação embólica fatal ainda mais rara após a trombólise sistêmica, a oclusão bilateral da artéria renal. Este caso ilustra as decisões difíceis que os clínicos podem vir a enfrentar em sua prática diária. Foi necessário avaliar os prós e os contras da trombólise farmacológica, uma vez que a embolectomia cirúrgica não era uma possibilidade, e as evidências da superioridade da embolectomia cirúrgica em pacientes hemodinamicamente instáveis com disfunção grave do VD ainda são controversas. A utilidade da avaliação multimodal por imagem em todas as etapas de decisão de tratamento também é enfatizada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Stefan M, Rimbas RC, Dragos V; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Stefan M, Rimbas RC, Vornicu R, Dăneț R, Vintilă VD, Dorobăț B, Carp A; Análise e interpretação dos dados: Stefan M, Rimbas RC, Vornicu R, Dăneț R, Vintilă VD, Carp A, Dragos V; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rimbas RC, Dragos V.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing CJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Nkoke C, Faucher O, Camus L, Flork L. Free Floating Right Heart Thrombus Associated with Acute Pulmonary Embolism: An Unsettled Therapeutic Difficulty. *Case Rep Cardiol*. 2015;2015:364780. doi: 10.1155/2015/364780.
3. The European Cooperative Study on the Clinical Significance of Right Heart Thrombi. European Working Group on Echocardiography. *Eur Heart J*. 1989;10(12):1046-59. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059427.
4. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, Rosa M, Goldhaber SZ. Right Heart Thrombi in Pulmonary Embolism: Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2245-51. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00479-0.
5. Konala VM, Naramala S, Adapa S, Aeddula NR, Bose S. An Elderly Man with Syncope, Hypoxia, and Confusion: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2019;11(9):e5567. doi: 10.7759/cureus.5567.
6. Chartier L, Béra J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ, et al. Free-floating Thrombi in the Right Heart: Diagnosis, Management, and Prognostic Indexes in 38 Consecutive Patients. *Circulation*. 1999;99(21):2779-83. doi: 10.1161/01.cir.99.21.2779.
7. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile Thrombi of the Right Heart in Pulmonary Embolism: Delayed Disappearance After Thrombolytic Treatment. *Chest*. 2005;127(3):1051-3. doi: 10.1378/chest.127.3.1051.
8. Português J, Calvo L, Oliveira M, Pereira VH, Guardado J, Lourenço MR, et al. Pulmonary Embolism and Intracardiac Type A Thrombus with an Unexpected Outcome. *Case Rep Cardiol*. 2017;2017:9092576. doi: 10.1155/2017/9092576.
9. Citarella A, Boulemden A, Nadarajah D, Apicella G, Mahmoud A, Shanmuganathan S. A Traveler in Transit: A Case of an Impending Thrombus Entrapped in a Patent Foramen Ovale. *J Card Surg*. 2019;34(11):1402-4. doi: 10.1111/jocs.14224.
10. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619853037. doi: 10.1177/1076029619853037.
11. Fujikura K, Fontes JD, Taub CC. Saddle Pulmonary Embolism and Thrombus-in-Transit Straddling the Patent Foramen Ovale 28 Days After COVID Symptom Onset. *Echocardiography*. 2020;37(8):1296-9. doi: 10.1111/echo.14796.

*Material suplementar

Para verificar as figuras, por favor, clique aqui.

Para assistir ao Vídeo 1, por favor, clique aqui.

Para assistir ao Material Suplementar 3, por favor, clique aqui.

Para assistir ao Material Suplementar 4, por favor, clique aqui.

Para assistir ao Material Suplementar 5, por favor, clique aqui.



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

Atualização da Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Foco em Manejo dos Pacientes com Intervenção Coronária Percutânea – 2022

Update of the Brazilian Society of Cardiology's Perioperative Cardiovascular Assessment Guideline: Focus on Managing Patients with Percutaneous Coronary Intervention – 2022

Realização: Grupo de Avaliação Perioperatória (GAPO) do Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Grupo de Estudos de Antitrombóticos (GEAT) do Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

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: Daniela Calderaro,¹ Luciana Dornfeld Bichuette,¹ Pamela Camara Maciel,¹ Francisco Akira Malta Cardozo,¹ Henrique Barbosa Ribeiro,¹ Danielle Menosi Gualandro,^{1,2} Luciano Moreira Baracioli,^{1,3} Alexandre de Matos Soeiro,^{1,4} Carlos Vicente Serrano Jr.,¹ Ricardo Alves da Costa,⁵ Bruno Caramelli¹

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

Department of Cardiology and Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB), University Hospital Basel, University of Basel,² Basel – Suíça

Hospital Sírio Libanês,³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital BP Mirante,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Esta atualização deverá ser citada como: Calderaro D, Bichuette LD, Maciel PC, Cardozo FAM, Ribeiro HB, Gualandro DM, et al. Atualização da Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Foco em Manejo dos Pacientes com Intervenção Coronária Percutânea – 2022. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(2):536-547

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 de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Foco em Manejo dos Pacientes com Intervenção Coronária Percutânea – 2022

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2021.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Alexandre de Matos Soeiro	Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer, Pfizer, Daiichi Sankyo, Biolab.
Bruno Caramelli	Nada a ser declarado
Carlos Vicente Serrano Jr.	Nada a ser declarado
Daniela Calderaro	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Xarelto e Fineritone; Janssen: hipertensão pulmonar Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Xarelto; Daiichi-Sankyo: Lixiana; Janssen: hipertensão pulmonar
Danielle Menosi Gualandro	Nada a ser declarado
Francisco Akira Malta Cardozo	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Xarelto. C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras. - Bayer: Xarelto. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Xarelto.
Henrique Barbosa Ribeiro	Nada a ser declarado
Luciana Dornfeld Bichuette	Nada a ser declarado
Luciano Moreira Baracioli	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Bayer: Xarelto.
Pamela Camara Maciel	Nada a ser declarado
Ricardo Alves da Costa	Nada a ser declarado

Sumário

1. Introdução	538
2. Redução do Tempo de DAPT	540
2.1. Recomendações sobre Intervalo entre Cirurgia Não Cardíaca Eletiva e Intervenção Coronária Percutânea	543
3. Cuidado Perioperatório Imediato	543
3.1. Manter um dos Antiagregantes	543
4. Revascularização Miocárdica Profilática	544
Referências	545

1. Introdução

O cuidado de pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) e à eventual necessidade de cirurgia não cardíaca precoce é um dos tópicos que gera mais debate em medicina perioperatória, pois envolve questões importantes sobre o manejo da terapia antitrombótica, além das questões habituais de manejo do risco cardíaco em coronariopatia. Se, por um lado, é necessário lidar com o risco hemorrágico, inerente à cirurgia e potencializado pelos antiagregantes plaquetários, por outro, é fundamental

considerar o aumento do risco de trombose de *stent*, especialmente se o tempo programado de dupla antiagregação plaquetária (DAPT) for abreviado. Elementos como premência e porte do procedimento cirúrgico proposto, estado clínico do paciente e dados referentes à angioplastia coronária, tais como intervalo decorrido, contexto eletivo ou de urgência, resultado primário obtido e tipo de *stent* utilizado, são fundamentais para a individualização das recomendações, ponderando-se o risco hemorrágico (Tabela 1) e o risco trombótico (Tabela 2).

Reconhece-se que, no perioperatório, ocorre aumento da trombogenicidade, resultante da agressão cirúrgica e da resposta inflamatória desencadeada por fatores como neoplasia, infecção, traumatismo ou isquemia. A maior trombogenicidade já é identificada como fator de risco para complicações cardiovasculares após operações não cardíacas,¹³ e a interrupção precoce da terapia antiplaquetária potencializa ainda mais o risco dessas complicações.¹⁴ **Dessa forma, intervenções cirúrgicas completamente eletivas devem ser realizadas após o término do tempo ideal de DAPT.** Entretanto, algumas situações, mesmo sem configurar urgência, requerem individualização de conduta por serem tempo-sensíveis: o adiamento a médio prazo compromete o prognóstico da doença de base. Essa é a situação da maioria das indicações de cirurgia oncológica.

Tabela 1 – Fatores associados a risco elevado de sangramento¹⁻⁶

1) Fatores associados a risco elevado de sangramento
Fatores inerentes ao procedimento cirúrgico
Baixo risco:
- Procedimentos gastrointestinais (p. ex., endoscopia, colonoscopia e cápsula endoscópica)
- Procedimentos cardiovasculares (p. ex., implante de marca-passo/CDI ou troca de gerador, ablação cardíaca, cateterismo coronariano por via radial)
- Procedimentos dermatológicos (p. ex., biópsia de pele)
- Procedimentos oftalmológicos (p. ex., cirurgia de catarata)
- Procedimento odontológicos (p. ex., extração de até dois dentes e procedimento endodôntico)
Alto risco:
- Cirurgias com necessidade de anestesia neuroaxial
- Neurocirurgias
- Cirurgias vasculares maiores (p. ex., correção de aneurisma de aorta e endarterectomia carotídea)
- Cirurgias abdominais de grande porte (p. ex., cirurgias de ressecção neoplásica, ressecção de doença diverticular ou inflamatórias intestinais)
- Cirurgias ortopédicas maiores (p. ex., artroplastia de quadril e joelho)
2) Fatores clínicos
História de sangramento prévio
Uso de anticoagulantes orais
Sexo feminino
Idade avançada
Doença renal crônica
Diabetes melito
Anemia
Plaquetopenia
Uso crônico de corticosteroides ou anti-inflamatórios não esteroides

CDI: cardiodesfibrilador implantável.

Tabela 2 – Fatores de risco associados a trombose de stent e eventos isquêmicos pós-angioplastia⁷⁻¹²

Fatores de risco associados à trombose de stent
Suspensão precoce da DAPT
Síndrome coronariana aguda
Diabetes melito
Tabagismo
Neoplasia
Doença arterial periférica
Stent farmacológico de primeira geração
Fração de ejeção ventricular <40%
Lesão de descendente anterior proximal
Angioplastia prévia
Stent em bifurcação coronariana
Stent de pequeno diâmetro
Reestenose intrastent
Stent subdimensionado
Stent de longo comprimento
Fatores de risco associados a eventos isquêmicos pós-angioplastia
Idade avançada
Síndrome coronariana aguda
Infarto agudo do miocárdio prévio
Doença coronariana extensa/complexa
Diabetes melito
Doença renal crônica

DAPT: dupla antiagregação plaquetária.

Registros prospectivos apontam que entre 4,4% e 11% dos pacientes submetidos à ICP necessitam de cirurgia não cardíaca ao longo do primeiro ano.^{15,16} Dados recentes de grande registro italiano, com seguimento prospectivo de 39.362 pacientes pós-ICP, evidenciaram que, já nos primeiros 6 meses, 5,1% dos pacientes necessitaram de cirurgia não cardíaca, e 9,1% deles tinham sido operados ao final do primeiro ano.¹⁷

A recomendação da DAPT, com associação de ácido acetilsalicílico e um inibidor de P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel) após ICP, varia conforme o contexto clínico (doença arterial aguda ou crônica) e tipo de *stent* utilizado. Em pacientes submetidos à ICP na vigência de síndrome coronariana aguda (SCA), recomenda-se a manutenção por 12 meses, podendo a terapia ser reduzida para 6 meses ou estendida, levando-se em consideração o risco individual de sangramento, bem como o risco isquêmico.¹⁸⁻²¹ Já no contexto de doença arterial coronariana (DAC) crônica, a recomendação atual é a realização de DAPT durante tempo mínimo de 4 a 6 semanas para *stents* não farmacológicos, e geralmente de 3 a 12 meses para os *stents* farmacológicos, com abreviação excepcionalmente em 30 dias, a depender do risco de sangramento e geração do *stent* implantado.¹⁸⁻²¹

Fora do contexto perioperatório, muito se discute acerca da extensão da terapia antitrombótica, notadamente após SCA,

para redução de eventos isquêmicos.²² Contudo, na interface perioperatória, o mais comum é termos que lidar com o intervalo mínimo de segurança para interromper a DAPT, ainda que transitoriamente, para, posteriormente, reiniciá-la.

Série emblemática de 40 pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca nas primeiras 6 semanas após ICP com *stent* convencional trouxe atenção direcionada ao tópico, em virtude de seus resultados catastróficos: 20% de mortalidade, 17,5% de infarto agudo do miocárdio (IAM) e 27,5% de sangramento grave no perioperatório.²³ Apesar de outras séries retrospectivas que analisaram complicações cardiovasculares perioperatórias em pacientes com ICP e *stent* não farmacológico prévio²⁴⁻³¹ terem mostrado menor incidência absoluta de eventos, reforçaram o conceito do impacto do intervalo entre os procedimentos no prognóstico, e o intervalo mínimo de segurança variou de 4²⁹⁻³¹ a 6 semanas.²⁴⁻²⁸ Alguns anos depois, o uso dos *stents* farmacológicos de primeira geração foi acompanhado por maiores taxas de trombose tardia, gerando insegurança sobre o tempo ideal de DAPT, sendo estabelecida a duração mínima de 1 ano. Para pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca no primeiro ano após ICP com *stent* farmacológico de primeira geração, a primeira semana após a operação conferiu risco 27 vezes maior de óbito ou IAM que as demais semanas.¹⁵

Nessa época, uma força-tarefa das Sociedades de Cardiologia Norte-Americanas e do Colégio Americano de Cirurgões estabeleceu que toda cirurgia não cardíaca eletiva deveria ser adiada até completar pelo menos 1 ano de terapia, e pacientes com perspectiva de necessitarem de operação em curto prazo não deveriam realizar angioplastia com *stent* farmacológico.³² Outras séries retrospectivas daquela mesma época já sugeriam que os 6 primeiros meses eram os mais críticos.^{27,28,31} Esses resultados marcantes ainda embasam muitas das recomendações quanto ao manejo perioperatório de pacientes com angioplastia coronária nos dias atuais.

Em 2016, Holcomb et al.³³ publicaram interessante análise retrospectiva de 9.381 procedimentos cirúrgicos não cardíacos, realizados, em média, 332 dias após ICP. Concluíram que a incidência de eventos cardíacos adversos após cirurgia não cardíaca era maior nos pacientes com *stent* coronariano em comparação à população pareada por características clínicas e que não necessitou de angioplastia com *stent* (5,7% vs. 3,6%; $p < 0,001$). Por outro lado, o tipo de *stent* – farmacológico ou não – não foi uma característica determinante significativa para o prognóstico (6% vs. 5,3%, $p = 0,30$, respectivamente).³³ Por fim, o mesmo grupo demonstrou que o contexto clínico da ICP influenciou o efeito do intervalo entre os procedimentos para a ocorrência de eventos cardíacos perioperatórios. Assim, para os pacientes que realizaram ICP no contexto de IAM, o risco de complicação perioperatória era expressivamente maior nos primeiros 3 a 6 meses, sugerindo que o contexto clínico era mais relevante que a plataforma do *stent* utilizada,³⁴ mostrando a necessidade de mudança no paradigma anterior, que indicava preferência pelo *stent* não farmacológico na condição de uma perspectiva de cirurgia não cardíaca no curto ou médio prazo.

Em recente estudo prospectivo e randomizado, a utilização de *stent* farmacológico (recoberto com biolimus A9, sem polímero) em associação ao uso de DAPT por 1 mês apresentou resultados melhores que *stent* não farmacológico no que diz respeito à incidência de eventos cardíacos adversos. Entre os 2.466 pacientes estudados, 278 foram operados no primeiro ano após a ICP, e a análise desse subgrupo replicou os dados globais, evidenciando menor necessidade de revascularização da lesão-alvo nos pacientes com *stent* farmacológico (HR 0,28, IC 0,08-0,99, $p = 0,04$). A incidência de óbito cardíaco, IAM ou trombose de *stent* foi 4,7% em 1 ano entre os pacientes com *stent* farmacológico e 10,1% para os pacientes com *stent* não farmacológico (HR 0,46, IC 0,18-1,18; $p = 0,09$). Um achado adicional foi que o menor intervalo entre a cirurgia e a ICP tinha impacto na incidência de evento cardíaco adverso entre os pacientes que receberam *stent* convencional: 14,9% para intervalo < 3 meses vs. 4,4% para intervalo de 4 a 12 meses; HR 3.586 (IC 1.012-12.709, $p = 0,03$).³⁵ O intervalo não impactou o prognóstico dos pacientes que receberam *stent* farmacológico: 4,69% vs. 4,66%, HR 1.056 (IC 0.213-5.232, $p = 0,947$).³⁶ Cabe ressaltar que os procedimentos cirúrgicos ocorreram após o término dos 30 dias de DAPT.

A previsão de cirurgia não cardíaca não deve motivar a preferência por *stent* não farmacológico, conceito antigo e que não parece mais adequado frente às novas evidências.

A seguir, pretendemos discutir as mais novas evidências sobre encurtamento da duração de DAPT (Tabela 3) e, finalmente, contextualizá-las para o perioperatório, com proposta ainda não incorporada nas últimas versões da Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹⁹

2. Redução do Tempo de DAPT

Entre os estudos que testaram 3 meses de DAPT, destaca-se o **OPTIMIZE** (*Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment with the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice*), que avaliou a não inferioridade de 3 meses de DAPT após ICP com *stent* farmacológico de segunda geração em relação a 12 meses, e a continuidade da monoterapia antiplaquetária era feita com ácido acetilsalicílico. Esse estudo envolveu 3.119 pacientes com DAC crônica ou SCA de baixo risco (angina instável ou IAM sem supra ST, após retorno da troponina para nível normal) em 33 centros brasileiros. Não houve diferenças significativas no que diz respeito à morte por todas as causas, IAM, acidente vascular encefálico (AVE) ou sangramentos maiores (6,0% vs. 5,8%, $p = 0,002$ para não inferioridade).³⁷ Em consonância, o **SMART CHOICE** (*Smart Angioplasty Research Team: Comparison Between P2Y12 Antagonist Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Implantation of Coronary Drug-Eluting Stents*), conduzido na Coreia, também demonstrou resultados favoráveis na utilização de DAPT por apenas 3 meses, com taxas de mortalidade, AVE e IAM não inferiores ao grupo que completou 1 ano de DAPT: 2,9% vs. 2,5%; $p = 0,007$ (para não inferioridade). Diferentemente do estudo OPTIMIZE, a monoterapia era mantida com o inibidor de P2Y12 (clopidogrel em mais de 75% dos casos) e, nesse estudo, mais da metade dos pacientes realizou ICP no contexto agudo, incluindo 10% de pacientes com IAM com supra do segmento ST.³⁸

O estudo TWILIGHT (*Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention*) comparou desfechos hemorrágicos e isquêmicos em pacientes de alto risco isquêmico ou hemorrágico submetidos a ICP com *stent* farmacológico, randomizados para DAPT com ácido acetilsalicílico e ticagrelor por 1 ano ou DAPT por 3 meses seguido de monoterapia com ticagrelor. Entre os 7.119 pacientes estudados, 64,8% realizaram ICP no contexto de angina instável ou IAM sem supra do segmento ST e houve redução de 44% da taxa de sangramento clinicamente relevante no grupo com encurtamento da DAPT (4% vs. 7,1%, $p < 0,001$); não houve diferença na incidência de IAM, AVE ou morte entre os grupos (3,9% em ambos os grupos, $p < 0,001$ para não inferioridade).³⁹

No mesmo sentido, recentemente, foram publicados os resultados parciais do estudo EVOLVE short DAPT (*Evaluation of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy in High Bleeding Risk Patients Treated with a Bioabsorbable Polymer-Coated Everolimus-Eluting Stent*), que avaliou a segurança da redução da DAPT, também para 3 meses, em pacientes com alto risco de sangramento e uso de *stent* farmacológico eluído com everolimus e com polímero bioabsorvível (Synergy). Depois de 15 meses de seguimento dos 1.487 pacientes que mantiveram apenas ácido acetilsalicílico após os 3 meses de DAPT, foi

Tabela 3 – Resumo dos principais estudos que testaram DAPT curta (3 meses e 1 mês) em comparação a 12 meses após angioplastia com stent farmacológico

	Tempo de DAPT	N	Inibidor de P2Y12	Antiagregante mantido após término da DAPT	N DAC/sca	Stent	Resultado
OPTIMIZE, 2013	3 vs. 12 meses	3.119	Clopidogrel	Ácido acetilsalicílico	DAC: 2.123 SCA: 996 IAMSST:168	Farmacológico eluído com zotarolimus (Medtronic Inc)	Não inferioridade do regime de 3 meses para morte por todas as causas, IAM, AVC ou sangramentos maiores.
SMART CHOICE, 2019	3 vs. 12 meses	2.912	Clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel	Inibidor P2Y12 (75% clopidogrel)	DAC:1.250 AI: 958 IAMSST: 469 IAMCSST: 314	Farmacológico eluído com everolimus (Xience Prime/ Expedition/Alpine) ou sirolimus (Promus Element/ Premier, SYNERGY)	Não inferioridade do regime de 3 meses para mortalidade por todas as causas, AVC e IAM. Redução de sangramentos BARC 2-5.
TWILIGHT, 2019	3 vs. 12 meses	7.119	Ticagrelor	Ticagrelor	DAC: 2.503 AI: 2.494 IAMSST: 2.120	Farmacológico	Não inferioridade do regime de 3 meses para mortalidade por todas as causas, AVC e IAM. Redução de sangramentos BARC 2-5.
TICO, 2020	3 vs. 12 meses	3.056	Ticagrelor	Ticagrelor	AI: 926 IAMSST: 1.027 IAMCSST: 1.103	Farmacológico eluído com sirolimus (Orsiro, Biotronik)	Não inferioridade do regime de 3 meses para eventos cardiovasculares. Redução de sangramentos maiores e menores (TIMI).
GLOBAL LEADERS, 2018	1 vs. 12 meses	15 968	Ticagrelor	Ticagrelor	DAC: 8.481 AI: 2.022 IAMSST: 3.373 IAMCSST: 2.092	Farmacológico eluído com biolimus	Sem diferenças estatisticamente significantes em relação à incidência de morte por todas as causas, IAM e sangramento.
STOPDAPT-2, 2019	1 vs. 12 meses	3.045	Clopidogrel ou prasugrel	Clopidogrel	DAC: 1.861 AI: 407 IAMSST: 180 IAMCSST: 561	Farmacológico de cromo-cobalto eluído com everolimus (Xience)	Não inferioridade do regime de 1 mês para morte cardiovascular, IAM, AVC, trombose de stent e sangramentos maiores ou menores.
LEADERS-FREE, 2015	DAPT 1 mês; stent eluído com biolimus-A9 sem polímero vs bare-metal	2.466	Clopidogrel	Escolha do médico assistente Ácido acetilsalicílico em 85%	DAC: 1.403 AI: 370 IAMSST: 554 IAMCSST: 105	Farmacológico eluído com biolimus A9 sem polímero (BioFreedom) e bare-metal	Menor incidência de morte cardiovascular, IAM e trombose de stent no grupo com stent farmacológico.
ONYX ONE, 2020	DAPT 1 mês; Stent eluído com zotarolimus sem polímero vs stent eluído com biolimus-A9 sem polímero	1.996	Clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel	Escolha do médico assistente Ácido acetilsalicílico em 56,2%	DAC: 729 AI: 360 IAMSST: 514 IAMCSST: 108	Farmacológico eluído com zotarolimus com polímero (Medtronic) e stent eluído com biolimus-A9 sem polímero (BioFreedom)	Não inferioridade do stent farmacológico com polímero em relação à incidência de morte cardiovascular, IAM e trombose de stent.

DAC: doença coronariana crônica; SCA: síndrome coronariana aguda; AI: angina instável; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do seguimento ST; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do seguimento ST; AVC: acidente vascular cerebral.

Atualização

verificada a não inferioridade do uso de DAPT por 3 meses em relação à incidência de morte e IAM (5,6% vs. 5,7%, $p = 0,0016$ para não inferioridade), e a taxa de trombose de *stent* foi de apenas 0,2%. Ressalta-se que pacientes com IAM ou lesões complexas não foram incluídos nesse estudo.⁴⁰

Finalmente, a estratégia de encurtar DAPT foi testada em pacientes com SCA, incluindo IAM com supra de ST (36% da população), no estudo TICO (*Effect of Ticagrelor Monotherapy vs. Ticagrelor with Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome*). Nesse estudo, realizado em 38 centros da Coreia do Sul, em 3.056 indivíduos submetidos à ICP com *stent* farmacológico eluídos com sirolimus (ORSIRO), foi comparado o uso de ácido acetilsalicílico + ticagrelor por 3 meses, seguido de monoterapia com ticagrelor, vs. 12 meses de ácido acetilsalicílico e ticagrelor. Foi observada redução de 34% no desfecho primário composto por sangramentos maiores e eventos cardiovasculares no grupo que utilizou DAPT por apenas 3 meses (3,9% vs. 5,9%, HR 0,66, IC 0,48-0,92; $p = 0,01$). A diferença ocorreu em virtude da menor incidência das complicações hemorrágicas, sem diferença significativa na incidência de eventos cardiovasculares.⁴¹

A estratégia de duração de DAPT ainda mais curta, de apenas 1 mês após ICP com *stent* farmacológico, também apresenta evidências favoráveis em estudos que incluíram proporções semelhantes de pacientes no contexto eletivo e agudo. O estudo LEADERS FREE (*Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk*) foi conduzido para comparar os resultados de angioplastia com *stent* farmacológico (recoberto com umirolimus, sem polímero) e *stent* não farmacológico, em população de alto risco de sangramento e previsão de apenas 1 mês de DAPT. Entre os 2.466 pacientes randomizados e seguidos durante 390 dias, o *stent* farmacológico foi superior em relação ao desfecho primário de eficácia, com menor necessidade de revascularização da lesão alvo (5,1% vs. 9,8%; $p < 0,001$), bem como em relação ao desfecho primário de segurança: 9,4% de óbito de causa cardiovascular, IAM ou trombose de *stent* em 390 dias vs. 12,9%, HR 0,71; IC 0,56-0,91, $p = 0,005$. Ressalta-se que, nesse estudo, 16% dos pacientes foram incluídos por terem cirurgia não cardíaca de grande porte planejada para o próximo ano, e, conforme previamente descrito, a segurança da estratégia se confirmou na população efetivamente operada.^{35,36}

O estudo ONYX ONE (*Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk*) demonstrou a não inferioridade do *stent* farmacológico com zotarolimus e polímero permanente (Resolute Onyx, Medtronic™) em relação ao *stent* farmacológico recoberto com umirolimus e sem polímero, após 1 mês de DAPT seguida de terapia antiplaquetária única, no que diz respeito ao desfecho primário composto de IAM, trombose de *stent* ou morte cardiovascular (17,1% vs. 16,9%, $p = 0,01$ para não inferioridade).⁴² Nesse estudo, o *stent* farmacológico sem polímero, avaliado no estudo LEADERS FREE, foi assumido como comparador de menor trombogenicidade, e não mais o *stent* não farmacológico.³⁵ Outro importante estudo que avaliou o encurtamento de DAPT foi o STOPDAPT-2 (*Short and Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy*

After Everolimus-Eluting Cobalt-Chromium Stent-2), que envolveu pacientes com DAC estável e SCA e comparou a eficácia de DAPT por 1 vs. 12 meses após implante de *stent* farmacológico de segunda geração com everolimus e polímero permanente (Xience), demonstrando a não inferioridade da terapia farmacológica por 30 dias em relação ao desfecho composto primário de morte cardiovascular, IAM, AVE, trombose de *stent*, sangramentos maiores e menores.⁴³ Já o GLOBAL LEADERS (*Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial*) foi um estudo que tentou demonstrar superioridade da estratégia de ticagrelor e ácido acetilsalicílico por 1 mês, seguida de ticagrelor por 23 meses, em relação a DAPT por 12 meses, seguida de ácido acetilsalicílico por mais 12 meses. Não foi evidenciada diferença significativa na mortalidade global ou incidência de IAM até 2 anos de seguimento entre os grupos estudados.⁴⁴

Recentemente, os dados do estudo XIENCE Short-DAPT foram apresentados, e demonstrou-se não inferioridade em relação a mortalidade e IAM entre as estratégias de DAPT de curta duração (1 ou 3 meses) ou longa duração (por até 12 meses); todos os pacientes foram submetidos à angioplastia eletiva com o *stent* XIENCE, e eram de alto risco para sangramento. O ácido acetilsalicílico foi mantido como monoterapia após a interrupção da DAPT, e, embora 34% dos pacientes tenham sido submetidos à ICP para tratamento de SCA, aqueles com infarto com supra do segmento ST foram excluídos, além dos pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, lesão de enxerto, lesão com trombo, ou até mesmo tratamento de reestenose de *stent*. Também foram excluídos pacientes com programação de cirurgia durante o tempo mínimo planejado de DAPT (1 ou 3 meses).⁴⁵

Recente metanálise envolvendo 79.073 pacientes analisou a utilização dos antiplaquetários (quatro grupos de DAPT), categorizados pela duração, no que diz respeito a eventos isquêmicos e hemorrágicos após ICP com *stent* farmacológico. A referência para comparação foi a DAPT convencional (12 meses), e os outros grupos foram DAPT estendida (> 12 meses), DAPT média (6 meses) e DAPT curta (< 6 meses). De maneira geral, não foi observada diferença na mortalidade entre as diferentes durações de DAPT. A extensão da DAPT por mais de 1 ano propiciou redução de IAM, porém, sem benefício líquido favorável, exceto para pacientes com SCA e baixo risco de sangramento. Por outro lado, a redução da duração da DAPT para 1 ou 3 meses foi não inferior à duração de 12 meses, ou mesmo de 6 meses, no que diz respeito a eventos isquêmicos. A manutenção de monoterapia com inibidor de P2Y12 após curto período de DAPT conferiu o melhor benefício líquido, com redução de sangramentos.⁴⁶

O conjunto das evidências expostas embasam certa segurança para que, no contexto de proposta de cirurgia não cardíaca tempo-sensível, em que se configura alto risco hemorrágico, a DAPT seja abreviada para 3 meses ou até mesmo 1 mês. O que, até há pouco tempo, se preconizava como ideal aguardar 6 meses entre ICP eletiva com *stent* farmacológico e cirurgia não cardíaca, hoje, seguramente,

podemos considerar 3 meses para os *stents* de nova geração. Em situações mais prementes, já há evidências para interrupção de DAPT em 30 dias, analogamente ao que se faz nesse contexto para pacientes com *stent* não farmacológico. Antes desse período, apenas operações não cardíacas de urgência ou emergência se justificam (Figura 1).

Para pacientes que realizaram ICP no contexto agudo, o ideal é completar 1 ano de DAPT antes de operações eletivas; entretanto, na necessidade de procedimentos prementes, o intervalo pode ser reduzido para 6 meses e, excepcionalmente, 1 mês (Figura 2).

Devido à complexidade do manejo da terapia antitrombótica no perioperatório de cirurgias não cardíacas, a decisão sobre o encurtamento de DAPT deve levar em conta o risco individual e cirúrgico de complicações trombóticas e hemorrágicas, sendo idealmente compartilhada entre o cardiologista clínico, o cardiologista intervencionista e a equipe cirúrgica.

2.1. Recomendações sobre Intervalo entre Cirurgia Não Cardíaca Eletiva e Intervenção Coronária Percutânea

3. Cuidado Perioperatório Imediato

3.1. Manter um dos Antiagregantes

Em todas essas situações, apenas um antiagregante deve ser retirado, visto que a retirada de ambos está relacionada a menor intervalo entre a modificação da DAPT e trombose

de *stent*⁴⁷ – exceção para procedimentos de altíssimo risco hemorrágico, notadamente **neurocirurgias**, em que ambos antiagregantes devem ser suspensos e reiniciados o mais precocemente possível. A recomendação consiste em manutenção do ácido acetilsalicílico e retirada do inibidor de P2Y12 alguns dias antes do procedimento, a depender do fármaco utilizado. No caso de uso de dupla antiagregação com clopidogrel, deve-se suspender seu uso 5 dias antes do procedimento, com reintrodução após certificação de boa hemostasia, em acordo com a equipe cirúrgica. Idealmente, a DAPT não deve ser suspensa por período superior a 10 dias no perioperatório.⁴⁷ Quando em uso do ticagrelor, a recomendação ainda permanece de suspensão do fármaco 5 dias antes do procedimento, apesar do já conhecido perfil farmacocinético de mais rápida recuperação da atividade plaquetária quando comparado ao uso de clopidogrel.⁷ Tal fato é corroborado pelos resultados de subanálise dos pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio no estudo PLATO (*Platelet inhibition and patients Outcomes*), em que foram analisados indivíduos randomizados para ácido acetilsalicílico associado a clopidogrel ou ticagrelor, demonstrando menor taxa de sangramentos no grupo em utilização da nova geração de inibidores de P2Y12.⁴⁸ Já o prasugrel deve ser suspenso 7 dias antes de cirurgias não cardíacas.⁴⁹

Com o intuito de avaliar a possibilidade de redução do tempo de suspensão dos inibidores de P2Y12 no contexto pré-operatório, foi realizado o estudo PLAT-CABG (*Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndromes Awaiting Surgical Revascularization*), que utilizou teste de reatividade

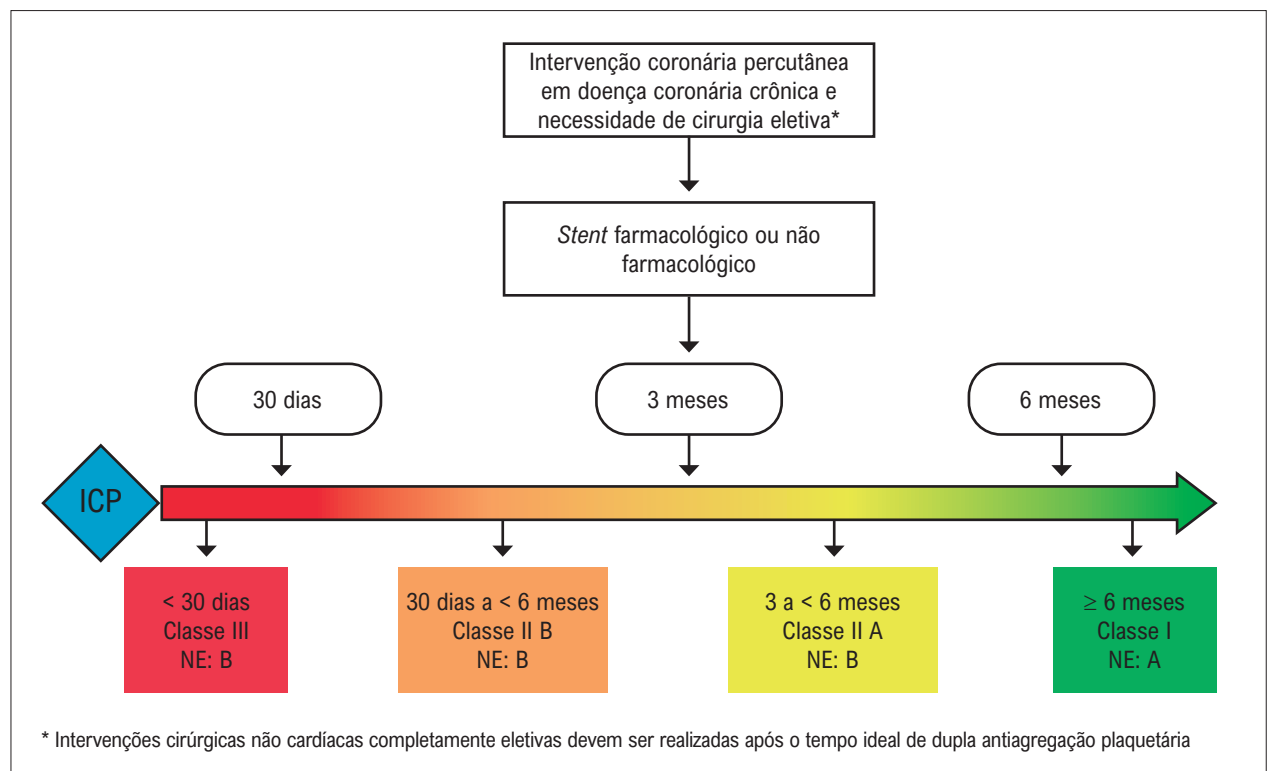


Figura 1 – Fluxograma para definição do intervalo entre cirurgia não cardíaca e ICP para pacientes submetidos à ICP eletiva.

Atualização

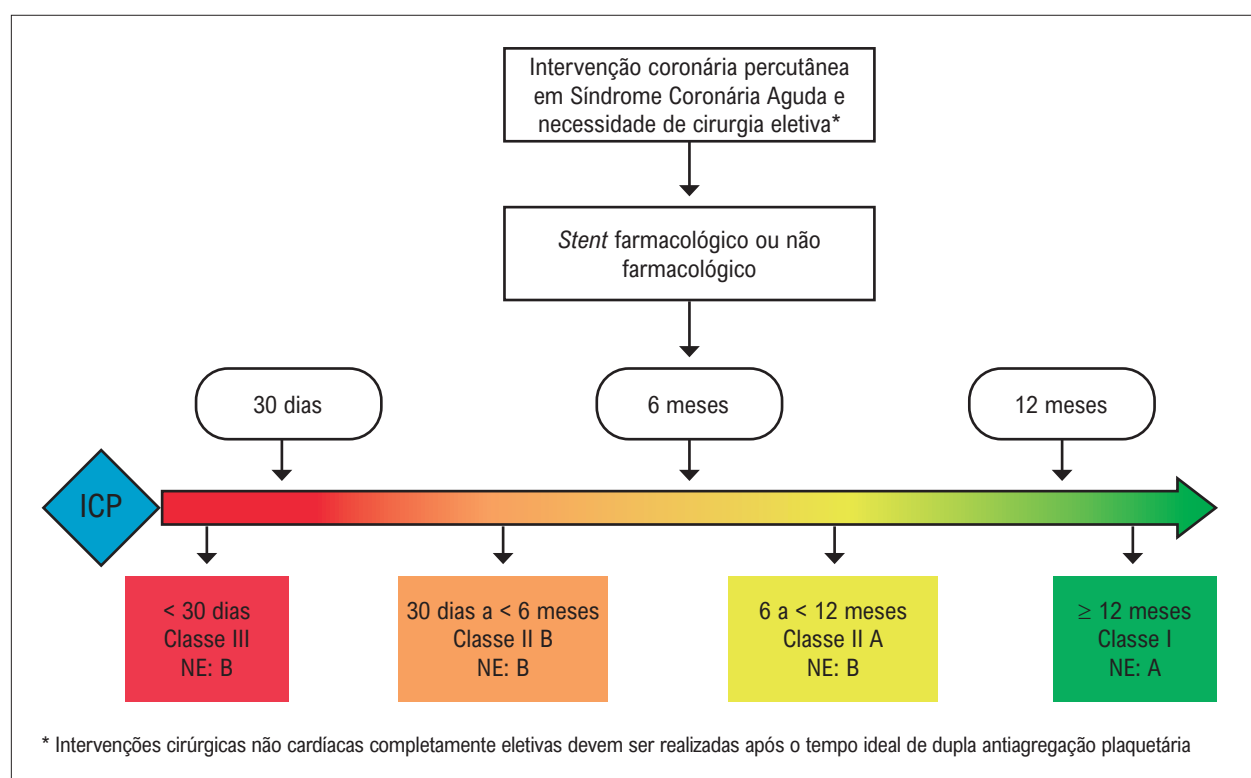


Figura 2 – Fluxograma para definição do intervalo entre cirurgia não cardíaca e ICP para pacientes submetidos à ICP no contexto de síndrome coronariana aguda.

plaquetária antes de cirurgias de revascularização miocárdica em pacientes recebendo ácido acetilsalicílico e clopidogrel, no contexto de SCA. Nesse estudo brasileiro, unicêntrico, de não inferioridade, foi comparado o tempo de suspensão usual do clopidogrel de 5 dias antes da cirurgia com a utilização do teste de reatividade plaquetária a adenosina difosfato para guiar o momento da cirurgia. Foi verificada, no grupo de intervenção, redução do tempo para realização do procedimento cirúrgico (112 horas vs. 136 horas, $p < 0,001$), sem impacto em relação a eventos hemorrágicos maiores no pós-operatório.⁵⁰ Ainda não há recomendações específicas para o uso assistencial sistemático dos testes de agregabilidade plaquetária. Por outro lado, para situações mais prementes, em que não há emergência cirúrgica, mas com interesse clínico (com base em avaliação individual) em encurtar a espera em 1 ou 2 dias, pode ser atrativo considerar tal prática desde que em comum acordo com a equipe cirúrgica.

O conceito de “terapia de ponte”, arraigado no cuidado de pacientes que fazem uso de anticoagulação oral com varfarina, é lembrado no perioperatório de pacientes com DAPT. Entretanto, alguns pontos merecem ressalva. A utilização de heparina de baixo peso molecular não substitui efetivamente a terapia antiagregante, e pode até mesmo aumentar a incidência de eventos hemorrágicos e trombóticos.⁵¹ Por outro lado, a utilização de antiagregação parenteral, com meia-vida mais curta (inibidores de glicoproteína IIb, IIIa), foi testada em séries de casos,^{52,53} constituindo indicação classe IIb pelas diretrizes atuais, naquelas situações de risco trombótico muito elevado.

Sugerimos considerar essa possibilidade apenas para casos muito selecionados, notadamente quando a DAPT é interrompida com menos de 1 mês, após ICP complicada e em contexto agudo (Tabela 4).

Conforme descrito, o conhecimento e a tecnologia caminham no sentido de encurtar o tempo de DAPT, beneficiando, sobretudo, pacientes de alto risco de sangramento. Contudo, sempre que a DAPT for interrompida antes do planejado, é de fundamental importância que a cirurgia seja realizada em centros com suporte multidisciplinar, para monitoramento cardiovascular e retaguarda hemodinâmica, em caso de complicação.

4. Revascularização Miocárdica Profilática

A discussão a respeito do intervalo ideal entre intervenção coronária percutânea e cirurgia não cardíaca pode ocorrer pela necessidade de cirurgia em paciente com ICP recente ou, eventualmente, no planejamento de revascularização miocárdica durante a avaliação pré-operatória do risco cardíaco. Os estudos randomizados que analisaram o impacto da revascularização miocárdica profilática na redução de eventos isquêmicos em pacientes com planejamento de cirurgia vascular não demonstraram impacto significativo da estratégia.⁵⁴⁻⁵⁶ Dessa maneira, a revascularização miocárdica é recomendada apenas em indivíduos com indicação inequívoca ao procedimento, independentemente do contexto perioperatório, e não deve ser realizada de rotina com objetivo exclusivo de reduzir complicações cardiovasculares

Tabela 4 – Recomendações para o manejo dos antiagregantes plaquetários no perioperatório

Sumário de recomendações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Manter o ácido acetilsalicílico na dose de 100mg ao dia durante todo o perioperatório, exceto para neurocirurgias ou procedimentos de risco hemorrágico proibitivo.	I	A
Suspender clopidogrel e ticagrelor 5 dias antes de cirurgias não cardíacas.	I	B
Suspender prasugrel 7 dias antes de cirurgias não cardíacas.	I	B
Em caso de interrupção de DAPT antes do tempo mínimo ideal, realizar cirurgias não cardíacas em centros com suporte multidisciplinar e retaguarda hemodinâmica.	I	C
Realizar cirurgias de baixo risco de sangramento na vigência de DAPT se o intervalo decorrido desde a angioplastia for menor do que 3 meses.	IIa	C
Utilizar teste de agregabilidade plaquetária para abreviar tempo de suspensão de inibidor de P2Y antes de cirurgias não cardíacas.	IIb	B
Para casos de risco trombótico muito elevado (menos de 1 mês de ICP e interrupção de DAPT, utilizar tirofiban como terapia de ponte.	IIb	B
Realizar terapia de ponte com heparina de baixo peso molecular.	III	B

no perioperatório. Nesses casos, para tomada de decisão, sempre deve-se levar em consideração o contexto clínico do paciente, prognóstico da doença base que levou à indicação do procedimento cirúrgico, assim como a necessidade de respeitar o intervalo mínimo de DAPT para as intervenções coronárias percutâneas e o risco de sangramento associado à intervenção. Cabe ressaltar o que previamente já foi exposto, que a previsão de cirurgia não cardíaca não deve motivar a preferência por *stent* não farmacológico, conceito antigo e que não parece mais adequado frente às novas evidências. Outra questão a ser lembrada nas situações de indicação de ICP por risco isquêmico

muito elevado e necessidade de operação não cardíaca tempo-sensível é a possibilidade de ICP exclusivamente com balão, sem *stent*. Há pouca evidência sobre a estratégia, com uso apenas de ácido acetilsalicílico e intervalo de pelo menos 2 semanas até a operação.⁵⁷ Não há garantia na fase de planejamento de que isso seja viável, pois o *stent* pode ser necessário para assegurar o resultado primário da intervenção, de forma que essa estratégia não deve ser utilizada rotineiramente.

As indicações específicas de revascularização miocárdica devem seguir as recomendações das diretrizes de doença coronariana crônica e aguda.^{58,59}

Errata

Edição de Fevereiro de 2022, vol. 118 (2), págs. 536-547

Na “Atualização da Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Foco em Manejo dos Pacientes com Intervenção Coronária Percutânea – 2022”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220039>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 118(2): 536-547, na página 543 da versão em português, figura 1, corrigir o texto do quadrado laranja de “30 dias a < 6 meses” para “30 dias a < 3 meses”. A figura 1 está correta na versão inglês.

Referências

- Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun;55(23):2556-66.
- Moscucci M, Fox KAA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24(20):1815-23.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
- Natsuaki M, Morimoto T, Yamaji K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Shiomi H, et al. Prediction of thrombotic and bleeding events after percutaneous coronary intervention: CREDO-Kyoto thrombotic and bleeding risk scores. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008708.doi:10.1161/JAHA.118.008.708.
- Becker RC, Spencer FA, editors. Fibrinolytic and antithrombotic therapy. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 245-64.
- MacDougall K, Douketis JD, Li N, Clark NP, Tafur A, D'Astous J, et al. Effect of direct oral anticoagulant, patient, and surgery characteristics on clinical outcomes in the Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation Study. *TH Open*. 2020;4(3):e255-62.
- Campo G, Tebaldi M, Vranckx P, Biscaglia S, Tumscitz C, Ferrari R, et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(6):506-12.

Atualização

8. Costa F, Van Klaveren D, Feres F, James S, Räber L, Pilgrim T, et al. Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):741–54.
9. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2016;134(10):e123–55.
10. Kuramitsu S, Ohya M, Shinozaki T, Otake H, Horie K, Kawamoto H, et al. Risk factors and long-term clinical outcomes of second-generation drug-eluting Stent thrombosis: Insights from the REAL-ST registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(6):e007822.
11. Ullrich H, Münzel T, Gori T. Coronary Stent thrombosis- predictors and prevention. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(18):320–6.
12. Cayla G, Hulot J-S, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA*. 2011;306(16):1765–74.
13. Calderaro D, Pastana AF, Flores da Rocha TR, Yu PC, Gualandro DM, DeLuccia N, et al. Aspirin responsiveness safely lowers perioperative cardiovascular risk. *J Vasc Surg*. 2013;58(6):1593–9.
14. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, Biccari BM, Guyatt G, Leslie K, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2018;168(4):237–44.
15. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhilb SR, Jeremias A, et al. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(9):920–7.
16. Tokushige A, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, et al. Incidence and outcome of surgical procedures after coronary bare-metal and drug-eluting stent implantation: a report from the CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):237–46.
17. Saia F, Belotti LM, Guastaroba P, Berardini A, Rossini R, Musumeci G, et al. Risk of adverse cardiac and bleeding events following cardiac and noncardiac surgery in patients with coronary stent: how important is the interplay between stent type and time from stenting to surgery? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(1):39–47.
18. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–60.
19. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornari LS, et al. 3 Diretriz de avaliação cardiovascular perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3 Supl 1):1–104.
20. Serrano CV Jr, Soeiro AM, Leal TCAT, Godoy LC, Biselli B, Hata LA, et al. Statement on antiplatelet agents and anticoagulants in cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Aug 8;113(1):111–34.
21. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016;134(10):e123–e155.
22. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–800.
23. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1288–94.
24. Reddy PR, Vaitkus PT. Risks of noncardiac surgery after coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):755–7.
25. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(2):234–40.
26. Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, Graham C, Wild SH, Slack R, et al. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):236–42.
27. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG and Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310(14):1462–72.
28. Wijeyesundera DN, Wijeyesundera HC, Yun L, Wasowicz M, Beattie WS, Velianou JL, et al. Risk of elective major noncardiac surgery after coronary stent insertion: a population-based study. *Circulation*. 2012;126(11):1355–62.
29. Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, Michon PB, Hathaway MF, Lindeen KC, et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology*. 2008;109(4):588–95.
30. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63(2):141–5.
31. Van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, Hoeks SE, Schenkeveld L, de Jaegere PP, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1229–34.
32. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):734–9.
33. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Maddox TM, Hawn MT. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg*. 2016;263(5):924–30.
34. Holcomb CN, Hollis RH, Graham LA, Richman JS, Valle JA, Itani KM, et al. Association of coronary stent indication with postoperative outcomes following noncardiac surgery. *JAMA Surg*. 2016;151(5):462–9.
35. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2038–47.
36. Richardt G, Abdelghani M, Allali A, Toelg R, Abdellaoui M, Krackhardt F, et al. Polymer-free drug-coated vs. bare-metal coronary stents in patients undergoing non-cardiac surgery: a subgroup analysis of the LEADERS FREE trial. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(2):162–71.
37. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310(23):2510–22.
38. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(24):2428–37.
39. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2032–42.

40. Kirtane AJ, Stoler R, Feldman R, Neumann FJ, Boutis L, Tahirkheli N, et al. Primary results of the EVOLVE short DAPT study: evaluation of 3-month dual antiplatelet therapy in high bleeding risk patients treated with a bioabsorbable polymer-coated everolimus-eluting stent. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14(3):e010144.
41. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, Yun KH, Kim YH, Suh Y, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323(23):2407-16.
42. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1208-18.
43. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(24):2414-27.
44. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet.* 2018;392(10151):940-9.
45. Valgimigli M, Cao D, Makkar RR, Bangalore S, Bhatt DL, Angiolillo DJ, et al. Design and rationale of the XIENCE short DAPT clinical program: An assessment of the safety of 3-month and 1-month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing PCI with an everolimus-eluting stent. *Am Heart J.* 2021;231:147–56. doi:10.16/j.ahj.2020.09.019.
46. Khan SU, Singh M, Valavoor S, Khan MU, Lone AN, Khan MZ, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents: a systematic review and network meta-analysis. *Circulation.* 2020;142(15):1425-36.
47. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation.* 2009;119(12):1634-42.
48. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):672-84.
49. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.
50. Nakashima CAK, Dallon LAO, Lisboa LAF, Jatene FB, Hajjar LA, Soeiro AM, et al. Platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes awaiting surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Mar 16;77(10):1277-86.
51. Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, Limbruno U, Senni M, Guagliumi G, et al. Impact of bridging with perioperative low-molecular-weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non-cardiac surgery. *Thromb Haemost.* 2015;114(2):423-31.
52. Ceppa DP, Welsby IJ, Wang TY, Onaitis MW, Tong BC, Harpole DH, et al. Perioperative management of patients on clopidogrel (Plavix) undergoing major lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(6):1971-6.
53. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth.* 2010;104(3):285-91.
54. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2795–804.
55. Garcia S, Rider JE, Moritz TE, Pierpont G, Goldman S, Larsen GC, et al. Preoperative coronary artery revascularization and long-term outcomes following abdominal aortic vascular surgery in patients with abnormal myocardial perfusion scans: a subgroup analysis of the coronary artery revascularization prophylaxis trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(1):134–41.
56. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE, et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(17):1763–9.
57. Brilakis ES, Orford JL, Fasseas P, Wilson SH, Melby S, Lennon RJ, et al. Outcome of patients undergoing balloon angioplasty in the two months prior to noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2005;96(4):512-4.
58. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganian D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol* 2014; 03(2 supl.2):1-59.
59. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RHM, Précoma DB, Lemke W, Timerman A, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):181-264. doi:10.36660/abc.20210180.

